

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019.К/В.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ  
КЕНГАШ**

---

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ**

**СОБИРОВА ФОТИМА АЗАМЖАНОВНА**

**ЛАГОХИЛИН ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ, СУПРАМОЛЕКУЛЯР  
КОМПЛЕКСЛАРИНИ ОЛИШ ВА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё**

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

**Тошкент 2020**

УДК 542.91:547.94. 547.1:547.1.18. 547.46.054.

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии по  
химическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)  
on chemical sciences**

**Собирова Фотима Азамжоновна**

Лагохилин ҳосилалари синтези, супрамолекуляр комплексларини олиш ва  
уларнинг биологик фаоллиги ..... 3

**Собирова Фотима Азамжоновна**

Синтез производных лагохилина, получение супрамолекулярных комплексов  
и их биологическая активность.....21

**Sobirova Fotima Azamjonovna**

Synthesis of lagochiline derivatives, obtaining supramolecular complexes and their  
biological activity ..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... .42

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.02/30.12.2019.К/В.37.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ  
КЕНГАШ**

---

**БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ**

**СОБИРОВА ФОТИМА АЗАМЖАНОВНА**

**ЛАГОХИЛИН ҲОСИЛАЛАРИ СИНТЕЗИ, СУПРАМОЛЕКУЛЯР  
КОМПЛЕКСЛАРИНИ ОЛИШ ВА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё**

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

**Тошкент 2020**

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида :  
B2019.2.PhD/K207 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим тармоғида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** **Матчанов Алимжон Давлатбоевич**  
кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

**Расмий оппонентлар:** **Ташмухамедов Мугражитдин Салахович**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Маулянов Салихжон Олимжонович**  
кимё фанлари номзоди, доцент

Диссертация ҳимояси Биоорганик кимё институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.K/B.37/01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 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 2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2020 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 миқёсида ўсимликлардан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш, уларни кимёвий модификация қилиш, махсус фаолликларини ўрганиш ва саноат миқёсида ишлаб чиқариш усулларини амалиётга тадбиқ қилиш бўйича кўплаб илмий изланишлар олиб борилмоқда. Тиббиётда ўсимликлардан олинadиган дори воситалари яллиғланиш, ўткир ва сурункали оғриқлар билан кечувчи турли патологик ҳолатларни, юрак, қон-томир тизими касалликларини олдини олиш ва даволашда ишлатиб келинмоқда. Замонавий асбоб-ускуналар билан жиҳозланган биоорганик кимё, фармакология, биотехнология, тиббиёт кимёси соҳаларининг ривожланиши турли касалликларга қарши қўлланилувчи, кам захарли, танлаб таъсир қилувчи ҳамда кам дозада самарали таъсирга эга янги дори воситаларини яратиш имконини бермоқда.

Ҳозирги кунда жаҳонда доривор ўсимликларнинг кимёвий таркибини ўрганиш, ўсимликдан асосий таъсир қилувчи моддаларни (терпеноидлар, алкалоидлар, флавоноидлар, полифеноллар, полисахаридлар, кумаринлар, гликозидлар ва бошқа моддалар) индивидуал ҳолда ажратиб олиб, уларнинг кимёвий тузилишлари ва биологик фаолликларини ўрганиш долзарб мавзулардан ҳисобланади. “Клатрогенлар” деб номланувчи қуйи молекуляр табиий бирикмалар ўсимлик таркибидаги сувда кам эрийдиган моддаларни сувда эрувчан ҳолатга ўтказиш ҳамда уларнинг синергистик хусусиятларини кучайтириш ва кам дозада самарали таъсир кўрсатувчи препаратлар яратиш имкониятларини бермоқда. Сўнгги йилларда глицирризин кислотаси ва унинг ҳосилалари асосида сувда кам эрийдиган дори воситалари билан супрамолекуляр комплексларни олиш орқали янги самарали дори воситалари яратилиб, тиббиёт амалиётига тадбиқ этилмоқда.

Мамлакатимизда маҳаллий ўсимликлар хом ашёси асосида импорт ўрнини босувчи табиий дори воситаларини яратиш, аҳолини сифатли дори-дармонлар билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга ошириб келинмоқда, натижада маҳаллий доривор ўсимликлардан самарали, импорт ўрнини босувчи дори воситаларини ишлаб чиқариш усуллари яратилиб, тиббиёт амалиётига жорий қилишга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида «Фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган<sup>1</sup>. Бу борада, маҳаллий ўсимлик ва ҳайвон хом-ашёлари асосида олинган биологик фаол моддаларни тадқиқ қилиш, уларнинг тузилиши ва фармакологик фаоллигини ўрганиш ҳамда улар асосида янги, самарали дори воситаларини яратиш муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2010 йил 15 декабрдаги 1442-сонли «GMP талабларига жавоб берадиган ўсимлик хом ашёларидан оригинал

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги фармони

дори воситалари субстанциялари ва ниҳоятда зарур бўлган генерик дори воситалари субстанцияларини яратиш, ишлаб чиқиш» ва 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сонли «Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-2640-сонли «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори ҳамда ушбу соҳа бўйича қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация ишида олиб борилган тадқиқотлар муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Табобатда кенг қўлланилиб келинган таркибида биологик фаол дитерпеноид сакловчи *Lagochilus* тури ўсимлиги Марказий Осиё ҳудудида қадимдан маълум. Бу ўсимликнинг сувли қайнатмалари ва дамламалари турли қон кетишларда, шамоллаш, ошқозон - ичак касалликларини даволашда узоқ йиллардан буён фойдаланиб келинмоқда. Ўсимлик тоғ олди ҳудудларда ёввойи ҳолда ўсади ва уни маданийлаштириш ишлари ҳам амалга оширилган. Ушбу ўсимликнинг асосий таъсир этувчи моддалари лагохилин дитерпеноиди ва унинг ҳосилалари ҳисобланади. Ҳозирги вақтда лагохилин ва унинг ҳосилаларини ўсимликдан ажратиб олиш ва синтез қилиш, кимёвий тузилишини, фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш ва уларни саноат миқёсида ишлаб чиқариш технологияларини яратиш бўйича жаҳонда ва республикамизда кўплаб илмий изланишлар олиб борилган. Жумладан, С.А.Япарова, И.Э.Акопов, П.Ф.Влад, Д.Попа, О.С.Содиқов, Г.В.Лазуревский, М.М.Абрамов, О.С.Чижов, М.Хатамов М.И.Икрамов, Х.А.Асланов, И.И.Ибрагимов, Т.Р.Абдурахманов, С.А.Ауелбеков, У.Н.Зайнутдинов, Д.Н.Далимов, З.И.Мавлянкулова, Т.П.Пўлатова, А.Д.Матчанов, А.Х.Исломов каби олимлар томонидан кўплаб илмий тадқиқот ишлари олиб борилган. 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 сақлаши аниқланган. М.И.Икрамов *L. inebrians* ўсимлигида вегетатив даврига қараб эфир мойларининг ҳосил бўлиш динамикасини ўрганишган. Илмий адабиётларда баён қилинишича, *Lagochilus* ўсимликларидаги асосий таъсир этувчи моддалари сифатида лагохилин ва унинг ацетил ҳосилалари кўрсатилган. Профессор У.Н.Зайнутдинов томонидан *Lagochilus* тури ўсимликларидан 30 дан ортиқ табиий бирикмалар ажратиб олинган.

Ўсимликдан ажратиб олинган биологик фаол бирикма асосида 5 босқичда кимёвий синтез усули асосида олинган Лагоден препарати бошланғич моддага нисбатан кам унум (15-17%) ларда чиқиши ҳамда таннархи юқорилиги сабабли ушбу дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш тўхтатилган.

Глицирризин кислота (ГК) ва унинг тузлари асосида олинган комплекс бирикмаларнинг физик-кимёвий хусусиятлари, таъсир механизмлари бўйича Г.А.Толстиков бошчилигида чуқур илмий изланишлар олиб борилган. Шунингдек, профессор Д.Н.Далимов ва А.Д.Матчановлар томонидан ГК ҳамда унинг тузлари билан лагохилиннинг супрамолекуляр комплекс бирикмалари олиниб, уларнинг сувли эритмаларидаги мицелляр тузилиши, барқарорлиги ва термодинамик хусусиятлари комплекс ҳосил қилувчи компонентлар нисбатига ва уларнинг кимёвий тузилишига боғлиқлиги аниқланган. Лекин шу вақтгача олиб борилган изланишлар асосан ўсимлик таркибидаги кимёвий моддаларнинг тузилишини ўрганиш, биологик фаол бирикмаларни лаборатория шароитида ажратиб олиш усулларига бағишланган бўлиб, уларни лаборатория шароитида дикарбон кислоталари билан ҳосилалари синтези, уларни сувда эрувчан шаклга ўтказиш усуллари борасида илмий ишлар олиб борилмаган.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ва илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Биоорганик кимё институтида ФА-И11-ТО11 «Глилагин гемостатик препаратини ишлаб чиқариш технологиясини ўзлаштириш ва лагохилинни олиш техник шароитларини ишлаб чиқиш» (2015-2016 йй.), ПЗ-2017092157 «Юмшоқ гемостатик дори шакллариини ишлаб чиқиш» мавзусида олиб борилган амалий лойиҳалар доирасида бажарилган (2018-2020 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади** лагохилиннинг икки асосли карбон кислоталари билан ҳосилалари синтези, ГК ҳамда унинг айрим тузлари билан супрамолекуляр комплексларини олиш, биологик фаоллигини аниқлаш, шунингдек гель шаклидаги гемостатик дори воситасини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

лагохилиннинг айрим дикарбон кислота ангидридлари билан мураккаб эфирларини ва уларнинг сувда эрувчан тузларини синтез қилиш;

синтез қилинган бирикмаларнинг кимёвий тузилишини, физик-кимёвий ва спектрал хусусиятларини ўрганиш;

лагохилин янги ҳосилаларининг ГК ва тузлари билан супрамолекуляр комплексларни олиш, физик-кимёвий хусусиятлари, кимёвий тузилиши, барқарорлик константаси ва спектрал хусусиятларини ўрганиш.

ангидролагохилинни синтез қилиш ва унинг сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш, физик-кимёвий ва спектрал хусусиятлари ўрганиш.

синтез қилинган ва олинган бирикмаларнинг махсус гемостатик фаолликларини ўрганиш, кимёвий тузилиши билан биологик фаоллиги орасидаги боғлиқликни таҳлил қилиш.

гель шаклидаги гемостатик дори воситасини ишлаб чиқиш ва стандартлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида бозулбанг (*Lagochilus inebrians* Bge), ширинмия (*Glycirrhiza glabra*) ўсимликлари терпеноидлари ва гель шаклидаги гемостатик дори воситаси олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** Лагохилиннинг дикарбон кислота ангидридлари билан мураккаб эфирлари ва ангидро ҳосиласи синтези ҳамда ГК, глицирризин кислотасининг моноаммонийли (ГКМАТ) ва монокалийли тузи (ГКМКТ) асосида супрамолекуляр комплексларини олиш, уларнинг гемостатик фаоллигини ўрганишдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот ишида органик ва биоорганик кимё (хайдаш, филтрлаш, этерификация, экстракция, лиофил қуритиш), физик-кимёвий (қовушқоқлик, барқарорлик константаси) ва спектрал (УБ, ИҚ, <sup>1</sup>Н ЯМР), хроматографик (ЮҚХ, ЮССХ) усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

биринчи марта дикарбон кислоталари ангидридлари асосида лагохилиннинг мураккаб эфирлари кимёвий синтези амалга оширилди, олинган моддаларнинг физик-кимёвий ва спектрал хусусиятлари ҳамда кимёвий тузилишлари аниқланган;

илк бор синтез қилинган моддаларнинг сувда эрувчан супрамолекуляр комплекс бирикмалари олиниб, уларнинг физик-кимёвий, спектрал ва гидродинамик хусусиятлари, барқарорлик константалари ҳамда Гиббс эркин энергиялари қийматлари аниқланган;

лагохилин янги ҳосилаларининг махсус гемостатик фаоллиги уларнинг кимёвий тузилишига, уларнинг таркибидаги карбоксил гуруҳларининг сонига, жойлашган ўрнига ва сувда эрувчанлигига боғлиқ эканлиги аниқланган.

лагохилин супрамолекуляр комплекс бирикмасининг янги гемостатик гель шаклидаги дори воситасининг мақбул таркиби аниқланди ва давлат фармакопееяси талабларига мувофиқ стандартлаш ишлари амалга оширилиб, унинг спецификацияси ҳамда вақтинчалик фармакопеея мақоласи (ВФМ) лойиҳаси ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

Лагохилин ҳосилаларининг биологик фаоллиги лагохилин трисукцинатнинг натрийли тузи 1,0 мг/кг дозада қон кетиш вақтини 1,5-3,0 мартага, қон йўқотиш миқдори эса 16 мартага қисқартириши. ГКМАТ:ЛгТриС (4:1) комплекс 1,0 мг/кг қон кетиш вақтини 3,6 мартага, қон кетиш миқдорини 26,4 мартага, ГК:Ангидролагохилин (Анг) (4:1) 10 мг/кг қон кетиш вақтини 1,4 мартага, қон йўқотиш миқдорини эса 42 мартага камайтириши аниқланди.

Супрамолекуляр комплекс бирикмалар фосфатли буфер муҳитида барқарорлик константалари ва Гиббс эркин энергиялари қийматлари аниқланди, бундан комплекс ҳосил бўлиши ўз-ўзидан борадиган жараён эканлиги кўрсатилди.

Супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг қовушқоқлиги турли хил муҳитларда ўрганилганда, комплекс ҳосил бўлишида молекулалараро водород боғлар, гидрофоб-гидрофоб таъсирлашишлар ҳамда бошқа ноковалент табиатли



боғлар ҳисобига комплекс бирикмалар барқарорлашиши, сувли эритмаларида эса гидрофоб-гидрофоб таъсирлашиш ҳисобига мувофиқлашиши исботланди.

Глилагин субстанцияси янги гемостатик гел шаклини мақбул таркиби ишлаб чиқилди, унинг гемостатик фаоллиги аналогларига нисбатан (гемостатик дока - Россия, гемостатик губка - Россия, ТахоКомб - Австрия) 1,5-2,0 баравар юқори эканлиги кўрсатилди ва давлат фармакопеяси талабларига мувофиқ стандартланди, спецификацияси ҳамда ВФМ лойиҳаси ишлаб чиқилди.

Гипоосмотик стресс шароитида лагохилин ҳосилалари ҳужайра ҳажм бошқарилишини ингибирлаб, уларнинг тимоцитлар ҳажм бошқарилишида иштирок этувчи  $Ca^{2+}$ ,  $K^{+}$  ва  $Cl^{-}$  каналларига самарали таъсир этиши мумкинлиги кўрсатилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** лагохилиннинг янги ҳосилалари олинганлиги замонавий инструментал таҳлил усуллари (УБ-, ИҚ-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, спектрофотометрия), кимёвий (синтез, гидролиз, чўктириш) ва фармакологик усуллардан фойдаланилганлиги билан изоҳланади. Олинган натижаларнинг исботи бўлиб мутахассисларнинг эксперт баҳолари, тадқиқот натижаларининг халқаро илмий конференциялардаги муҳокамаси ва тақриз қилинган илмий нашрларда чоп этилганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти лагохилин дитерпеноидининг айрим дикарбон кислота билан мураккаб эфирлари синтез қилинганлиги ҳамда *Glycyrrhiza glabra* ўсимлиги илдизидан ажратиб олинган ГК ва унинг аммонийли тузи (ГКМАТ) асосида янги супрамолекуляр комплекс бирикмалари олиниб, уларнинг кимёвий тузилишлари замонавий физик-кимёвий ва спектрал усуллар ёрдамида тасдиқланганлиги, уларнинг кимёвий тузилиши ва биологик фаоллиги улар таркибидаги карбоксил гуруҳларнинг миқдори ва ўрнига боғлиқлиги аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти лагохилиннинг супрамолекуляр комплекс бирикмасининг янги гел шаклидаги гемостатик дори шакли мақбул таркиби аниқланди ва давлат фармакопеяси талабларига мувофиқ стандартлаш ишлари амалга оширилиб, унинг спецификацияси ҳамда ВФМ лойиҳаси ишлаб чиқилди. Бу эса ўз навбатида янги гемостатик дори воситаларини яратишда илмий асос бўлиб хизмат қилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Лагохилин ҳосилалари синтези, супрамолекуляр комплексларини олиш ва уларнинг биологик фаоллиги бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ГК ва ГКМАТнинг лагохилин ҳосилалари билан олинган комплекслари С-А-2018-004 «Анор (*Punica granatum L.*)нинг биотехнологик коллекциясини яратиш ва патогенсиз кўчатларини олиш технологиясини йўлга қуйиш» лойиҳасида анорнинг *in vitro* шароитда патогенсиз кўчатларини олишда фойдаланилган (ЎзР ОЎМТВ нинг 2020 йил 29 август, 89-03-2936-сонли маълумотномаси). Натижада *in vitro* шароитидаги озуқа муҳитига ГК ва ГКМАТнинг лагохилин ҳосилалари билан олинган комплекслари қўшилганда,

анорнинг каллус тўқималаридан вегетатив органларнинг ҳосил бўлишини тезлаштириш имқонини берган.

Лагохилиннинг дикарбон кислоталар билан олинган ҳосилалари ФА-А11-Т060 рақамли «Перспектив иммуно-модулятор ва саратонга қарши препаратлар сифатида хужайра ҳажм бошқа-рилиши ва ҳажмга боғлиқ анион каналларининг янги модуляторларини излаш» лойиҳасида гипоосмотик стресс шароитида тимоцит хужайралари ҳажм бошқарилишига таъсири ўрганишда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси томонидан берилган 2020 й 30 сентябрь 4/1255-2088-сонли маълумотнома). Натижада лагохилин ҳосилалари назорат билан солиштирилганда гипоосмотик стресс шароитида хужайра ҳажм бошқарилиш хусусиятини назоратга нисбатан сезиларли таъсир этиш имқонини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 12 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 22 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 4 таси халқаро журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 108 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

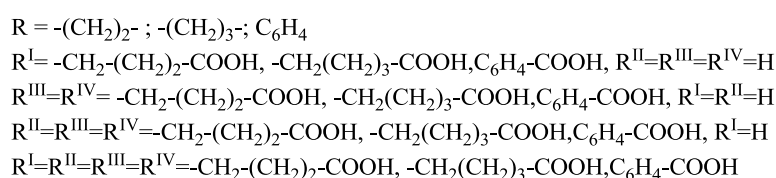
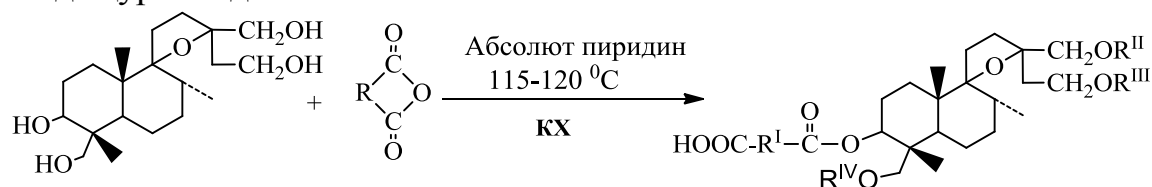
**Диссертациянинг кириш қисмида** диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ҳамда вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, Ўзбекистон Республикасида фан ҳамда технологияларни ривожлантириш йўналишига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, натижаларнинг назарий ҳамда амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш асослари келтирилган, нашр қилинган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг *Lagochilus inebrians Bunge* тури ўсимликларининг **кимёвий таркиби, биологик фаол бирикмаларининг кимёвий тузилиши (Адабиётлар шарҳи)** деб номланган **биринчи бобида** илмий тиббиётда ва халқ табobatiда узоқ йилар мобайнида қўлланиб келинаётган ўсимликларга таъриф берилган. Бундан ташқари диссертациянинг асосий объекти ҳисобланган лабгулдошлар оиласи вакили *Lagochilus inebrians Bunge* ўсимлигининг кимёвий таркиби, тузилиши, кимёвий ўзгартиришлар орқали олинган янги ҳосилалари ва биологик фаолликлари ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Ушбу бобда шунингдек икки асосли карбон кислоталар, уларнинг кимёвий

тузилиши, реакцион қобилияти ҳамда ҳосилаларининг биологик фаолликлари тўғрисидаги илмий манбаалар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг Лагохилиннинг янги ҳосилалари синтези, уларнинг супрамолекуляр комплексларини олиш ва биологик фаоллиги тадқиқи (Олинган натижалар таҳлили) деб номланган иккинчи бобида тадқиқотчи томонидан олинган натижалар таҳлил қилинган.

Адабиётда келтирилган усулларни модификация қилган ҳолда илк бор лагохилиннинг қаҳрабо, глутар ва фтал ангидриди билан реакциялари орқали қатор мураккаб эфирлар синтез қилинди. (1-схема). Лагохилин моносукцинат рангсиз ёғсимон, этанол, метанол, ацетон, хлороформ каби органик эритувчиларда яхши эрийди, сувда ёмон эрийди. Шу усулда лагохилиннинг ди-, три-, тетрасукцинат ҳосилаларини 1ммоль лагохилинга мос моль миқдорларда қаҳрабо ангидриди қўшиб олинади. Лагохилин сукцинатларининг сувда ёмон эрувчанлиги биологик фаоллигини ўрганишда қийинчиларга олиб келади. Шунинг учун сувсиз ацетон муҳитида сукцинатлар эритилиб, NaOH нинг этанолдаги 10% ли эритмаси аста секинлик билан чўкма тушиши тўхтагунча қуйилди, чўкмалар филтрлаб олинди, хона ҳароратида қуритилди.



### 1-схема. Лагохилиннинг мураккаб эфирлари синтези умумий схемаси

Лагохилиннинг глутар ва фтал ангидридлари билан кимёвий реакцияси юқорида келтирилган усуллар ёрдамида амалга оширилди.

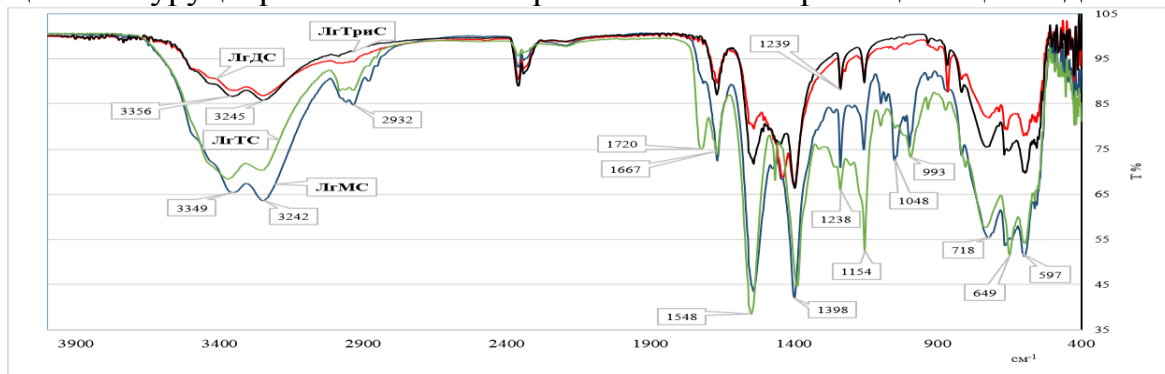
1-жадвал

### Лагохилин ҳосилаларининг айрим физик-кимёвий катталиклари

№	Лг ҳосила-и	Т.суюқ °С	Эрувчанлиги	Унуми %	№	Лг ҳосила-и	Т.суюқ.°С	Эрувчанлиги	Унуми %
1	Лг	167-168	ацетон	1-1.5	8	ЛгТриСНТ	285-286	Сув	85-89
2	ЛгМС	Ёғси-н	ацетон	80-82	9	ЛгТСНТ	300-301	Сув	89-90
3	ЛгДС	Ёғси-н	ацетон	80-85	10	ЛгМГл	Ёғси-н	ацетон,	90-95
4	ЛгТриС	Ёғси-н	ацетон	85-90	11	ЛгДГл	Ёғси-н	бензол	90-92
5	ЛгТС	Ёғси-н	ацетон	90-95	12	ЛгТрГл	Ёғси-н	Ацетон	90-91
6	ЛгМСНТ	200-201	Сув	90-95	13	ЛгТГл	Ёғси-н	Бензол	90-94
7	ЛгДСНТ	260-261	Сув	76-80	14	ЛгМГлНТ	250-251	Сув	90-95
15	ЛгДГлНТ	260-261	Сув	90-94	21	ЛгТФт	Ёғси-н	пиридин,	76-80

16	ЛгТриГлНТ	281-282	Сув	95-97	22	ЛгМФтНТ	308-310	Сув	85-89
17	ЛгТГлНТ	298-300	Сув	95-97	23	ЛгДФтНТ	320-322	Сув	89-90
18	ЛгМФт	Ёғси-н	Ацетон	85-90	24	ЛгТриФтНТ	330-332	Сув	90-95
19	ЛгДФт	Ёғси-н	Ацетон	90-95	25	ЛгТФтНТ	340-342	Сув	90-95
20	ЛгТриФт	Ёғси-н	Ацетон	90-95					

Олинган моддаларнинг ИҚ спектроскопия усули ёрдамида таркибидаги функционал гуруҳларнинг асосий тебраниш частоталари таҳлил қилинди.



1-расм. Лагохолин сукцинат ҳосилаларининг ИҚ-спектри

Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

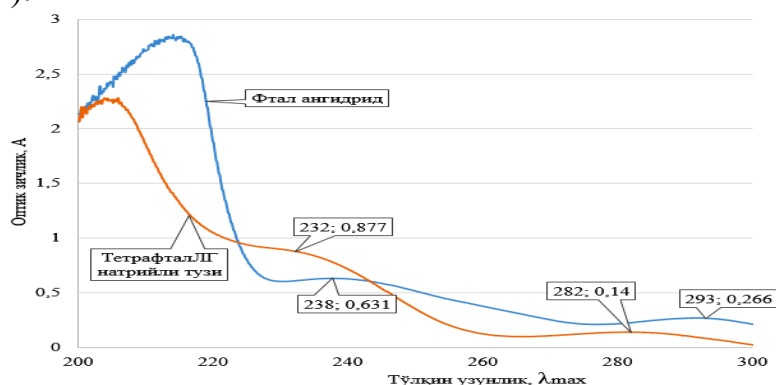
2-жадвал

### Лагохолин ҳосилаларининг ИҚ спектрдаги асосий тебраниш частоталари

№	Лг ҳосилалари	ИҚ-спектр ( $\nu$ , $\delta$ ), $\text{cm}^{-1}$
1	Лг	$\nu = (\text{CH}_2-\text{CH}_3)$ 2930 – 2890; $(-\text{C}-\text{O}-\text{C})$ ; $\delta = 1050-1000$
2	ЛгМС	$\nu = (-\text{OH})$ 3550-3200; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1750-1500; $\delta (\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1450-1250,
3	ЛгДС	$\nu = (-\text{OH})$ 3550-3200; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1760-1567; $\delta (\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1455-1241,
4	ЛгТриС	$\nu = \text{CH}_2, -\text{CH}_3$ 3095-3075, $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1735-1475, $\delta (\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1450-1250
5	ЛгТС	$\nu = (-\text{OH})$ 3550-3200; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1750-1500 $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ , $\delta$ 1450-1250,
6	ЛгМСНТ	$\nu = (-\text{OH})$ 3525-3157; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1750-1500; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ , $\delta$ 1450-1250,
7	ЛгДСНТ	$\nu = (-\text{OH})$ 3545-3250; $\nu = (-\text{CH}_2)$ 3095-3075, $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ , $\delta$ 1450-1250,
8	ЛгТриСНТ	$\nu = (-\text{OH})$ 3550-3200; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1750-1500; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ , $\delta$ 1450-1250,
9	ЛгТСНТ	$\nu = (-\text{OH})$ 3545-3160; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1750-1500; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ , $\delta$ 1450-1250,
10	ЛгМГл	$\nu = (-\text{CH}_2, -\text{CH}_3)$ 2900-2800; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1750-1600; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1450-1250
11	ЛгДГл	$\nu = (-\text{OH})$ 3500-3100; $\nu = (-\text{CH}_2, -\text{CH}_3)$ 2900-2800; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1450-1250
12	ЛгТрГл	$\nu = (-\text{OH})$ 3500-3000; $\nu = (-\text{CH}_2, -\text{CH}_3)$ 2900-2800; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1750-1600;
13	ЛгТГл	$\nu = (-\text{OH})$ 3510; $\nu = (-\text{CH}_3)$ 2857; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1737; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1450-1250
14	ЛгМГлНТ	$\nu = (-\text{OH})$ 3474; $\nu = (-\text{CH}_3)$ 2915; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1711; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1450-1250
15	ЛгДГлНТ	$\nu = (-\text{OH})$ 3457; $\nu = (-\text{CH}_2)$ 2810; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1450-1250
16	ЛгТриГлНТ	$\nu = (-\text{OH})$ 3500-3000; $\nu = (-\text{CH}_2, -\text{CH}_3)$ 2890; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1750-1600;
17	ЛгТГлНТ	$\nu = (-\text{OH})$ 3500-3000; $\nu = (-\text{CH}_2)$ 2857; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1727 $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1450-
18	ЛгМФт	$\nu = (-\text{OH})$ 3524; $\nu = (-\text{CH}_2)$ 2880; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1750; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1450-1250
19	ЛгДФт	$\nu = (-\text{OH})$ 3500-3000; $\nu = (-\text{CH}_2)$ 2874; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1735; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1450
20	ЛгТриФт	$\nu = (-\text{OH})$ 3450; $\nu = (-\text{CH}_3)$ 2900; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1750; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1450-1250
21	ЛгТФт	$\nu = (-\text{OH})$ 3390; $\nu = (-\text{CH}_3)$ 2880; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1763-1600; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1415-
22	ЛгМФтНТ	$\nu = (-\text{OH})$ 3451; $\nu = (-\text{CH}_2)$ 2852; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1711-1600; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1450
23	ЛгДФтНТ	$\nu = (-\text{OH})$ 3500-3000; $\nu = (-\text{CH}_2)$ 2831; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1698; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1250
24	ЛгТриФтНТ	$\nu = (-\text{OH})$ 3500-3000; $\nu = (-\text{CH}_2)$ 2910; $\nu = (\text{C}=\text{O})$ 1754; $(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1451

25	ЛГТФТНТ	$\nu(-OH)3500-3000; \nu(-CH_2,-CH_3)2900-2800;$
----	---------	---

Синтез қилинган бирикмаларнинг 1-расмдаги ИҚ спектрларида 3400-3000 $\text{см}^{-1}$  соҳада сукцинатларнинг -ОН гуруҳи валент тебранишлари, молекула таркибидаги  $-CH_2$ ,  $-CH_3$  гуруҳларнинг валент тебраниши 3095-3075  $\text{см}^{-1}$  соҳада ҳамда  $-C-O-C-$  гуруҳ деформацион тебранишлари 1450-1250  $\text{см}^{-1}$  соҳада намоён бўлиши кузатилди. Лагохилин сукцинатлари ИҚ-спектрларида моносукцинатдан тетрасукцинатга ўтилганда 1720-1600  $\text{см}^{-1}$  соҳадаги  $C=O$  гуруҳларининг валент тебранишлари интенсивлиги ортиши лагохилин таркибидаги карбоксил гуруҳлари сонининг ошиб борганлиги билан изоҳланади. Олинган намуналарнинг УБ-спектроскопия усули билан ҳам ўрганилди (2-расм).



2 -расм. Фтал ангидрид, лагохилин тетрафталатнинг УБ-спектри

УБ-спектридан кўришиб турибдики фтал ангидриднинг  $n \rightarrow \pi^*$  ўтишга мос келадиган интенсив ютилиш максимуми сув:ацетонитрил (1:1) тизимида 238 нм ва 293 нм тўлқин узунлигида ютилиш беради. УБ спектридаги кузатилган гипсохром силжишлар ва кимёвий реакция натижасида янги маҳсулот ҳосил бўлиши ҳисобига оптик зичликнинг ошиши яъни “геперхром” эффектдан келиб чиқиб лагохилиннинг тетрафтал ҳосиласининг ҳосил бўлгани ҳақида хулоса қилишимиз мумкин.

Синтез қилинган моддаларнинг протон магнит резонанси (ПМР) спектрлари орқали кимёвий тузилишини ўрганилди. Лагохилин тетрасукцинати  $^1H$  ЯМР спектрида қахрабо кислотаси қолдиғига тегишли  $-CH_2$  гуруҳлардаги протонларнинг сигналлари мултиплет ҳамда дублет-дублет кўринишида 2.83-2.52 м.у.ларда намоён бўлади. Молекуладаги гидроксил гуруҳларнинг протонларига тегишли сигналлари нисбатан кучсиз майдонда 11 м.у. синглет кўринишда сигнал намоён қилса, лагохилин молекуласидаги 17 ва 19-ҳолатдаги метил гуруҳларининг протонлари 1.45 м.у.да синглет кўринишида сигнал берганини кўришимиз мумкин (3-жадвал).

3-жадвал

Лагохилин тетрасукцинати  $^1H$  ЯМР спектри маълумотлари

Гуруҳлар	$-CH_3$ (17-19)	$-CH_2$	$-CH_2$	$-CH$	$-OH$
$^1H$ ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ , $\delta$ , J/Гц) м.у.	1.45 (с)	2,83 (м)	2.51 (дд)	3.35 (дд)	11(с)

Келтирилган натижалардан шуни айтиш мумкинки, лагохилин молекуласидаги ОН гуруҳи протонларининг йўқолиши, карбон кислота қолдиғига хос гуруҳларнинг протонлари сигналларининг мавжудлигидан,

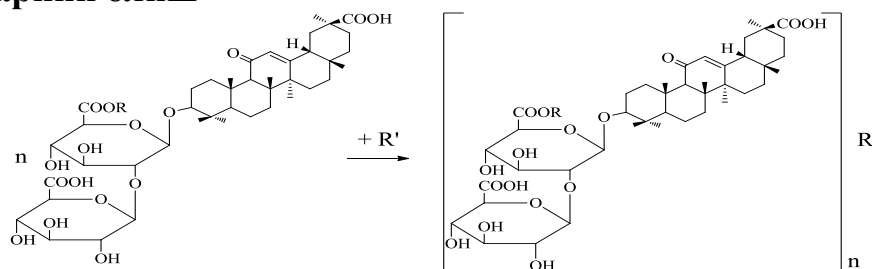
COOH гуруҳидаги протоннинг 11-12 м.у орасида синглет куринишида сигнал беришидан кимёвий реакция натижасида янги маҳсулот ҳосил бўлгани ҳақида хулоса қилиш мумкин.

Синтез қилинган Лг ҳосилаларининг кимёвий тузилиши ва молекуляр массаси масс-спектрометрия усулида электроспрей ионизация усули ёрдамида, манфий ионизация шароитида ўрганилди. Хусусан сукцинат бирикмаларнинг асосий молекуляр ионлари [М-Н]  $m/z$  ЛгМС  $m/z$  455, ЛгДС  $m/z$  555, ЛгТриС  $m/z$  655 ва ЛгТС  $m/z$  755 га тенглиги аниқланди.

Лагохилин молекуласида тўртта гидроксил гуруҳи мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда мураккаб эфир ҳосил бўлишида реакция қайси гидроксил гуруҳи бўйича боришини аниқлаш мақсадида математик моделлашнинг **Chem Draw** ҳисоблаш мажмуасининг **Chem 3D** дастури **MM<sub>2</sub>** ҳисоблаш усулида минимал энергияси қийматини назарий жиҳатдан ўрганишга ҳаракат қилинди. Лагохилиннинг моно-, ди-, три- ва тетра ҳосилалари учун бу қиймат- ЛгМС учун 3-ҳолат, ЛгДС 15,16-ҳолат, ЛгТриС учун эса 15,16,18-ҳолатдаги гидроксил гуруҳларда мураккаб эфир ҳосил бўлиш энергияси энг кичик қийматга эга бўлди. Бундан келиб чиқиб шу ҳолатда энергия қийматлари жиҳатдан энг кулай бўлган лагохилиннинг гидроксил гуруҳлари ҳисобига мураккаб эфир ҳосил бўлиши ва унинг барқарорлиги ҳақида назарий жиҳатдан хулоса қилишимиз мумкин.

Адабиётларда *Lagochilus inebrians Bunge* ўсимлиги таркибидан ажратиб олинган лагохилин дитерпеноидининг қатор ҳосилалари синтез қилинган бўлиб, кимёвий тузулишлари ва физик-кимёвий катталиклари, ҳамда биологик фаолликлари аниқланган. Шулардан ангидролагохилиннинг кимёвий модификацияси нисбатан кам ўрганилганлиги сабабли,мазкур диссертаия ишида унинг сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиниб биологик фаоллиги ўрганилди. Ангидролагохилин, лагохилин дитерпеноидини 10% ли хлорид кислотаси билан қиздириб олинди, Т.суюқ 97-98 °С, ИҚ спектри  $\nu(\text{OH})3450-3350\text{см}^{-1}$ ,  $\nu(-\text{CH}_2,-\text{CH}_2,-\text{CH}_3)2946$ ,  $\nu(\text{C=O})1452$  сув : ацетонитрил : ацетон (1:1:1)=  $R_f=0,58$ .

## Лагохилин ҳосилаларининг ГК, ГКМАТ билан супрамолекуляр комплексларини олиш



Бу ерда: R = H, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, K n = 2, 4, 9  
R' = АЛг, МоСЛг, ДиСЛг, ТриСЛг, МФЛг, ДФЛг, ТриФл,  
ТФЛг, ТетраСЛг, МГлЛг, ДГлЛг, ТриГлЛг, ТГлЛг

### 2-схема. Лагохилиннинг ҳосилаларини ГК ва ГКМАТ билан супрамолекуляр комплекслари олишни умумий схемаси

Лагохилин ҳосилаларининг (сукцинатлар, глутаратлар, ангидролагохилин) ГК, ГКМАТ билан турли моляр нисбатлардаги (1:2, 1:4, 1:9) супрамолекуляр комплекслари олинди. Бунда ГК билан комплексларни олиш учун 96% ли

этанолда дастлаб ГК эритилиб, лагохилин ҳосилалари сув:этанол тизимида эритилиб кўшилди ва хона ҳароратида 6-8 соат давомида интенсив аралаштирилди. Сўнгра роторли буғлатгичда этанол тўлиқ ҳайдаб олинди, сувли қисм лиофил усулда қуришиб олинди. ГКМАТ сувда ГКга нисбатан яхши эриганлиги учун комплексларни олишда тўғридан-тўғри 50%ли сув:этанол тизимидан фойдаланилди.

4-жадвал

**Лагохилин ҳосилаларини ГК ва ГКМАТ билан супрамолекуляр комплексларининг баъзи физик-кимёвий каталликлари**

№	Комплекслар	n	Т.суяқ C <sup>0</sup>	Унум %	№	Комплекслар	n	Т.суяқ C <sup>0</sup>	Уну м %
1	ГК:ЛгТетраС	4	182-183	90	12	ГКМАТ:ЛгТГл	9	208-209	92
2	ГК:ЛгТетраС	9	183-184	92	13	ГК:Агл	2	180-183	94
3	ГКМАТ: ЛгТС	4	200-201	94	14	ГК:Агл	4	186-189	90
4	ГКМАТ: ЛгТ	9	203-204	95	15	ГК:Агл	9	192-195	93
5	ГКМАТ: ЛгТриС	4	206-207	90	16	ГКМАТ:Агл	2	200-203	80
6	ГКМАТ: ЛгТриС	9	208-209	90	17	ГКМАТ:Агл	4	206-209	87
7	ГКМАТ: ЛгМГл	4	201-202	90	18	ГКМАТ:Агл	9	210-212	83
8	ГКМАТ: ЛгДГл	4	205-206	91	19	ГКМКТ:Агл	2	220-223	91
9	ГКМАТ: ЛгТриГл	4	207-208	92	20	ГКМКТ:Агл	4	225-228	85
10	ГКМАТ: ЛгТриГл	9	210-211	93	21	ГКМКТ:Агл	9	229-232	88
11	ГКМАТ: ЛгТГл	4	205-206	94					

Олинган комплексларнинг баъзи физик-кимёвий катталликлари(4-жадвал) аниқланди. Комплекс ҳосил бўлганлиги тўғрисида таҳлилларни УБ-, ИҚ-спектроскопия усулларидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди.(5-жадвал).

5-жадвал

**Лагохилин ҳосилаларининг ГК, ГКМАТ билан олинган супрамолекуляр комплексларнинг УБ-, ИҚ-спектр маълумотлари**

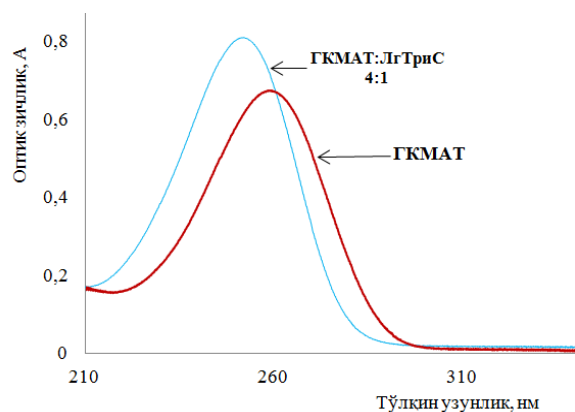
№	Комплекслар	n	УБ- λ max, нм	ИҚ-спектрдаги асосий тебраниш частоталари, см <sup>-1</sup>
1	ГК:ЛгТС	4	250	ν =(-ОН)-3417; ν =(C=O)-1657; δ= 1044(COC), ν =2945 (CH <sub>2</sub> .)
2	ГК:ЛгТС	9	251	ν =(-ОН)-3419; ν =(C=O)-1657; δ= 1040(COC), ν =2923 (CH <sub>2</sub> .)
3	ГКМАТ: ЛгТС	4	250	ν =(-ОН)-3420; ν =(C=O)-1660; δ= 1044(COC), ν =2948 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
4	ГКМАТ: ЛгТС	9	251	ν =(-ОН)-3420; ν =(C=O)-1660; δ= 1044(COC), ν =2948 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
5	ГКМАТ: ЛгТриС	4	258	ν =(-ОН)-3418; ν =(C=O)-1658; δ= 1058(COC), ν =2948 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
6	ГКМАТ: ЛгТриС	9	251	ν =(-ОН)-3420; ν =(C=O)-1660; δ= 1044(COC), ν =2948 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
7	ГКМАТ: ЛгМГл	4	250	ν =(-ОН)-3300; ν =(C=O)-1660; δ= 1044(COC), ν =2948 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
8	ГКМАТ: ЛгДГл	4	251	ν =(-ОН)-3417; ν =(C=O)-1657; δ= 1044(COC), ν =2945 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )

9	ГКМАТ: ЛгТриГл	4	251	$\nu = (-\text{OH})-3419$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1657$ ; $\delta = 1040(\text{COC})$ , $\nu = 2923 (\text{CH}_2, \text{CH}_3)$
10	ГКМАТ: ЛгТриГл	9	250	$\nu = (-\text{OH})-3420$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1660$ ; $\delta = 1044(\text{COC})$ , $\nu = 2948 (\text{CH}_2, \text{CH}_3)$
11	ГКМАТ: ЛгТГл	4	251	$\nu = (-\text{OH})-3420$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1660$ ; $\delta = 1044(\text{COC})$ , $\nu = 2948 (\text{CH}_2)$
12	ГКМАТ: ЛгТГл	9	251	$\nu = (-\text{OH})-3418$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1658$ ; $\delta = 1058(\text{COC})$ , $\nu = 2948 (\text{CH}_2)$
13	ГК:Агл	2	251	$\nu = (-\text{OH})-3420$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1660$ ; $\delta = 1044(\text{COC})$ , $\nu = 2948 (\text{CH}_2)$
14	ГК:Агл	4	251	$\nu = (-\text{OH})-3300$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1660$ ; $\delta = 1044(\text{COC})$ , $\nu = 2948 (\text{CH}_2)$
15	ГК:Агл	9	250	$\nu = (-\text{OH})-3417$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1657$ ; $\delta = 1044(\text{COC})$ , $\nu = 2945 (\text{CH}_2)$
16	ГКМАТ: Агл	2	250	$\nu = (-\text{OH})-3419$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1657$ ; $\delta = 1040(\text{COC})$ , $\nu = 2923 (\text{CH}_2)$
17	ГКМАТ: Агл	4	250	$\nu = (-\text{OH})-3420$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1660$ ; $\delta = 1044(\text{COC})$ , $\nu = 2948 (\text{CH}_2)$
18	ГКМАТ: Агл	9	250	$\nu = (-\text{OH})-3420$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1660$ ; $\delta = 1044(\text{COC})$ , $\nu = 2948 (\text{CH}_2)$
19	ГКМКТ: Агл	2	251	$\nu = (-\text{OH})-3418$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1658$ ; $\delta = 1058(\text{COC})$ , $\nu = 2948 (\text{CH}_2)$
20	ГКМКТ: Агл	4	251	$\nu = (-\text{OH})-3420$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1660$ ; $\delta = 1044(\text{COC})$ , $\nu = 2948 (\text{CH}_2)$
21	ГКМКТ: Агл	9	251	$\nu = (-\text{OH})-3300$ ; $\nu = (\text{C}=\text{O})-1660$ ; $\delta = 1044(\text{COC})$ , $\nu = 2948 (\text{CH}_2)$

ГКМАТнинг ЛгТС билан олинган комплекси ИҚ-спектрида  $3400 \text{ см}^{-1}$  соҳада гидроксил гуруҳларнинг валент тебранишлари кенг елка кўринишида намоён бўлган. Бу комплекс ҳосил бўлишида молекулалараро водород боғлар ҳиссаси борлигидан далолат беради.  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$  гуруҳларнинг валент тебранишлари  $2950-2940 \text{ см}^{-1}$  оралиғида,  $1660-1650 \text{ см}^{-1}$  да карбонил гуруҳлари валент тебранишлари,  $1040-1441 \text{ см}^{-1}$  соҳада Лагохилиннинг эпокси гуруҳига тегишли тебраниш частоталари кузатилган. Бундан ташқари  $1714 \text{ см}^{-1}$  да комплекс таркибидаги ЛгТСнинг карбоксил гуруҳидаги карбонил қисмига тегишли тебраниш частоталари кузатилган.

Лагохилин ҳосилаларининг ГК, ГКМАТ ҳамда ГКМКТ билан олинган молекуляр комплексларни УБ- спектроскопия усуллари асосида таҳлил қилинди(3-расм).

**3-расм ГКМАТ:ЛгТриС(4:1) ва  
ГКМАТ нинг УБ спектри**



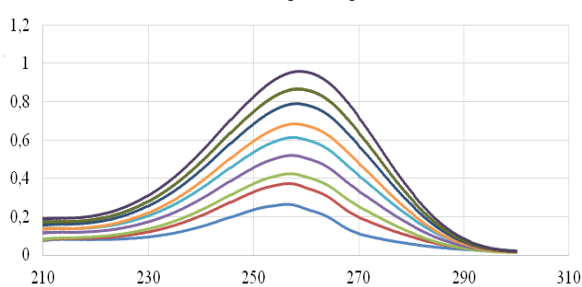
УБ-спектрида ГК молекуласининг хромофор қисмига тегишли  $n \rightarrow \pi^*$  ўтишларга мос ютилиш максимуми  $256 \text{ нм}$  да намоён бўлади. Олинган супрамолекуляр комплексларнинг УБ-спектрида ушбу ютилиш максимумида  $6-7 \text{ нм}$  га «гипсохром» қисқа тўлқин

узунлигига томон силжишлар кузатилган. Бу ўз навбатида молекуляр комплексларнинг ҳосил бўлишида тақсимланмаган электрон жуфтлар ҳамда  $\pi$  боғлардаги электрон булутларнинг ҳам ҳиссаси юқори эканлигидан далолат

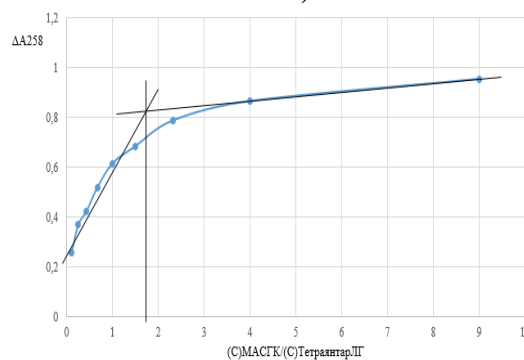


беради. Олинган супрамолекуляр комплексларнинг барқарорлик константаси ва Гиббс эркин энергиялари сон қийматларини изомоляр сериялар усулидан (Остромысленский-Жоб усули) фойдаланиб аниқланди.

Изомоллар қаторини тузиш учун ГКМАТ ва сукцинат бирикманинг (рН 7.2,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 - \text{NaH}_2\text{PO}_4$  фосфат буфери) нинг  $10^{-4}$  М сувли эритмаларидан фойдаландик. Олинган аралашмалар  $27^\circ\text{C}$  ҳароратда 40 минут давомида сақланди. Доимий аралаштириш билан К комплекс барқарорлигини аниқлашда хатолик максимумдан 10% дан ошмади. К ни ҳисоблашда  $\lambda = 258$  nm да амалага оширилди. УБ-спектрофотометр ёрдамида антибат нисбатлардаги изомоляр эритмаларнинг УБ спектрлари олинганда улар 4-расмдагидай бўлади. (шу ердан бир абза олиб ташлаганман)



а



б

**4-расм.(а) ГКМАТ ва ЛгТС комплексларининг изомоляр сериялар усулида антибат нисбатларда (1:9 дан 9:1 гача) олинган УБ спектрлари**

**(б) ГКМАТ ва ЛгТС комплекслари изомоляр сериялари оптик зичлиги билан реагентлар концентрациялари нисбати боғлиқлик графиги**

4-расмдаги(а) изомоляр серияларнинг спектридан кўриниб турибдики 290 нмда изобестик нуқта мавжуд. Бу изобестик нуқтанинг мавжудлиги эритмада бир ҳил типдаги комплекслар ҳосил бўлганлигидан далолат беради ва агар 2:1 моль нисбатдаги комплекс бўлса қуйидаги (1) формула асосида комплекснинг барқарорлик константаси аниқланади.

$$K = \frac{(c_1 \sqrt[3]{\Delta A_2} - c_2 \sqrt[3]{\Delta A_1})(\Delta A_1 \sqrt[3]{\Delta A_2} - \Delta A_2 \sqrt[3]{\Delta A_1})^2}{4(\Delta A_1 c_1 - \Delta A_2 c_1)^3}$$

Бу ерда  $c_1$ -модданинг умумий концентрацияси, М;  $c_2$  – суюлтирилгандан кейинги умумий концентрацияси, М;  $\Delta A_1$  ва  $\Delta A_2$ - суюлтиришдан олдинги ва кейинги оптик зичликларни ўзгариши.

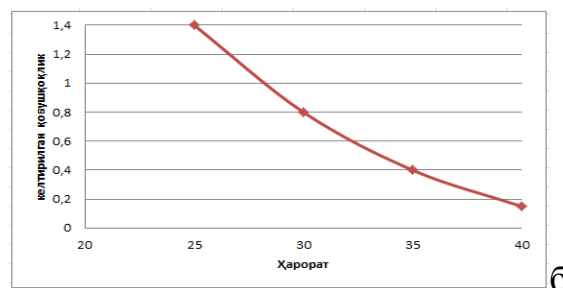
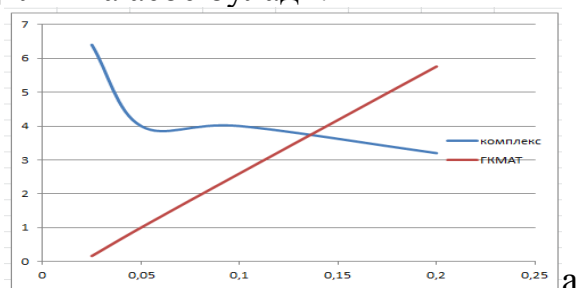
К нинг қийматидан фойдаланиб ҳосил бўлган комплекснинг Гиббс эркин энергиясини қуйидаги формулага (2) асосан топилди:

$$\Delta G = -2,3RT \lg K .$$

Олинган маълумотлардан шуни айтишимиз мумкинки, олинган комплексларнинг ГКМАТ:ЛгТС, ГКМАТ: Анг, ГКМАТ:Лг (Глилагин), ГКМАТ: ЛгТГл эритмадаги ҳосил бўлиш уними 2:1 нисбатларда юқори, барқарорликлари деярли бир хил бўлиб,  $(5,01 \pm 0,1) \times 10^6$  дан  $(5,12 \pm 0,1) \times 10^6$  гача бўлган қийматларга эга. Уларнинг Гиббс эркин энергиялари сон қийматлари  $(-3,85 \pm 0,1 \times 10^{-4})$  дан  $(-3,84 \pm 0,1 \times 10^{-4})$  гача бўлган қийматдаги манфий ишорага

( $\Delta G < 0$ ) эгаллиги комплекс ҳосил бўлиши ўз-ўзидан борадиган жараён эканлигидан далолат беради. (Шу ердан жадвални олиб ташлаб сўзда ёздим)

**Комплекс бирикмаларининг турли эритма муҳитида қовушқоқлигини ўрганиш.** ЛГТГл ва ГКМАТ (1:4) нисбатда олинган супрамолекуляр комплекс бирикмасининг турли эритувчи муҳити, температура ва концентрацияга нисбатан қовушқоқлигини текширилди. (5-расм а,б) Комплекс бирикмаларнинг эритмадаги келтирилган қовушқоқлиги ГКМАТ га нисбатан пастроқ эканлигини кўрсатди. Бу комплекс ҳосил бўлишида водород боғлардан ташқари бошқа таъсирлашувлар ҳам мавжудлиги ҳақида тахмин қилишга асос бўлади.



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

Лагохилин тетраглутарат ГКМАТ билан супрамолекуляр комплексининг ҳосил бўлишида молекулалараро водород боғлар, гидрофоб таъсирлашишлар ҳамда бошқа ноковалент табиатли боғлар ҳисобига комплекс бирикмалар барқарорлашади.

**Лагохилин ҳосилалари ва уларнинг ГК, ГКМАТ, ГКМКТ билан олинган комплексларининг заҳарлилиги ва гомеостатик фаоллиги** Ушбу тадқиқотлар институтнинг фармакология лабораторияси ходимлари Н.Тагайалиева, Л.Қ. Элмуродов ва Н.Л.Выпова томонидан олиб борилган.

Лагохилин ҳосилаларининг ГКва унинг тузлари билан олинган комплекс бирикмаларида ўткир заҳарлилиги дастлабки моддаларга нисбатан 3-5 баравар кичик бўлиб ГКМАТнинг лагохилин трисуқцинат билан комплекси энг юқори гомеостатик фаоллик намоён этиб, терапевтик индекси 5000 га тенглиги ва 1 мг/кг дозада қон кетиш вақти назоратга нисбатан 6,4 марта камайтириши аниқланди. ГКМАТнинг лагохилин глутаратлар билан комплекс бирикмалари энг юқори гомеостатик фаоллик ва терапевтик индекс (3125) намоён қилди. ГКМАТ-лагохилин тетраглутарат (4:1) комплекси қон кетиш вақтини назоратга нисбатан 2,3 баравар камайтирди. ГК-лагохилин тетрасуқцинат (4:1)да комплекси ҳам юқори гомеостатик фаоллик намоён этиб, терапевтик индекси 2000 га тенг бўлди, қон кетиш вақти 2,5 мг/кг дозада назоратга нисбатан 3,4 марта камайиши аниқланди.

Лагохилин тетрафталатнинг натрийли тузи (ТФНТ), Лагохилин тетрасуқцинат натрийли тузи (ТСНТ), ГК:ЛГТС, Лагохилинларнинг гипоосмотик стресс шароитида каламуш тимоцитлари ҳажм бошқарилиш тизимига таъсири ўрганилганда моддалар концентрациясини 100 мкМ бўлган шароитда эса ЛГТФНТ, ЛГТСНТ, ГК:ЛГТС тимоцитлар ҳажм бошқарилувида статистик даражада ингибирловчи таъсир кўрсатиши ва бу эса, лагохилин

ҳосилалари тимоцитлар ҳажм бошқарилишида иштирок этувчи  $Ca^{2+}$ ,  $K^{+}$  ва  $Cl^{-}$  каналларига самарали таъсир этиши мумкинлигини кўрсатади.

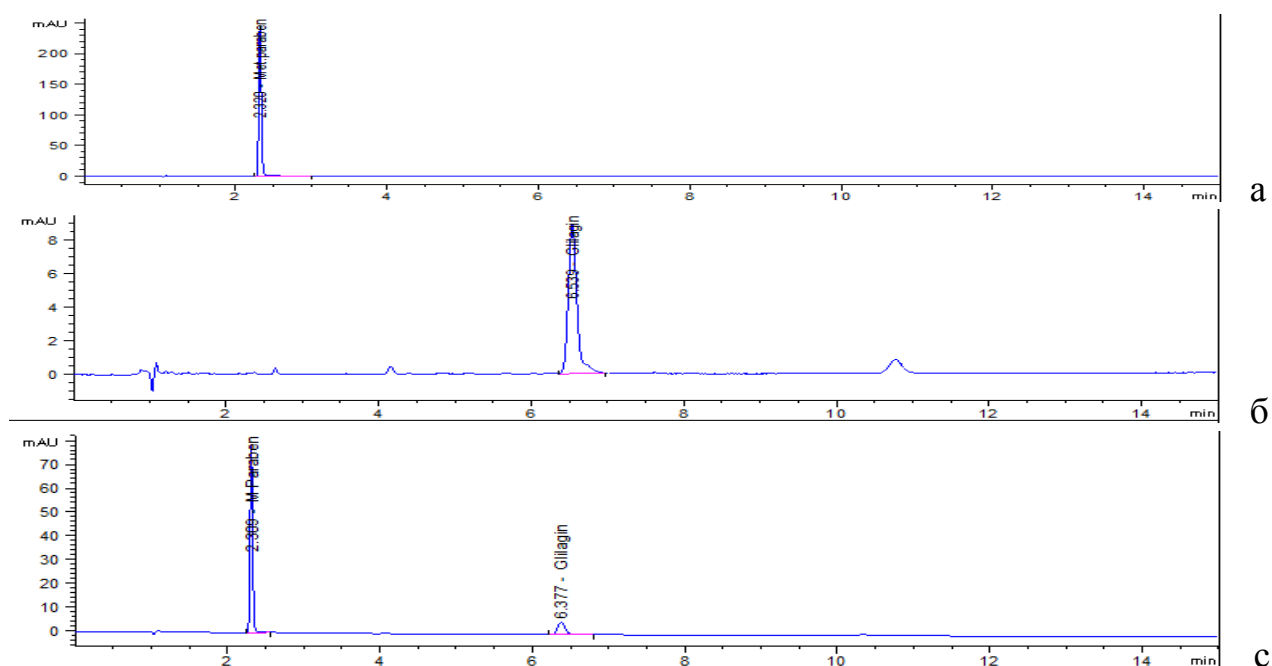
Диссертациянинг Глилагин субстанциясининг гел шаклини яратиш ва стандартлаш деб номланган учинчи бобида Глилагел дори шаклини ишлаб чиқиш ва уни стандартлаш буйича олинган маълумотлар келтирилган.

б-жадвал

**Глилагел турли концентрацияли таркибининг каламушларда паренхиматоз қон кетиш вақти ва қон йўқотиш миқдorigа таъсири.**

№	Препарат, Глилагин (конц)%	Қон кетиш вақти		Қон кетиш миқдори	
		Дақиқа	%	гр	%
1	Назорат, дока	2,2±0,2	100	1,414±0,122	100
2	0,025	1,5±0,10*	70	0,478±0,02*	34
3	0,05	1,13±0,1*	51	0,348±0,025*	25
4	0,1	1,0±0,10*	46	0,213±0,016	15
5	0,25	0,85±0,04*	39	0,198±0,015*	14
6	0,5	0,71±0,06*	32	0,156±0,012*	11
7	1,0	1,1±0,10*	50	0,303±16*	21,4

Гел таркибидаги асосий таъсир килувчи модданинг сифат ва миқдорий аниқлаш ишлари ЮССХ усули асосида амалга оширилда. Олинган натижалар куйидаги расмдаги хроматограммада келтирилган.



**б-расм(а,б,с) Метил парабен, Глилагин стандарт намуналари ва Глилагелнинг хроматограммаси**

Олинган натижаларга асосланиб Глилагелнинг Спецификацияси ишлаб чиқилди ва унга мувофиқ 100г гелнинг таркибидаги Глилагиннинг миқдори 0,21 дан 0,29г гача, метил парабеннинг миқдори эса  $0,1 \pm 0,025$  г бўлиши аниқланди ва миқдорий таҳлил қисмига киритилди.

Диссертациянинг тўртинчи боби “Тажриба қисмига” бағишланган бўлиб тадқиқотларда фойдаланилган эритувчилар, моддалар ва қурилмалар,

лагохилин ҳосилалари синтези, сувда эрувчан супрамолекуляр комплексларини олиш усуллари келтирилган.

### ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор дикарбон кислота ангидридлари билан лагохилиннинг 12 та мураккаб эфири ва уларнинг тузлари синтез қилинди, физик-кимёвий хусусиятлари ўрганилди, кимёвий тузилишлари ИҚ, УБ,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопия ва масс-спектрометрия усуллари ёрдамида тасдиқланди.

2. ГК ва ГКМАТнинг лагохилиннинг дикарбон кислоталари билан олинган эфирлари ва ангидро ҳосиласи билан 21 та сувда эрувчан супрамолекуляр комплекслари олиниб, тузилишлари оптик спектроскопия усуллари ёрдамида таҳлил қилиди, физик-кимёвий хусусиятлари аниқланди.

3. Супрамолекуляр комплекс бирикмалар фосфатли муҳитда ГКМАТ билан лагохилин ҳосилалари асосида олинган комплексларнинг барқарорликлари бир хил бўлиб,  $(5,01 \pm 0,1 \times 10^6)$  дан  $(5,12 \pm 0,1 \times 10^6)$  гача бўлган қийматларга ва Гиббс эркин энергиялари манфий ишорага ( $\Delta G < 0$ ) эгаллиги комплекс ҳосил бўлиши ўз-ўзидан борадиган жараён эканлиги кўрсатилди.

4. Супрамолекуляр комплекс бирикмаларнинг қовушқоқлиги турли хил муҳитларда ўрганилганда, комплекс ҳосил бўлишида молекулалараро водород боғлар, гидрофоб-гидрофоб таъсирлашишлар ҳамда бошқа ноковалент табиатли боғлар ҳисобига комплекс бирикмалар барқарорлашиши, сувли эритмаларида эса гидрофоб-гидрофоб таъсирлашиш ҳисобига мувофиқлашиши исботланди.

5. Лагохилин ҳосилаларининг биологик фаоллиги лагохилиннинг трисукцинат натрийли тузи 1,0 мг/кг дозада қон кетиш вақтини 1,5-3,0 мартага, қон йўқотиш миқдори эса 16 мартага қисқартириши. ГКМАТ:ЛгТриС (4:1) комплекс 1,0 мг/кг дозада қон кетиш вақтини 3,6 мартага, қон кетиш миқдорини 26,4 мартага, ГК:Анг (4:1) 10 мг/кг дозада қон кетиш вақти 1,4 марта, қон йўқотиш миқдорини эса 42 мартага камайтириши аниқланди. Гемостатиклар сифатида айнан шу комплекслар таклиф қилинди.

6. Глилагин субстанцияси янги гемостатик гел шаклини мақбул таркиби ишлаб чиқилди, унинг гемостатик фаоллиги аналогларига нисбатан (гемостатик дока-Россия, гемостатик губка-Россия, Тахо-Комб Австрия) 1,5-2,0 баравар юқори эканлиги кўрсатилди ва давлат фармакопеяси талабларига мувофиқ стандартланди, спецификацияси ҳамда ВФМ лойиҳаси ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.12.2019.К/В.37.01 ПОПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БИООРГАНИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

**СОБИРОВА ФОТИМА АЗАМЖАНОВНА**

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ЛАГОХИЛИНА, ПОЛУЧЕНИЕ  
СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ**

**02.00.10 – Биоорганическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА (*PhD*) ХИМИЧЕСКИХ НАУК**

**Ташкент2020**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.2.PhD/K207.**

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.biochem.uz](http://www.biochem.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:** **Матчанов Алимжон Давлатбаевич**  
доктор химических наук

**Официальные оппоненты:** **Ташмухамедов Мугражитдин Салахович**  
доктор химических наук, профессор

**Маулянов Солихжан Алимжонович**  
доктор химических наук, доцент

**Ведущая организация:** **Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.K/B.37/01 при Институте биоорганической химии (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 (зарегистрировано под № \_\_\_). (Адрес: 100125, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83. Тел.: 262-35-40, факс: (99871) 262-70-63, e-mail: shsha2@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан: «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.  
(реестр протокола рассылки № «\_\_\_» от \_\_\_\_\_ 2020 г).

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

**Ш.А.Шомуротов**  
Ученого секретаря 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.** Сегодня во всем мире проводится много научных исследований по выделению биологически активных соединений из растений, их химической модификации, изучению их специфической активности и внедрению в практику методов промышленного производства. В медицине лекарственные средства из растений применяют для профилактики и лечения воспалительных процессов, различных патологических состояний, связанных с острой и хронической болью, заболеваний сердца, сердечно-сосудистой системы. Развитие биоорганической химии, фармакологии, биотехнологии, медицинской химии, оснащенной современным оборудованием, дает возможность создавать новые лекарственные средства, которые применяются против различных заболеваний, являются малотоксичными, избирательно влияющими и обладают малодозным, эффективным действием.

В настоящее время изучение химического состава лекарственных растений в мире, индивидуальное выделение из растений основных действующих веществ (терпеноидов, алкалоидов, флавоноидов, полифенолов, полисахаридов, кумаринов, гликозидов и других веществ), изучение их химического строения и биологической активности является одной из актуальных тем. Низкомолекулярные природные соединения, известные как "клатрогены", имеют возможность переводить малорастворимые в воде вещества в водорастворимые, а также усиливать их синергические свойства и дают возможность создавать на их основе эффективные лекарственные средства, действующие в малых дозах. В последние годы на основе глицирризиновой кислоты и ее производных с малорастворимыми лекарственными средствами были разработаны новые эффективные супрамолекулярные комплексы и внедрены в медицинскую практику.

В нашей стране проводится широкий комплекс мероприятий по созданию импортозамещающих натуральных лекарственных средств на основе местного растительного сырья, обеспечению населения качественными лекарственными средствами, в результате чего создаются методы производства эффективных, импортозамещающих лекарственных средств из местных лекарственных растений и достигается внедрение в медицинскую практику. В 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи по "Дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения медицинских учреждений дешевыми, качественными лекарственными средствами"<sup>2</sup>. В связи с этим важно изучить биологически активные вещества, полученные на основе местного растительного и животного сырья, изучить их структуру и фармакологическую активность, а также создать на их основе новые, эффективные лекарственные средства.

---

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы»

Исследование, проведенное в данной диссертационной работе в определенной степени служит для выполнения задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 15 декабря 2010 года УП№1442 – “Создание, производство субстанций оригинальных и жизненно необходимых генерических лекарственных средств из растительного сырья, отвечающих требованиям GMP», Указ Республики Узбекистан УП-4947 “О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы” от 7 февраля 2017 года, Указ Президента Республики Узбекистан УП№5229 – “О мерах по коренному совершенствованию системы управления фармацевтической сетью” от 7 ноября 2017 года, Посановление Президента Республики Узбекистан ПП-2640 – “О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли” от 14 февраля 2018 года и других нормативно-правовых актах, принятых в этой области.

**Соответствие исследования к приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики.** Настоящее исследование выполнено в соответствии приоритетным направлениям развития науки и технологии республики VI. “Медицина и фармакология”.

**Степень изученности проблемы.** Содержащее в составе биологически активные дитерпеноиды и широко используемое в медицине растение вида *Lagochilus* было издавна известно в Центральной Азии. Водные отвары и настойки этого растения уже много лет используют при различных кровотечениях, при лечении простудных заболеваний, желудочно-кишечных заболеваний. Растение *Lagochilus* в основном произрастает в диком виде в предгорных районах, а затем было культивировано. Основным действующим веществом этого растения является дитерпеноид Лагохилин и его производные. В настоящее время в мире и в нашей республике проведено много научных исследований по выделению и синтезу Лагохилина и его производных из растений, изучению их химического строения, фармако-токсикологических свойств и созданию технологий промышленного производства. Такими учёными как С.А.Япарова, И.Э.Акопов, П.Ф.Влад, Д.Попа, О.С.Содыков, Г.В.Лазуревский, М.М.Абрамов, О.С.Чижов, М.Хатамов, М.И.Икрамов, Х.А.Асланов, И.И.Ибрагимов, Т.Р.Абдурахманов, С.А.Ауелбеков, У.Н.Зайнутдинов, Д.Н.Далимов, З.И.Мавлянкулова, Т.П.Пулатова, А.Д.Матчанов, А.Х.Исломов проводили многочисленные научно-исследовательские работы. И.Ф.Проскурина и Л.М.Уткины выделили алкалоид стахидрин из растени лагохилус. Р.Л.Хазановичом было определено, что в период цветения и засеменения. Показано, что *L. Inebrians* содержит до 0,217% эфирных масел. М.И.Икрамов и М.И.Чиж исследовали зависимость динамики появления эфирных масел от вегетативного периода. По литературным данным, основным действующим веществом в растениях *Lagochilus* является лагохилин и его ацетильные производные. Профессором У.Н.Зайнутдиновым из растения *Lagochilus*. был выделен свыше 30 наименований природных соединений.

На основе биологически активного соединения, выделенного из растения, был получен препарат Лагоден методом 5 стадийного химического синтеза.



Но производство субстанции этого лекарственного препарата было приостановлено из-за его относительно малого выхода (15-17%) по отношению к исходному веществу, и высокой себестоимости. Физико-химические особенности и механизмы воздействия комплексных соединений, полученных на основе

Глицирризиновая кислота (ГК) и её производных были изучены Г.А.Толстиком. Профессором Д.Н.Далимовым и А.Д.Матчановым были получены супрамолекулярные комплексные соединения глицирризиновой кислоты и её солей, были определены их мицеллярное строение, устойчивость и термодинамические особенности в водных растворах, были определены зависимость этих свойств от соотношения комплексобразующих компонентов и их химического строения.

Но проводимые до сих пор исследования были посвящены в основном изучению структуры химических веществ, содержащихся в растении, методам выделения биологически активных соединений в лабораторных условиях, научные работы по синтезу их производных с дикарбоновыми кислотами методами перерост.рост.воде их в водорастворимую форму, не проводились.

**Соответствие исследования с научно-исследовательскими работами высшего учебного и научно-исследовательского учреждения, в котором выполнялась диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладных проектов, выполняемых в Институте биоорганической химии ФА-И11-ТО11 "Разработка технических условий освоения технологии производства гемостатического препарата Глилагин и получения лагохилина" (2015-2016гг), ПЗ-27092157 "Разработка мягких гемостатических лекарственных форм" (2018-2020гг).

**Целью работы** является синтез производных лагохилина с двухосновными карбоновыми кислотами, получение супрамолекулярных комплексов с некоторыми солями ГК, изучение их биологической активности и разработка гелеобразного гемостатического лекарственного средства.

**Задачи исследования:**

синтез сложных эфиров лагохилина с ангидридами дикарбоновых кислот и их водорастворимых солей;

изучение химического строения, физико-химических и спектральных особенностей синтезированных соединений;

получение супрамолекулярных комплексов новых производных лагохилина с ГК и её солей, изучение их химического строения, константы устойчивости и спектральных особенностей;

синтез ангидролагохилина и получение водорастворимых супрамолекулярных комплексов, изучение их физико-химических и спектральных особенностей;

изучение специфической гемостатической активности синтезированных и полученных соединений, анализ взаимосвязи между химической структурой и биологической активностью.

разработка и стандартизация гелеобразного гемостатического лекарственного средства.

В качестве **объекта исследования** были взяты терпеноиды растения Лагохилус (*Lagochilus inebrians* Bge) и солодки (*Glycyrrhiza glabra*), гемостатические лекарственные средства в виде геля.

**Предметом исследования** были сложные эфиры лагохилина с ангидридами дикарбоновых кислот и синтез ангидро производных, получение супрамолекулярных комплексов на основе ГК, МАСГК, МКСГК, изучение их специфической гемостатической активности.

**Методы исследования.** В исследовательской работе были использованы методы органической и биоорганической химии (возгонка, фильтрация, экстракция, лиофильная сушка), физические (УФ-, ИК-, <sup>1</sup>H ЯМР), и хроматографические методы (ТСХ, ВЭЖХ).

**Научная новизна исследования** состоит из следующего:

впервые проведен химический синтез сложных эфиров лагохилина на основе ангидридов дикарбоновых кислот, определены физико-химические и спектральные свойства и химическая структура полученных соединений;

впервые получены водорастворимые супрамолекулярные комплексные соединения синтезированных веществ, определены их физико-химические, спектральные и гидродинамические свойства, константы устойчивости и значения свободной энергии Гиббса;

показано, что специфическая гемостатическая активность новых производных лагохилина зависит от их химического строения, количества и расположения свободных карбоксильных групп в их составе, растворимости в воде;

определен оптимальный состав нового гемостатического гелеобразного лекарственного средства супрамолекулярного комплекса лагохилина и проведены успешные работы по стандартизации в соответствии с требованиями государственной фармакопеи, разработана его спецификация, а также проект ВФС.

**Практические результаты исследования** состоят в следующем:

Биологическая активность производных лагохилина:

Натриевая соль трисульфат лагохилина (ТриСЛг) в дозе 1,0 мг/кг сокращает время кровотечения в 1,5-3,0 раза и объем кровопотери в 16 раз. Было обнаружено, что комплекс МАСГК:ТриСЛг (4:1) в дозе 1,0 мг/кг сокращает время кровотечения 3,6 раза, снижает количество кровотечений в 26,4 раза, комплекс ГК:Ангидролагохилина (Анг) (4:1) в дозе 10 мг/кг сокращает время кровотечения в 1,4 раза, а объем кровопотери в 42 раза.

Определены значения констант устойчивости и свободных энергий Гиббса супрамолекулярных комплексных соединений в фосфатной буфере, из которых показано, что образование комплекса является самопроизвольным процессом.

Когда вязкость супрамолекулярных комплексов была изучена в различных средах, было доказано, что комплексообразование устойчиво за счет межмолекулярных водородных связей, гидрофобно-гидрофобных взаимодействий и других нековалентных связей.

Разработан оптимальный состав новой гемостатической гелевой формы субстанции глилагина, показано, что ее гемостатическая активность в 1,5-2,0 раза выше аналогов (марля гемостатическая Россия, губка гемостатическая Россия, Тахо-Comb Австрия) и стандартизирована в соответствии с требованиями государственной фармакопеи, техническими условиями и требованиями. Разработан проект ВФС.

Было показано, что в условиях гипоосмотического стресса производные лагоксилина ингибируют регулирование объема клеток и эффективно влияют на  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  и  $Cl^-$  каналы, участвующие в регулировании объема тимоцитов.

**Достоверность результатов исследования** объясняется тем, что результаты синтеза новых производных лагохилина были подтверждены с использованием современных физических (УБ -, ИК -, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия) и физико-химических (спектрофотометрия), химических (синтез, гидролиз, осаждение) и фармакологических методов. Доказательство полученных результатов основывается на экспертных оценках специалистов, обсуждении результатов исследований на международных научных конференциях и публикациях в рецензируемых научных изданиях.

#### **Научная и практическая значимость исследования.**

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что синтезированы ряда сложные эфиры дитерпеноида лагохилина с двухосновными дикарбоновыми кислотами и на основе ГК и его моноаммонийной соли (МАСГК), выделенных из корней растения *Glycyrrhiza glabra*, получены новые супрамолекулярные комплексные соединения, химическое строение подтверждено современными физико-химическими и спектральными методами, определена зависимость их химического строения и биологической активности от количества свободных карбоксильных групп в его составе.

**Практическая значимость исследования** определена оптимальная композиция новой гелеобразной гемостатической лекарственной формы супрамолекулярного комплексного соединения лагохилина и проведена работа по стандартизации в соответствии с требованиями государственной фармакопеи, разработаны ее спецификация и проект ВФС. Она в свою очередь может служить научной основой для создания новых кровоостанавливающих препаратов.

**Внедрение результатов исследования.** Научные результаты, полученные по синтезу производных Лагохилина, получению супрамолекулярных комплексов и изучению их биологической активности:

Супрамолекулярные комплексы, полученные на основе ГК и его моноаммониевой соли сложных эфиров лагоксилина с дикарбоновыми кислотами S-A-2018-004 в рамках проекта «Создание биотехнологической коллекции граната (*Punica granatum L.*) и внедрение без патогенных проростков» Используется для получения безпатогенных саженцев (Справка МВССО РУз № 89-03-3475 от 29 августа 2020 г.). В результате при добавлении супрамолекулярных комплексов в питательную среду *in vitro* гранат ускорял формирование вегетативных органов из костной ткани;

Лагохилин и его производные были использованы в проекте FA-A11-T060 «Перспективные иммуномодуляторы и противораковые препараты в поисках новых модуляторов управления объемом клеток и зависимых от объема анионных каналов» для изучения эффекта управления объемом тимоцитов в условиях гипоосмотического стресса. (Справка Академии наук Республики Узбекистан № 4/1255-2088 от 30 сентября 2020 г.). В результате лагохилин и его производные позволили эффективно ингибировать систему управления объемом клеток;

**Апробация результатов исследования.** Результаты этих исследований обсуждались на 3 международных и 12 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 22 научных работ, 7 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертации доктора философий (PhD) по химическим наукам Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан, в том числе 4 - в международных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Состав диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы и приложений. Диссертация изложена на 108 страницах.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении диссертации** приводятся актуальность и необходимость темы диссертации, обоснованы цели и задачи, выражены объект и предмет исследования, соответствие предмета направлению развития науки и технологии в Республике Узбекистан, разъясняется научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыты теоретические и практические значения результатов, приведены основы внедрения в практику результатов исследования, приведены данные о публикации и строению диссертационной работы.

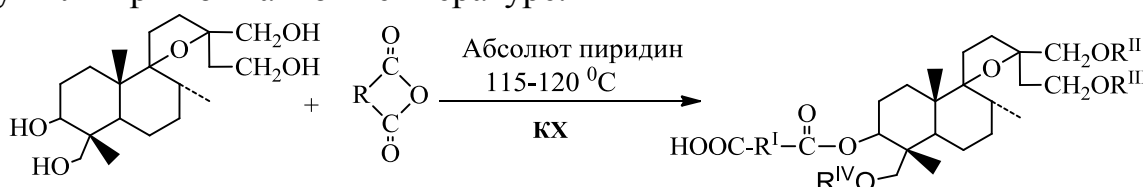
**В первой главе диссертации, под названием “Химический состав растений типа *Lagochilus inebrians* Bunge, химическое строение биологически активных соединений (обзор литературы)”** были описаны растения, используемые в научной медицине и народной медицине, которые использовались в течение долгих лет.

Кроме того, представлены сведения о химическом составе, строении, полученные в результате химических превращений новые производные и биологической активности растения *Lagochilus inebrians* Bunge, представляющего семейство губкоцветных, считающихся основным объектом диссертации. В этой главе также анализируются научные источники по биологической активности двухосновных карбоновых кислот, их химическому строению, реакционной способности и их производным.

Во второй главе диссертации под названием “Синтез новых производных Лагохилина, получение их супрамолекулярных комплексов и изучение биологической активности (анализ полученных результатов)” были проанализированы результаты, полученные исследователем.

Модифицируя методы, представленные в литературе, впервые были синтезированы ряд сложных эфиров путем реакций лагохилина с янтарным, глутаровым и фталевыми ангидридами (схема 1).

Моносукцинат лагохилина бесцветная, маслянистая жидкость, хорошо растворяется в органических растворителях, таких как, этанол, метанол, ацетон, хлороформ, плохо растворим в воде. Ди-, три-, тетра-сукцинат производные лагохилина получают добавлением янтарного ангидрида в молевых количествах, соответствующих 1 ммоль лагохилина. Плохая растворимость сукцинатов лагохилина мешает изучению их биологической активности. Поэтому сукцинаты растворяли в безводном ацетоне, добавляли 10% раствор NaOH в этаноле до полного выпадения осадка, осадки отфильтровали, высушили при комнатной температуре.



R =  $-(CH_2)_2-$ ;  $-(CH_2)_3-$ ;  $C_6H_4$

$R^I = -CH_2-(CH_2)_2-COOH$ ,  $-CH_2(CH_2)_3-COOH$ ,  $C_6H_4-COOH$ ,  $R^{II}=R^{III}=R^{IV}=H$

$R^{III}=R^{IV} = -CH_2-(CH_2)_2-COOH$ ,  $-CH_2(CH_2)_3-COOH$ ,  $C_6H_4-COOH$ ,  $R^I=R^{II}=H$

$R^{II}=R^{III}=R^{IV} = -CH_2-(CH_2)_2-COOH$ ,  $-CH_2(CH_2)_3-COOH$ ,  $C_6H_4-COOH$ ,  $R^I=H$

$R^I=R^{II}=R^{III}=R^{IV} = -CH_2-(CH_2)_2-COOH$ ,  $-CH_2(CH_2)_3-COOH$ ,  $C_6H_4-COOH$

### 1-схема. Общая схема синтеза сложных эфиров Лагохилина

Химическая реакция лагохилина с глутаровым и фталевым ангидридами проводили по вышеописанному способу.

### Некоторые физико-химические величины производных Лагохилина

№	Производные Лг	Т.плавл. <sup>0</sup> °С	Растворимость	Выход %	№	Производные Лг	Т.плавл. <sup>0</sup> С	Растворимость	Выход %
1	Лг	167-168	ацетон	1-1.5	8	НСТриСЛг	285-286	рост.воде	85-89
2	МСЛг	Маслян	ацетон	80-82	9	НСТСЛг	300-301	рост.воде	89-90
3	ДСЛг	Маслян	ацетон	80-85	10	МГЛЛг	Маслян	ацетон,	90-95
4	ТриСЛг	Маслян	ацетон	85-90	11	ДГЛЛг	Маслян	бензол	90-92
5	ТСЛг	Маслян	ацетон	90-95	12	ТриГЛЛг	Маслян	ацетон	90-91
6	НСМСЛг	200-201	раст.воде	90-95	13	ТГЛЛг	Маслян	бензол	90-94
7	НСДСЛг	260-261	рост.воде	76-80	14	НСМГЛЛг	250-251	рост.воде	90-95
15	НСДГЛЛг	260-261	рост.воде	90-94	21	ТФТЛг	Маслян	пиридин,	76-80
16	НСТриГЛЛг	281-282	рост.воде	95-97	22	НСМФТ	308-310	рост.воде	85-89
17	НСТГЛЛг	298-300	рост.воде	95-97	23	НСДФТЛг	320-322	рост.воде	89-90
18	МФТЛг	Масл.	ацетон	85-90	24	НСТриФТЛ	330-332	рост.воде	90-95

						Г			
19	ДФТЛГ	Масл.	ацетон	90-95	25	НСТФТЛГ	340-342	рост.воде	90-95
20	ТриФТЛГ	Масл.	ацетон	90-95					

Методом ИК-спектроскопии были проанализированы частоты колебаний функциональных групп полученных веществ.

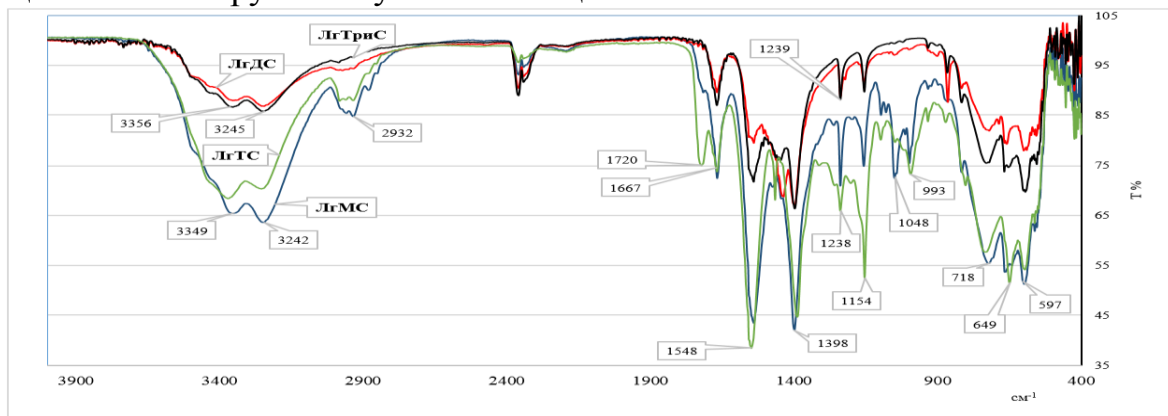


Рисунок 1. ИК-спектры сукцинат производных лагохилина

Полученные результаты приведены в таблице 2.

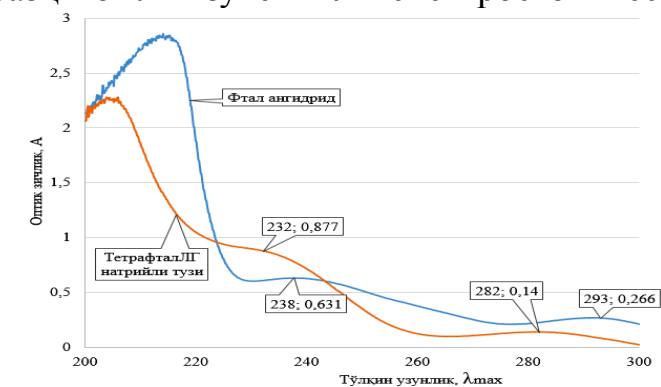
Таблица 2

### Основные частоты колебаний в ИК-спектрах производных Лагохилина

№	Лг производн	ИК-спектр ( $\nu$ , $\delta$ ), $\text{cm}^{-1}$
1	ЛГ	$\nu$ = (CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) 2930 – 2890; ( $\nu$ -C-O-C); $\delta$ = 1050-1000
2	МСЛГ	$\nu$ = (-OH) 3550-3200; $\nu$ = (C=O) 1750-1500; $\delta$ (C-O-C) 1450-1250,
3	ДСЛГ	$\nu$ = (-OH) 3550-3200; $\nu$ = (C=O) 1760-1567; $\delta$ (C-O-C) 1455-1241,
4	ТриСЛГ	$\nu$ = CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub> 3095-3075, $\nu$ = (C=O) 1735-1475, $\delta$ (C-O-C) 1450-1250
5	ТСЛГ	$\nu$ = (-OH) 3550-3200; $\nu$ = (C=O) 1750-1500(C-O-C), $\delta$ 1450-1250,
6	НСМСЛГ	$\nu$ = (-OH) 3525-3157; $\nu$ = (C=O) 1750-1500;(C-O-C), $\delta$ 1450-1250,
7	НСДСЛГ	$\nu$ = (-OH) 3545-3250; $\nu$ = (-CH <sub>2</sub> ) 3095-3075, (C-O-C), $\delta$ 1450-1250,
8	НСТриСЛГ	$\nu$ = (-OH) 3550-3200; $\nu$ = (C=O) 1750-1500;(C-O-C), $\delta$ 1450-1250,
9	НСТСЛГ	$\nu$ = (-OH) 3545-3160; $\nu$ = (C=O) 1750-1500;(C-O-C), $\delta$ 1450-1250,
10	МГЛЛГ	$\nu$ = (-CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub> ) 2900-2800; $\nu$ = (-C=O) 1750-1600; (C-O-C) 1450-1250
11	ДГЛЛГ	$\nu$ = (-OH) 3500-3100; $\nu$ = (-CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub> ) 2900-2800; (C-O-C) 1450-1250
12	ТрГЛЛГ	$\nu$ = (-OH) 3500-3000; $\nu$ = (-CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub> ) 2900-2800; $\nu$ = (-C=O) 1750-1600;
13	ТГЛЛГ	$\nu$ = (-OH) 3510; $\nu$ = (-CH <sub>3</sub> ) 2857; $\nu$ = (-C=O) 1737; (C-O-C) 1450-1250
14	НСМГЛЛГ	$\nu$ = (-OH) 3474; $\nu$ = (-CH <sub>3</sub> ) 2915; $\nu$ = (-C=O) 1711; (C-O-C) 1450-1250
15	НСДГЛЛГ	$\nu$ = (-OH) 3457; $\nu$ = (-CH <sub>2</sub> ,) 2810; (C-O-C) 1450-1250
16	НСТриГЛЛГ	$\nu$ = (-OH) 3500-3000; $\nu$ = (-CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub> ) 2890; $\nu$ = (-C=O) 1750-1600;
17	НСТГЛЛГ	$\nu$ = (-OH) 3500-3000; $\nu$ = (-CH <sub>2</sub> ,) 2857; $\nu$ = (-C=O) 1727 (C-O-C) 1450-
18	МФТЛГ	$\nu$ = (-OH) 3524; $\nu$ = (-CH <sub>2</sub> ) 2880; $\nu$ = (-C=O) 1750; (C-O-C) 1450-1250
19	ДФТЛГ	$\nu$ = (-OH) 3500-3000; $\nu$ = (-CH <sub>2</sub> ) 2874; $\nu$ = (-C=O) 1735; (C-O-C) 1450
20	ТриФТЛГ	$\nu$ = (-OH) 3450; $\nu$ = (-CH <sub>3</sub> ) 2900; $\nu$ = (-C=O) 1750; (C-O-C) 1450-1250
21	ТФТЛГ	$\nu$ = (-OH) 3390; $\nu$ = (-CH <sub>3</sub> ) 2880; $\nu$ = (-C=O) 1763-1600; (C-O-C) 1415-
22	НСМФТЛГ	$\nu$ = (-OH) 3451; $\nu$ = (-CH <sub>2</sub> ) 2852; $\nu$ = (-C=O) 1711-1600; (C-O-C) 1450
23	НСДФЛГ	$\nu$ = (-OH) 3500-3000; $\nu$ = (-CH <sub>2</sub> ,) 2831; $\nu$ = (-C=O) 1698; (C-O-C) 1250
24	НСТриФТЛГ	$\nu$ = (-OH) 3500-3000; $\nu$ = (-CH <sub>2</sub> ,) 2910; $\nu$ = (-C=O) 1754; (C-O-C) 1451
25	НСТФТЛГ	$\nu$ = (-OH) 3500-3000; $\nu$ = (-CH <sub>2</sub> , -CH <sub>3</sub> ) 2900-2800;

В ИК-спектре синтезированных соединений (рис.1) в области 3400-3000 $\text{см}^{-1}$  проявляются валентные колебания –ОН группы сукцинатов, валентные колебания групп  $\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_3$  в составе молекул проявляются в области 3095-3075  $\text{см}^{-1}$ , деформационные колебания  $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$  групп наблюдаются в области 1450-1250  $\text{см}^{-1}$ . При переходе из моносукцината в ТСЛгукцинат в ИК-спектрах сукцинатов лагохилина в области 1720-1600  $\text{см}^{-1}$  повышение интенсивности валентных колебаний  $\text{C}=\text{O}$  групп в области 1720-1600  $\text{см}^{-1}$  можно объяснить повышением количества карбоксильных групп в составе лагохилина.

Полученные образцы были изучены УФ спектроскопическим методом.



**Рисунок 2. УФ-спектр фталового ангидрида, тетрафталата лагохилина**

Как видно из УФ-спектров фталового ангидрида максимум интенсивного поглощения в системе рост.рост.воде:ацетонитрил (1:1) дает максимумы при длине волны 238 нм, 293 нм. Исходя из гипсохромных сдвигов и гиперхромных эффектов наблюдаемых в УФ-спектре можно заключить, что образовалась тетрафталевая производная лагохилина. Химическая структура синтезированных веществ изучено на основе ПМР спектров. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре ТСЛгукцината лагохилина сигналы протонов  $-\text{CH}_2$  группы остатков янтарного ангидрида проявляются в виде мультиплета и дублет-дублета в области 2.83- 2.52 м.ед.

Таблица 3

**Данные спектра  $^1\text{H}$  ЯМР Лагохилина тетрасукцината**

Группы	$-\text{CH}_3$ (17-19)	$-\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2$	$-\text{CH}$	$-\text{OH}$
$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ , J/Гц) м.у.	1.45 (с)	2,83 (м)	2.51 (дд)	3.35 (дд)	11(с)

Если сигналы протонов гидроксильной группы проявляются в области 11 м.ед. в виде синглета, протоны метильной группы в 17 и 19-положении молекулы лагохилина дают сигнал в виде синглета в области 1.45 м.ед. (таблица 3). Из приведенных данных можно заключить, что сдвиг сигналов протонов некоторых групп в молекуле лагохилина в сторону слабого поля и наличие сигналов протонов остатков карбоновых кислот даёт возможность заключить, что в результате химической реакции образуется новое вещество.

Химическую структуру и молекулярную массу синтезированных производных ЛГ исследовали методом электроспрей ионизации методом масс-спектрометрии в условиях отрицательной ионизации. В частности было

определено, что основные молекулярные ионы сукцинат соединений равны [M-H]  $m/z$  ЛгМС  $m/z$  455, ЛгДС  $m/z$  555, ЛгТриС  $m/z$  655 ва ТСЛг  $m/z$  755.

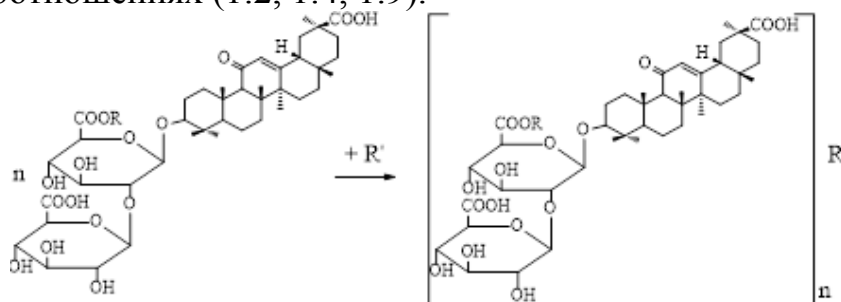
Ввиду наличия четырех гидроксильных групп в молекуле Лагохилина была предпринята попытка теоретического исследования величины минимальной энергии образования на основе программы математического моделирования *Chem Draw* с целью определения того, какая гидроксильная группа будет участвовать в реакции образования сложного эфира. Энергия образования сложного эфира с гидроксильными группами в положении 15,16,18- для ЛгТриС, для ЛгМС в 3-положении, для ЛгДС в 15, 16-положении будет наименьшей. Исходя из этого, можно теоретически заключить, что в данном случае сложный эфир скорее всего образуется за счет гидроксильных групп лагохилина и о его стабильности.

Как известно из литературных данных было синтезировано ряд производных дитерпеноида лагохилина, выделенного из растения *Lagochilus inebrians Bunge*, изучены их химическое строение, физико-химические величины, биологическая активность. Химическая модификация ангидролагохилина мало изучена, поэтому в настоящей диссертационной работе были получены водорастворимые супрамолекулярные комплексы и изучена их биологическая активность.

Для получения ангидролагохилина, дитерпеноид лагохилина нагревали с 10% соляной кислотой,  $T_{\text{плав.}}$  97-98 $^{\circ}$ С, ИК спектр  $\text{cm}^{-1}$   $\nu=3450-3350$ ;(-ОН)  $\nu=2946$  (-CH<sub>2</sub>,-CH<sub>3</sub>); $\delta=1452$ (COC) рост.рост.воде:ацетонитрил: ацетон (1:1:1)=  $R_f=0,58$ .

### Получение супрамолекулярного комплекса производных лагохилина с ГК, МАСГК

Были получены супрамолекулярные комплексы производных лагохилина (сукцинаты, глутараты, ангидролагохинин) с ГК, МАСГК в различных молярных соотношениях (1:2, 1:4, 1:9).



Здесь : R = H, NH<sub>4</sub>, K n = 2, 4, 9  
R' = АЛг, МоСЛг, ДаСЛг, ТриСЛг, МФЛг, ДФЛг, ТриФл,  
ТФЛг, ТетраСЛг, МГлЛг, ДГлЛг, ТриГлЛг, ПГлЛг

### Схема 2. Общая схема получения супрамолекулярных комплексов производных лагохилина с ГК, МАСГК.

Для получения комплексов с ГК вначале растворяли ГК в 96% этаноле, производные лагохилина растворяли в системе рост.рост.воде:этанол и добавляли в раствор ГК, смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 6-8 часов. Из смеси этанол полностью выпаривали в ротормом испарителе, водную часть сушили лиофильно. Из-за хорошей



растворимости МАСГК для получения комплексов использовали 50% систему рост.рост.воде:этанол. Были определены некоторые физико-химические величины полученных комплексов (таблица 4).

Таблица 4

**Некоторые физико-химические величины супрамолекулярных**

№	Комплексы	n	Т.плав С <sup>0</sup>	выход %	№	Комплексы	N	Т.плав С <sup>0</sup>	выход %
1	ГК:ТСЛГ	4	182-183	90	12	МАСГК:ТГЛЛГ	9	208-209	92
2	ГК:ТСЛГ	9	183-184	92	13	ГК:Агл	2	180-183	94
3	МАСГК: ТСЛГ	4	200-201	94	14	ГК:Агл	4	186-189	90
4	МАСГК: ТСЛГ	9	203-204	95	15	ГК:Агл	9	192-195	93
5	МАСГК: ЛгТриС	4	206-207	90	16	МАСГК:Агл	2	200-203	80
6	МАСГК: ЛгТриС	9	208-209	90	17	МАСГК:Агл	4	206-209	87
7	МАСГК: ЛгМГл	4	201-202	90	18	МАСГК:Агл	9	210-212	83
8	МАСГК: ЛгДГл	4	205-206	91	19	МКСГК:Агл	2	220-223	91
9	МАСГК: ЛгТриГл	4	207-208	92	20	МКСГК:Агл	4	225-228	85
10	МАСГК: ЛгТриГл	9	210-211	93	21	МКСГК:Агл	9	229-232	88
11	МАСГК: ТГЛЛГ	4	205-206	94					

**комплексов производных лагохилина с ГК и МАСГК**

Комплексообразование было подтверждено методами УФ, ИК-спектроскопии (таблица 5).

Таблица 5

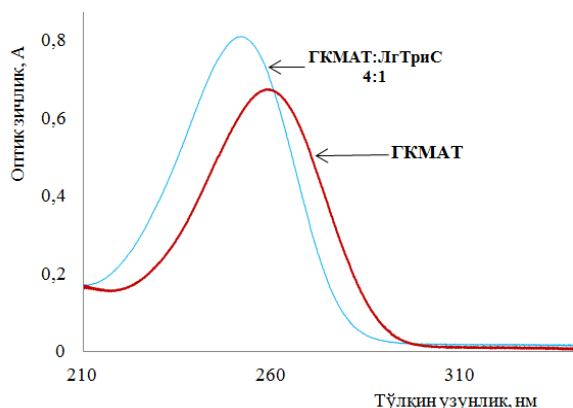
**Данные УФ-, ИК-спектров супрамолекулярных комплексов производных лагохилина с ГК, МАСГК**

№	Комплексы	n	УБ- λ <sub>max</sub> , нм	Основные частоты колебаний в ИК-спектрах, см <sup>-1</sup>
1	ГК:ТСЛГ	4	250	$\nu$ =(-ОН)-3417; $\nu$ =(C=O)-1657; $\delta$ = 1044(COC), $\nu$ =2945 (CH <sub>2</sub> )
2	ГК:ТСЛГ	9	251	$\nu$ =(-ОН)-3419; $\nu$ =(C=O)-1657; $\delta$ = 1040(COC), $\nu$ =2923 (CH <sub>2</sub> )
3	МАСГК: ТСЛГ	4	250	$\nu$ =(-ОН)-3420; $\nu$ =(C=O)-1660; $\delta$ = 1044(COC), $\nu$ =2948 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
4	МАСГК: ТСЛГ	9	251	$\nu$ =(-ОН)-3420; $\nu$ =(C=O)-1660; $\delta$ = 1044(COC), $\nu$ =2948 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
5	МАСГК: ЛгТриС	4	258	$\nu$ =(-ОН)-3418; $\nu$ =(C=O)-1658; $\delta$ = 1058(COC), $\nu$ =2948 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
6	МАСГК: ЛгТриС	9	251	$\nu$ =(-ОН)-3420; $\nu$ =(C=O)-1660; $\delta$ = 1044(COC), $\nu$ =2948 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
7	МАСГК: ЛгМГ	4	250	$\nu$ =(-ОН)-3300; $\nu$ =(C=O)-1660; $\delta$ = 1044(COC), $\nu$ =2948 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
8	МАСГК: ЛгДГ	4	251	$\nu$ =(-ОН)-3417; $\nu$ =(C=O)-1657; $\delta$ = 1044(COC), $\nu$ =2945 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
9	МАСГК: ЛгТриГ	4	251	$\nu$ =(-ОН)-3419; $\nu$ =(C=O)-1657; $\delta$ = 1040(COC), $\nu$ =2923 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
10	МАСГК: ЛгТриГ	9	250	$\nu$ =(-ОН)-3420; $\nu$ =(C=O)-1660; $\delta$ = 1044(COC), $\nu$ =2948 (CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> )
11	МАСГК: ТГЛЛГ	4	251	$\nu$ =(-ОН)-3420; $\nu$ =(C=O)-1660; $\delta$ = 1044(COC), $\nu$ =2948 (CH <sub>2</sub> )

12	МАСГК: ТГЛГ	9	251	$\nu = (-\text{OH})-3418; \nu = (\text{C}=\text{O})-1658; \delta = 1058(\text{COC}), \nu = 2948 (\text{CH}_2)$
13	ГК:Агл	2	251	$\nu = (-\text{OH})-3420; \nu = (\text{C}=\text{O})-1660; \delta = 1044(\text{COC}), \nu = 2948 (\text{CH}_2)$
14	ГК:Агл	4	251	$\nu = (-\text{OH})-3300; \nu = (\text{C}=\text{O})-1660; \delta = 1044(\text{COC}), \nu = 2948 (\text{CH}_2)$
15	ГК:Агл	9	250	$\nu = (-\text{OH})-3417; \nu = (\text{C}=\text{O})-1657; \delta = 1044(\text{COC}), \nu = 2945 (\text{CH}_2)$
16	МАСГК:Агл	2	250	$\nu = (-\text{OH})-3419; \nu = (\text{C}=\text{O})-1657; \delta = 1040(\text{COC}), \nu = 2923 (\text{CH}_2)$
17	МАСГК:Агл	4	250	$\nu = (-\text{OH})-3420; \nu = (\text{C}=\text{O})-1660; \delta = 1044(\text{COC}), \nu = 2948 (\text{CH}_2)$
18	МАСГК:Агл	9	250	$\nu = (-\text{OH})-3420; \nu = (\text{C}=\text{O})-1660; \delta = 1044(\text{COC}), \nu = 2948 (\text{CH}_2)$
19	МКСГК:Агл	2	251	$\nu = (-\text{OH})-3418; \nu = (\text{C}=\text{O})-1658; \delta = 1058(\text{COC}), \nu = 2948 (\text{CH}_2)$
20	МКСГК:Агл	4	251	$\nu = (-\text{OH})-3420; \nu = (\text{C}=\text{O})-1660; \delta = 1044(\text{COC}), \nu = 2948 (\text{CH}_2)$
21	МКСГК:Агл	9	251	$\nu = (-\text{OH})-3300; \nu = (\text{C}=\text{O})-1660; \delta = 1044(\text{COC}), \nu = 2948 (\text{CH}_2)$

В ИК-спектрах комплексов ТСЛГ с МАСГК в области  $3400 \text{ см}^{-1}$  проявляются валентные колебания гидроксильных групп. Это свидетельствует о том, что при образовании комплексов свой вклад вносят водородные связи. Полосы поглощения валентных колебаний  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$  групп проявляются в области  $2950-2940 \text{ см}^{-1}$ , валентные колебания карбонильной группа в области  $1660-1650 \text{ см}^{-1}$ , частоты колебаний эпокси групп лагохилина проявляются в области  $1040-1441 \text{ см}^{-1}$ . Кроме этого, частоты колебаний карбонильной части карбоксильных групп комплекса ТСЛГ наблюдаются в области  $1714 \text{ см}^{-1}$ . Полученные молекулярные комплексы производных лагохилина с ГК, МАСГК и МКСГК проанализированы методом УФ-спектроскопии (рисунок 4).

**Рисунок 4.УФ-спектры  
МАСГК:ЛГТриС (4:1) и МАСГК**



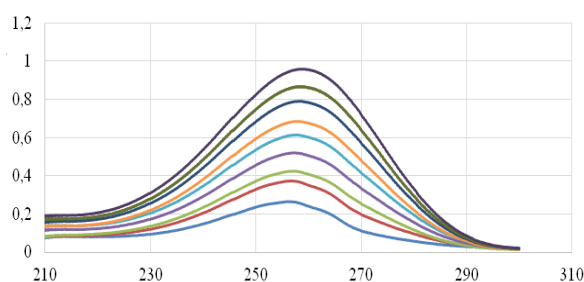
Максимум поглощения перехода  $n \rightarrow \pi^*$  хромофорной части в УФ-спектре молекулы ГК наблюдается максимум при  $256 \text{ нм}$ .

В УФ-спектрах полученных супрамолекулярных комплексов при этом максимуме поглощения наблюдаются “гипсохромные” сдвиги в сторону коротких волн на  $6-7 \text{ нм}$ . Это, в свою очередь, показывает, что вклад электронных пар, которые не распределены в образовании молекулярных орбит, а также электронных облаков в  $\pi$ -связях, высок.

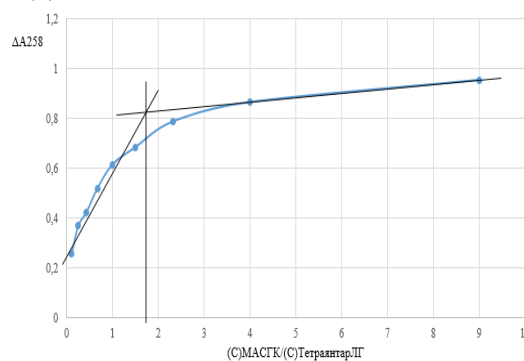
Полученные константы устойчивости супрамолекулярных комплексов и значения свободной энергии Гиббса определялись методом изомольных серий (метод Остромисленского-Джобса).

Для составления изомольных рядов использовали  $10^{-1} \text{ М}$  водные растворы МАСГК и сукцинатного соединения ( $\text{pH } 7.2, \text{Na}_2\text{HPO}_4 - \text{NaH}_2\text{PO}_4$  фосфат буферы). Полученные смеси хранили при  $27^\circ\text{C}$  в течение 40 минут. При определении константы устойчивости комплекса К постоянным перемешиванием погрешность составил  $10\%$ . Измерение значения К

проводили при  $\lambda=258$  nm. УФ-спектры изомолярных растворов в антибатных соотношениях будут иметь следующий вид:



а



б

**Рисунок 5.(а) УФ-спектры полученных комплексов ТСЛг и МАСГК методом изомолярных серий в антибатных соотношениях (от 1:9 до 9:1)**

**(б) график зависимости оптической плотности изомолярных серий комплексов ТСЛг и МАСГК с соотношением концентраций реагентов**

Как видно из рисунка 5 (а) спектров изомолярных серий при 290 nm наблюдается изобестическая точка. Наличие изобестической точки говорит об образовании комплексов одинакового типа и определяли константу устойчивости комплекса в молярном соотношении 2:1 по следующей формуле:

$$K = \frac{(c_1 \sqrt[3]{\Delta A_2} - c_2 \sqrt[3]{\Delta A_1})(\Delta A_1 \sqrt[3]{\Delta A_2} - \Delta A_2 \sqrt[3]{\Delta A_1})^2}{4(\Delta A_1 c_1 - \Delta A_2 c_2)^3}, \quad (1)$$

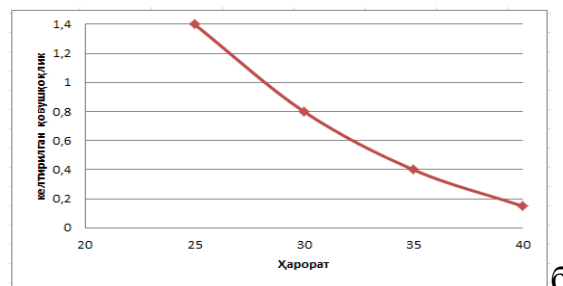
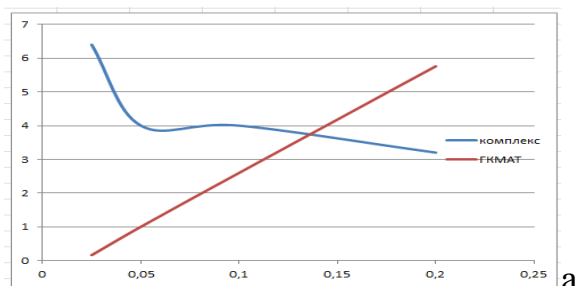
Здесь  $c_1$ - общая концентрация вещества;  $M$ ;  $c_2$ -общая концентрация после разбавления;  $M$ ;  $\Delta A_1$  и  $\Delta A_2$ - изменение оптической плотности до и после разбавления.

Свободная энергия Гиббса образованного комплекса было вычислено с помощью значения  $K$ :

$$\Delta G = -2,3RT \lg K. \quad (2)$$

Из полученных данных, можно сказать, что выход полученных комплексных соединений МАСГК:ТСЛг, МАСГК:Анг, МАСГК:Лг (Глилагин), МАСГК:ТГЛЛг в растворе выше в соотношении 2:1, стабильность молекулярных комплексов, полученных из производных Лагохилина и МАСГК, практически одинакова и имеет значения от  $(5,01 \pm 0,1) \times 10^6$  до  $(5,12 \pm 0,1) \times 10^6$ . Тот факт, что их значения числа свободной энергии Гиббса от  $(-3,85 \pm 0,1) \times 10^{-4}$  до  $(-3,84 \pm 0,1) \times 10^{-4}$  имеют отрицательный знак ( $\Delta G < 0$ ), указывает на то, что образование комплекса -это процесс, который идет сам по себе.

**Изучение вязкости комплексных соединений в различных растворных средах.** Исследованы вязкость супрамолекулярного комплексного соединения полученного в соотношении ТГЛЛг и МАСГК (1:4) в среде различных растворителей, температуре и концентрации (Рис. 7 а, б). приведенная вязкость комплексного соединения в растворе, ниже, чем у МАСГК. Это основано на предположении, что помимо водородных связей в образовании комплекса присутствуют и другие влияния.



**Рисунок 6. График зависимости приведенной вязкости от концентрации (а) и 0,1% водного раствора комплекса**

За счет межмолекулярных водородных связей, гидрофобных взаимодействий, а также других нековалентных связей стабилизируются супрамолекулярные комплексы ТГЛГ с МАСГК.

**Токсичность и гемостатическая активность комплексов производных лагохилина с ГК, МАСГК, МКСГК.** Эти исследования были проведены в фармакологической лаборатории Института Биоорганической химии Н.Тагайалиевой, Л.К.Элмуродовым, Н.Л.Выповой.

Острая токсичность производных Лагохилина в комплексных соединениях, полученных с ГК и его солями, была в 3-5 раз меньше исходных, а комплекс трисукуцината лагохилина с МАСГК показал наибольшую гемостатическую активность, терапевтический индекс оказался равным 5000 и уменьшил время кровотечения в дозе 1 мг/кг в 6,4 раза. Комплексные соединения МАСГК с глутаратом лагохилина проявляют высокую гемостатическую активность и терапевтический индекс (3125).

Комплекс МАСГК-тетраглутарат лагохилина (4:1) уменьшал время кровотечения в 2,3 раза по сравнению с контролем. Комплекс ГК-ТСЛГ (4:1) также проявлял высокую гемостатическую активность, терапевтический индекс был равен 2000, было определено, что время кровотечения снижается в дозе 2,5 мг/кг в 3,4 раза по сравнению с контролем.

Рассматривая влияние Натриевой соль тетрафалата лагоксилина (НСТФЛГ), натриевой соль тетрасукуцината (НСТСЛГ), ГК:ТСЛГ, Лагохилин (ЛГ) тимоцитов крыс на систему управления объёмом в гипоосмотических стрессовых условиях, а при условиях концентрации веществ равной 100 мкМ было определено, что НСТФЛГ, НСТСЛГ, ГК:ТСЛГ тимоциты на управление объёмом действуют статистически ингибирующее, а это указывает на то производные лагохилина могут эффективно воздействовать на  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  и  $Cl^-$  каналы, которые участвуют в управлении объёмом тимоцитов.

В третьей главе диссертации, под названием “Создание и стандартизация гелевой формы субстанции Глилагин” представлены данные, полученные при разработке лекарственной формы Глилагеля и его стандартизации.

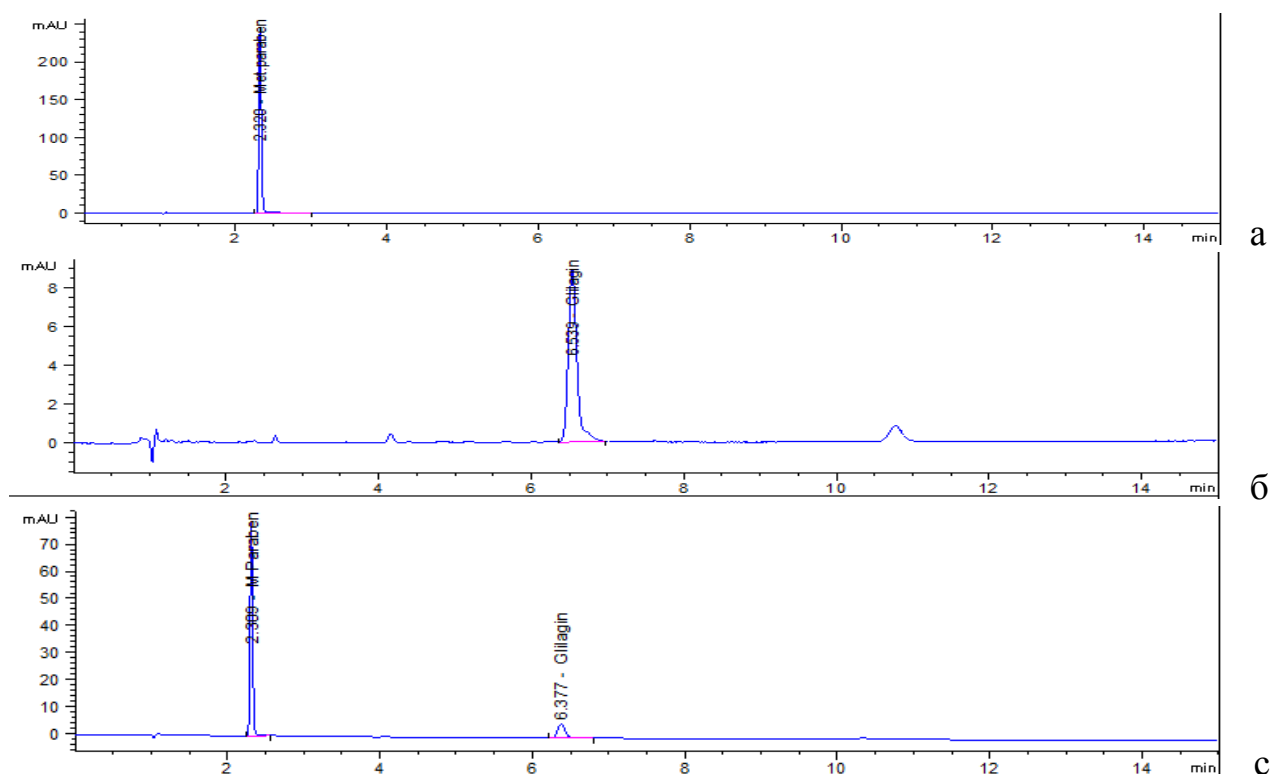
Таблица 6

**Изучено влияние состава различных концентраций Глилагеля на время паренхиматозного кровотечения и на количество кровопотерь у крыс**

№	Препарат, Глилагин (конц)%	Время кровопотери		Количество кровопотери	
		минут	%	гр	%

1	Контроль, доза	2,2±0,2	100	1,414±0,122	100
2	0,025	1,5±0,10*	70	0,478±0,02*	34
3	0,05	1,13±0,1*	51	0,348±0,025*	25
4	0,1	1,0±0,10*	46	0,213±0,016	15
5	0,25	0,85±0,04*	39	0,198±0,015*	14
6	0,5	0,71±0,06*	32	0,156±0,012*	11
7	1,0	1,1±0,10*	50	0,303±16*	21,4

Качественное и количественное определение основных действующих веществ реализовали методом ВЭЖХ. Полученные данные приведены на хроматограмме ниже.



**Рисунок 6. (а,б,с) хроматограммы стандартных образцов метил парабена, Глилагина и Глилагеля**

На основе полученных результатов была разработана спецификация Глилагеля и в соответствии с этим было определено количество Глилагина в 100 г геля от 0,21 до 0,29 г, количество метилпарабена  $0,1 \pm 0,025$  г и введены в часть количественного анализа.

Именно эти комплексы были предложены в качестве кровоостанавливающих средств.

Четвертая глава диссертации посвящена «**Экспериментальной части**» и описывает растворители, вещества и устройства, используемые в исследованиях, синтез производных лагохилина, методы получения водорастворимых супрамолекулярных комплексов.

#### **Выводы:**

1. Впервые были синтезированы 12 сложных эфиров и их соли лагохилина с ангидридами дикарбоновых кислот, их химическая структура

была изучена методами ИК, УФ,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, были определены их физико-химические особенности.

2. Получены 21 водорастворимых супрамолекулярных комплексов ГК и МАСГК с эфирами лагохилина и дикарбоновыми кислотами и ангидропроизводными, определены физико-химические свойства, химическая структура исследован методами оптической спектроскопии.

3. Стабильность супрамолекулярных комплексных соединений, полученных на основе производных Лагохилина с МАСГК в фосфатной среде, была одинаковой, со значениями от  $5,01 \pm 1 \times 10^6$  до  $5,12 \pm 1 \times 10^6$ , а отрицательный знак свободной энергии Гиббса ( $\Delta G < 0$ ) показало, что процесс комплексообразования протекает самопроизвольно.

4. Изучением реологических свойств супрамолекулярных комплексов было показано, что они стабилизированы за счет межмолекулярных водородных связей, гидрофобно-гидрофобных взаимодействий, а также других нековалентных связей.

5. Изучением биологической активности производных Лагохилина показано, что лагохилин с трисульфатом натрия сокращает время кровотечения в дозе 1,0 мг/кг в 1,5-3,0 раза, а объем кровопотери в 16 раз. Обнаружено, что комплекс МАСГК:ТриСЛг (4:1) время кровотечения в дозе 1,0 мг/кг в 3,6 раза, уменьшает кровотечение в 26,4 раза, ГК:Анг (4:1) время кровотечения в дозе 10 мг/кг в 1,4 раза, а количество кровопотери в 42 раза.

6. Разработан оптимальный состав новой гемостатической гелевой формы субстанции Глилагина и показано, что по гемостатической активности он превосходит в 1,5-2,0 раза своих аналогов (гемостатической марли-Россия, гемостатической губки-Россия, ТахоКомб Австрия) она стандартизирована по требованиям Государственной Фармакопеи, разработаны спецификация и проект ВФС.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.02/30.12.2019.K/B.37.01 AT THE INSTITUTE OF BIOORGANIC  
CHEMISTRY**

---

**INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY**

**SOBIROVA FOTIMA AZAMJONOVNA**

**SYNTHESIS OF LAGOCHILINE DERIVETIVES, OBTAINING  
SUPRAMOLECULAR COMPLEXSES AND THEIR BIOLOGICAL  
ACTIVITY**

**02.00.10 –Bioorganic chemistry**

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

**Tashkent – 2020**

**The title of the 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 B2019.3.PhD/K207.**

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](http://www.biochem.uz)) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Matchanov Alimjon Davletbayevich**  
doctor of chemical sciences

**Official opponents:** **Toshmuhamedov Mugrojtudin Salakhovich**  
doctor of sciences in chemistry, professor

**Maulyanov Solikhjon Olimjonovich**  
candidate of chemical sciences, dotcent

**Leading organization:** **Research Institute of Chemistry and  
harmaceutics of Uzbekistan**

Defense will take place on \_\_\_\_\_ 2020 year \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific council DSc.02/30.12.2019.K/B.37/01 of the Institute of Bioorganic Chemistry. 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:shsha2@mail.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «\_\_» \_\_\_\_\_2020.  
(protocol at the register No \_\_\_\_\_ dated\_\_\_\_ 2020).

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

**Sh.A.Shomurotov**  
Acting 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 the study is** synthesize lagochilin derivatives with dibasic carboxylic acids, obtain supramolecular complexes with some GA salts, study their biological activity, and develop a gel-like hemostatic drug.

**The objects of the research work** was the terpenoids of the plant *Lagochilus* (*Lagochilus inebrians* Bge) and licorice (*Glycyrrhiza glabra*), hemostatic drugs in the form of a gel.

### **Scientific novelty of the research work:**

the first chemical synthesis of lagochiline esters based on dicarboxylic acid anhydrides was carried out, the physicochemical and spectral properties and chemical structure of the obtained compounds were determined;

for the first time, water-soluble supramolecular complex compounds of synthesized substances were obtained, their physicochemical, spectral and hydrodynamic properties, stability constants and values of Gibbs free energy were determined;

it was shown that the specific hemostatic activity of new lagochilin derivatives depends on their chemical structure, the number and location of free carboxyl groups in their composition, and water solubility;

the optimal composition of a new hemostatic gel-like drug of the supramolecular complex of lagochilin was determined and successful standardization work was carried out in accordance with the requirements of the state pharmacopoeia, its specification was developed, as well as a draft VFS.

**Implementation of research results.** Scientific results obtained on the synthesis of Lagochilin derivatives, the preparation of supramolecular complexes and the study of their biological activity:

Supramolecular complexes obtained on the basis of GA and its monoammonium salt of lagochylin esters with dicarboxylic acids SA-2018-004 within the framework of the project "Creation of a biotechnological collection of pomegranate (*Punica granatum* L.) and introduction without pathogenic seedlings" Used to obtain non-pathogenic seedlings RUz No. 89-03-3475 dated August 29, 2020). As a result, when supramolecular complexes were added to the nutrient medium in vitro, pomegranate accelerated the formation of vegetative organs from bone tissue;

Lagochilin and its derivatives were used in the FA-A11-T060 project "Promising immunomodulators and anticancer drugs in the search for new modulators of cell volume control and volume dependent anion channels" to study the effect of thymocyte volume control under conditions of hypoosmotic stress. Ref. 4 Sep / 1255-2088). As a result, lagochiline and its derivatives made it possible to effectively inhibit the cell volume control system;

**The structure and volume of the thesis.** The content of the dissertation consists of introduction, four chapters, conclusions, list of references and appendices. The volume of the dissertation is 108 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**  
**I бўлим (I часть, I part)**

1. Matchanov A.D., Zainutdinov U.N., 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, 2018. 8(4):19812-19814. (SJIF-7.012)
2. Собирова Ф.А., Матчанов А.Д., Филатова А.В., Выпова Н.Л., Ташпулатов Ф.Н. // Исследование специфической активности кровоостанавливающего геля на модели гипокоагуляции у экспериментальных животных // Фармацевтический журнал. -2018, №4 с 89-93. (02.00.00. №2).
3. Собирова Ф.А., Ф. Н.Ташпулатов., А. Мадрахимов, А. Д Матчанов. // Лагохилин моносукцинат хосиласининиг кимёвий таркибини масс-спектрометрик ўрганиш. // Ўзбекистон кимё журнали. 2019. -№1.-Б. 66-72. (02.00.00. №6).
4. Матчанов Д.А., акад. Тураев А.С., Филатова А.В., Выпова Н.Л., Исламов А.Х., Ташпулатов Ф.Н., Собирова Ф.А., Эсанов Р.С. // Исследование кровоостанавливающего действия лекарственного средства на гелевой основе // Доклады академии наук.-2020,-№ 4.с. 75-79. (02.00.00. №8).
5. Sobirova F.A., Yakubova N.Kh., Islomov A.Kh., Elmurodov L.Kh., Matchanov A.D. // Supramolecular complexes of angydrolagochiline with glycyrrisic acid and its salts and study of their specific hemostatic activity // The American Journal of Applied Sciences. 2020.2(7) 131-142. (SJIF 5,2)
6. Sobirova F.A., A. Islamov K.H., Filatova A.V., Matchanov A.D. // Hemostatic activity of the hemostatic drug glilagin in gel form // World Journal of Engineering Research and Technology- 2020.6(4):376-380 (SJIF 5,924)
7. Sobirova F.A., Esanov R.S., Elmurodov L.Q., Vypova N.L., Matchanov A.D. // Synthesis and Biological Activity of Succinates 3,15,16,18 Tetrahydroxy 9-13-Epoxyabdane // International Journal of Materials and Chemistry 2020, 10 (1) p.8-15 (02.00.00 № 13)

**II бўлим**

- 8 Матчанов А.Д., Эсанов Р.С., Собирова Ф.А., Гафуров М.Б. // Лекарственные препараты на основе корня солодки // Материалы международной научно-практической конференции «Вопросы современной фармацевтической промышленности: корень солодки (технология переработки) и инновационные препараты на его основе» 25-26 октября-2017г.-С.33-34.
- 9 Матчанов А.Д. Собирова Ф.А., Ташпулатов Ф.Н. // Разработка метода количественного определения действующего начала гемостатического геля // Хабаршысы вестник.- 2017г.-№ 4 (81), -С.124-127.

10 Собирова Ф.А., Тошпулатов Ф.Н., Якубова Н.Х., Матчанов А.Д. // Лагохилин дитерпеноидининг икки асосли карбон кислоталари билан ҳосилалари синтези.// ГулДУ»Табиий бирикмалардан киш-лоқ хўжалигида фойдаланиш истиқболлари» Респ. илмий амалий анжумани материаллари теплами.- 2018 й.- 25-26 май -Б.106-107.

11 Собирова Ф.А., Тошпулатов Ф.Н., Матчанов А.Д // Сукцинаты лагохилина и её некоторые физико химические свойства.// ЎзРФА биоорганик кимё институти«Табиий бирикмалар асосида дори воситалар» Халқаро илмий анжуманининг тезислар тўплами.-2018 й. 18-20 сентябр -Б.103.

12 Ф.А.Собирова, К.В.Раимова, Н.Х.Якубова, Ф.Н.Ташпулатов, А.Д.Матчанов// Лагохилин дитерпеноидининг ҳосилалари синтези// ЎзМУ Киме факультети XXI-аср аналитик кимёси муоммолари ва ривожланиш истиқболлари илмий-амалий анжумани материаллари тўплами 10 декабрь.- 2018 йил -Б.94-95

13 Ф.А.Собирова, Ф.Н. Ташпулатов, Н.Х. Якубова, А.Х.Исламов, А.Д.Матчанов //Лагохилин дитерпеноидининг икки асосли карбон кислоталари билан ҳосилалари синтези // ГулДУ “Табиий бирикмалардан киш-лоқ хўжалигида фойдаланиш истиқболлари” Республика илмий-амалий конференция.- 2018 йил 25-26 май-Б100-101

14 Собирова Ф.А, Матчанов А.Д.//Синтез сложных эфиров дитерпеноида лагохилина // Биоорганик кимё фани муаммолари IX республика ёш кимёгарлар конференцияси материаллари. 26-27 апрел- 2019 йил Наманган.-Б 94-95

15 Собирова Ф. А., Эсанов Р.С., Матчанов А.Д. // Дикарбон кислота ангидридлари ва уларнинг эфирлари синтези // “Қорақолпоғистон республикасида кимё, кимёвий технология, нефт-газ ва енгил саноат соҳалари ривожининг долзарб муоммалари” мавзусидаги Республика илмий-амалий конференцияси. Нукус-2019 йил 24 май -Б198-199

16 Матчанов А.Д., Камолова Р.В.,Ташпулатов Ф.Н, Собирова Ф. А// Гемостатики на основе растения *Lagochilus inebrians*// “Қорақолпоғистон республикасида кимё, кимёвий технология, нефт-газ ва енгил саноат соҳалари ривожининг долзарб муоммалари” мавзусидаги Республика илмий-амалий конференцияси. Нукус-2019 йил 24 май -Б 198-199.

17 Зайнутдинов У.Н., Далимов Д.Н. Матчанов А.Д.,Зияев Ш.Т., Собирова Ф.А.// Маданийлаштирилган *Lagochilus inebrians* ўсимлигининг экстрактив моддалари таркибини ўрганиш // Биоор. кимё фани муам. VII Республика ёш кимёг. конф. матер. Наманган 25-26 ноябрь, -2011йил- Б.142-145.

18 Собирова Ф.А., Матчанов А.Д.// Маданийлаштирилган лагохилус ўсимлигидан лагохилинни ажратиб олиш ва қайта кристаллашнинг самарали усули// ЎзМУ Киме факультети профессор-ўқитувчилари ва еш олимларнинг илмий-амалий конференцияси материаллари тўплами 25 май -2011 йил Б.6-7

19 Собирова Ф.А., Матчанов А.Д., Далимов Д.Н. // Синтез и гемостатическая активность супрамолекулярных комплексов производных

лагохилина с ГК и её солями// Матер.конф.молодых ученых «Акт. проб. хим. природ. соедин.» посвященной С.Ю.Юнусова. Т.,19 марта -2012г.-С.22

20 Собирова Ф.А.,ЗайнутдиновУ.Н., Отаргалиев Т., Матчанов А.Д.// К изучению состава экстракта растения *Lagochilus inebrians* // Матер.конф.молодых ученых «Акт. проб. хим.природ.соед.» посвященной С.Ю.Юнусова.19 марта-2012г.-С.152

21 Далимов Д.Н.,Матчанов А.Д., Выпова Н.Л., Собирова Ф.А.// Синтез производных лагохилина, супрамолекулярных комплексов и их гемостатическая активность// Сборник тезисов межд.конференции «Актуальные проб. развития биоорганической химии» 15-16 ноябрь Ташкент.-2013г.- С. 36

22 ЗайнутдиновУ.Н. Далимов Д.Н. Матчанов А.Д.Собирова Ф.А.// Охрана и культивирование эндемичного растения лагохилуса опьяняющего (*LAGOCHILUS INEBRIANS*)// ГулДУ» Табий бирикмалардан кишлок хўжалигида фойдаланиш истиқболлари» Респ. илмий амалий анжумани материаллари тўплами.-2013 й. 4-5 май -Б.161.