

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**УСМАНОВ ДУРБЕК АБДИХОШИМОВИЧ**

***PHLOMIS* ТУРКУМИГА МАНСУБ ЎСИМЛИКЛАРНИ КИМЁВИЙ  
ТАДҚИҚ ҚИЛИШ ВА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё**

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

**Тошкент-2021**

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
автореферат мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по  
химическим наукам**  
**Contents of the dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD) on  
chemistry sciences**

**Усманов Дурбек Абдихошимович**

*Phlomis* туркумига мансуб ўсимликларни кимёвий тадқиқ қилиш  
ва уларнинг биологик фаоллиги ..... 3

**Usmanov Durbek Abdikhoshimovich**

Chemical investigation of the plants of *Phlomis* species and their biological  
activity ..... 21

**Усманов Дурбек Абдихошимович**

Химическое исследование растений рода *Phlomis* и их биологическая  
активность ..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 42

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

**УСМАНОВ ДУРБЕК АБДИХОШИМОВИЧ**

***PHLOMIS* ТУРКУМИГА МАНСУБ ЎСИМЛИКЛАРНИ КИМЁВИЙ  
ТАДҚИҚ ҚИЛИШ ВА УЛАРНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ**

**02.00.10 – Биоорганик кимё**

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

**Тошкент-2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертация мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.PhD/K211 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Рамазонов Нурмурод Шералиевич**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Ташходжаев Баходир**  
кимё фанлари доктори, профессор

**Мирзаахмедов Шарафитдин Яшинович**  
кимё фанлари номзоди

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент Фармацевтика Институти**

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «\_\_»\_\_\_\_\_соат\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48).

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: plant-inst@icps.org.uz).

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_»\_\_\_\_\_да тарқатилди.  
(2021 йил \_\_\_\_\_даги\_\_\_\_\_рақамли реестр баённомаси).

**Ш.Ш. Сагдуллаев**

Илмий даражалар берувчи  
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**Н.К. Хидирова**

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

**С.Ф. Арипова**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда дунё миқёсида табиий ўсимлик хом ашёлари асосида физиологик фаол моддаларни ажратиб олиш, уларнинг физик-кимёвий хусусиятлари ва биологик фаоллигини аниқлаш ҳамда улар асосида янги, юқори самарали дори воситаларини олиш борасида кенг қамровли илмий-тадқиқот ишлари амалга оширилмоқда. Тиббиётда ўсимликлардан олинадиган дори воситаларига бўлган талабнинг ортиб бориши синтетик аналогларига нисбатан захарсизлик кўрсаткичлари бўйича устун эканлигидадир. Шунинг учун, доривор ўсимликлардан табиий бирикмаларни ажратиб олиш ва улар асосида юқори терапевтик самарали дори воситалари ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эга.

Ҳозирги кунда жаҳонда биологик фаол бирикмаларга бой бўлган доривор ўсимлик манбааларини излаб топиш, ўсимликларнинг таркибидан биологик фаол моддаларни соф ҳолда ажратиб олиш, уларнинг фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлашга оид илмий тадқиқотлар мавжуд. Ўсимликлардан ажратиб олинган иридоидлар асосида тиббиёт амалиётида пешоб ҳайдовчи, сут кўпайтирувчи, жигар фаолиятини яхшиловчи, оғрик қолдирувчи хусусиятига эга 30 дан ортиқ дори воситалари ишлаб чиқарилган бўлиб, яллиғланишга, саратонга қарши самарали воситалар сифатида кенг қўлланилмоқда.

Республикада маҳаллий хом ашёлар асосида янги самарали дори воситаларини яратишга алоҳида эътибор қаратилиб, бу борада муайян илмий ва амалий натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида “фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларни арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш” юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган<sup>1</sup>. Бу борада, маҳаллий ўсимлик хом ашёлари асосида биологик фаол моддаларни ажратиб олиш, уларнинг тузилиши ва фаоллигини тадқиқ этиш, улар асосида янги самарали дори воситаларини олиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон “Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги, 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон “2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора –тадбирлари тўғрисида”ги, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон “Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасининг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси ” тўғрисидаги Фармони

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Хорижнинг етакчи илмий марказларида *Phlomis* туркум ўсимликларининг тритерпеноид, флавоноид, иридоид, фенол бирикмалари, эфир мойларининг кимёвий тузилишлари ва биологик фаолликларини аниқлаш, шунингдек улар асосида янги дори воситаларини яратиш бўйича етакчи олимлар B. Dinda, L.J. El-Naggar, I. Calis, F.N. Yalcin, D. Azizian, M.D. Carmona, Z.J. Lia, A. Venditti ва бошқаларнинг илмий мактаблари шуғулланишган.

Ўзбекистонда мазкур йўналишда З. Саатов, М. Мақсудов ва бошқалар тадқиқот олиб борганлар. *Phlomis ostrowskiana* R. ва *Phlomis linearifolia* Z. ўсимлик турларининг кимёвий таркиби бизнинг тадқиқотларимизгача ўрганилмаган. *Phlomis severtzovii* туридан эфир мойлари ва ламиид иридоиди Н. Мамадалиева томонидан ажратилган.

*Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* ва *Phlomis severtzovii* ўсимликлари захирасининг кўплиги, таркиби кўплаб иккиламчи метаболитларга бойлиги, кимёвий жиҳатдан тўла ўрганилмаганлиги, бу соҳада илмий-тадқиқот ишларини олиб бориш, ушбу ўсимликлар таркибидан янги ва самарали биологик фаол бирикмаларни ажратиш олиш муҳимлиги ушбу мавзунини танлашга асос бўлиб хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ва илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ПЗ-20170927342 рақамли “*Phlomoidea* ва *Phlomis* туркум ўсимлик иридоидлари асосида антитоксин фаолликка эга воситани яратиш” (2018-2020 йй) ва ФА-А11-ТО31 “Экдистерон ва унинг полисинтетик ҳосилалари асосида қандли диабетни даволаш учун янги самарали воситасини яратиш” (2015-2017 йй) мавзусидаги амалий лойиҳалар доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** *Phlomis ostrowskiana* R., *Phlomis linearifolia* Z. ва *Phlomis severtzovii* R. ўсимликларининг метаболит моддаларини ажратиш олиш, уларнинг кимёвий тузилиши ҳамда биологик фаолликларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

*Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* ва *Phlomis severtzovii* ўсимликларини экстракция қилиш, фракцияларга ажратиш, хроматографик усуллар ёрдамида моддаларни соф ҳолда ажратиш олиш;

ажратилган моддаларнинг кимёвий тузилишини спектроскопик усуллар ёрдамида тадқиқ қилиш;

*Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* ва *Phlomis severtzovii* ўсимликларидан ажратиш олинган иридоидларнинг биологик фаоллигини аниқлаш;

микдорий нисбат тузилиши-фаоллиги (QSAR) усулидан фойдаланган ҳолда, иридоидларнинг жигар фаолиятини яхшиловчи биологик фаоллигини башорат қилиб берувчи модел яратишдан иборат.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Ўзбекистонда ўсувчи *Phlomis ostrowskiana* R., *Phlomis linearifolia* Z. ва *Phlomis severtzovii* R. ўсимлик турлари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* ва *Phlomis severtzovii* ўсимликларидан ажратиб олинган метаболит моддалар, уларнинг кимёвий тузилиши, физик-кимёвий хоссалари ва уларнинг биологик фаолликларини аниқлаш ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотлар жараёнида экстракция, хроматографик усуллар (ЮҚХ, КХ, ЮССХ, ГХ) дан фойдаланилган. Ажратиб олинган моддаларнинг тузилишлари УБ, ИҚ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР ва СХ-Масс спектроскопия усуллари ёрдамида аниқланган. Моддаларнинг микдорини аниқлашда ЮССХ ва ГХ усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор *Phlomis severtzovii* ўсимлик туридан 5 та иридоидлар ва янги 7,8-ди-О-ацетилкариоптозид бирикмаси ажратиб олинган, ҳамда унинг тузилиши исботланган;

илк бор *Phlomis ostrowskiana* ўсимлик туридан 3 та ва *Phlomis linearifolia* ўсимлик туридан 4 та иридоидлар ажратиб олинган ва *Phlomis ostrowskiana* (8%) ва *Phlomis linearifolia* (4%) ўсимликлари иридоидларга бой манбаа эканлиги аниқланган;

*Phlomis linearifolia* ўсимлигидан ажратиб олинган липидларнинг кимёвий таркиби аниқланган;

иридоидларни ўсимлик хом ашёсидан бутанолли эритмасини  $\text{Al}_2\text{O}_3$  дан филтрлаш орқали ажратиб олиш юқори самара бериши исботланган;

7,8-ди-О-ацетилкариоптозид иридоидининг солиштирма препарат пирасетам (Ноотропил) дан юқори ноотроп таъсирга эга эканлиги исботланган;

*Phlomis linearifolia* ўсимлигидан ажратиб олинган иридоидлар йиғиндиси жигар фаолиятини яхшиловчи таъсири солиштирма препарат Карсил билан рақобатлаша олиши аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

иридоидларни ўсимлик хом ашёсидан  $\text{Al}_2\text{O}_3$  дан филтрлаш орқали ажратиб олишнинг янги, иқтисодий самарадор усули ишлаб чиқилган;

биологик тадқиқотлар натижасида *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* ва *Phlomis severtzovii* ўсимликлари келгусида ноотроп, жигар фаолиятини яхшиловчи, алкохолга қарши ва иммунитетни мустаҳкамловчи дори воситаларини яратишда истиқболли хом ашёлар эканлиги аниқланган;

QSAR усулидан фойдаланилган ҳолда, иридоидларнинг жигар фаолиятини яхшиловчи фаоллиги GATS2p, RDF060m ва H8v дескрипторларига боғлиқлиги аниқланган ва уларнинг асосида биофаолликни башорат қилиш модели яратилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ажратиб олинган моддаларнинг тузилишини тадқиқ қилишда замонавий физик тадқиқот усулларида УБ, ИҚ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия, ЮҚХ ва КХ, эталон моддалар билан таққослаш усулларида фойдаланилганлиги билан изоҳланади. Тадқиқот натижаларининг халқаро илмий конференциялардаги муҳокамаси ва тақриз қилинадиган илмий нашрларда чоп этилганлиги, 3 та биологик фаол қўшимчаларнинг меъёрий техник ҳужжатларини тегишли Давлат ташкилотларидан тасдиқланганлиги, олинган натижаларнинг исботи бўлиб хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти янги табиий бирикмани ажратиш ҳамда Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* ва *Phlomis severtzovii* ўсимликларининг фитокимёвий таркиби ҳақидаги янги маълумотлар билан табиий бирикмалар кимёсини бойитиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, диссертация иши натижаларидан Ўзбекистон Республикаси олий ўқув юртларида ҳамда илмий тадқиқот муассасаларида ўсимликлардан иридоидларни ажратиб олиш усули бўйича янги тадқиқотлар олиб бориш учун фойдаланилади.

*Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* ва *Phlomis severtzovii* ўсимликларидан иридоидларни ажратиб олишнинг самарали усулини такомиллаштириш, ажратиб олинган иридоидлар йиғиндисининг биологик фаолликларини ўрганиш ҳамда иридоидларнинг жигар фаолиятини яхшиловчи биологик фаоллигини башорат қилувчи QSAR моделини яратилиши, улар асосида ноотроп, жигар фаолиятини яхшиловчи, алкогольга қарши ва иммунитетни мустаҳкамловчи таъсирга эга янги истикболли дори воситалари ва биологик фаол қўшимчалар яратиш учун хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* ва *Phlomis severtzovii* ўсимликларининг кимёвий таркиби ва биологик фаолликларини тадқиқ этиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

жигар фаолиятини яхшиловчи фаолликка эга “Леанир” биологик фаол қўшимча учун меъёрий-техник ҳужжатлар: ташкилот стандарти (Ts 03535440-035:2019) ва технологик йўриқнома (ТИ 03535440-035:2019) ишлаб чиқилган, ҳамда Ўзстандарт агентлиги томонидан тасдиқланган. Натижада жигар фаолиятини яхшиловчи “Леанир” биологик фаол қўшимчанинг капсула шаклини ишлаб чиқариш имконини берган;

алкоголдан кучли захарланишга қарши ва ноотроп фаолликларга эга “Севенур” ва “Остропин” биологик фаол қўшимчалари учун меъёрий-техник ҳужжатлар ташкилот стандарти (Ts 03535440-036:2020) ва технологик йўриқнома (ТИ 03535440-037:2020) ишлаб чиқилган, ҳамда Ўзстандарт агентлиги томонидан тасдиқланган. Натижада алкогольдан кучли захарланишга қарши ва ноотроп фаолликларга эга “Севенур” ва “Остропин” биологик фаол қўшимчаларининг капсула шакллари ишлаб чиқариш имконини берган.



**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Ушбу тадқиқот натижалари 7 та халқаро ва 4 та республика миқёсидаги илмий анжуманларда муҳокамалардан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 18 та илмий ишлар chop этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини chop этишга тавсия этилган илмий нашрларида 6 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган. 2 та ихтирога патент олиш учун Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлигига ариза топширилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

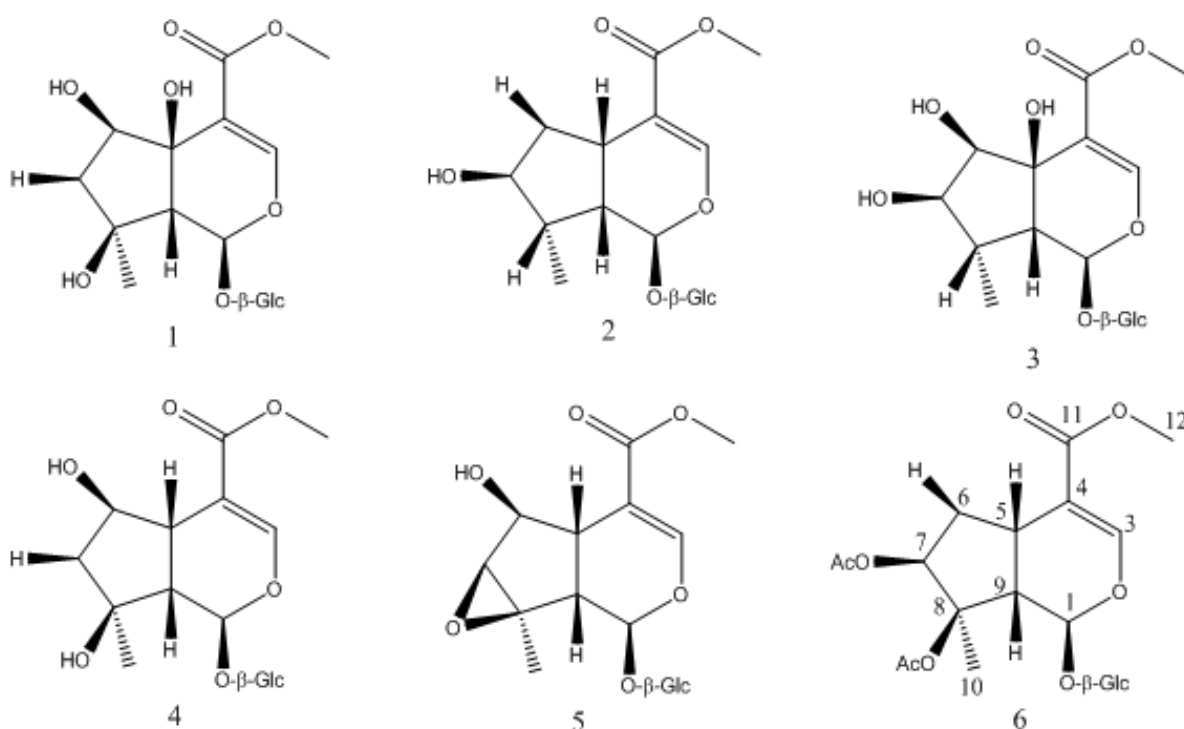
Диссертациянинг “*Адабиётлар шарҳи*” деб номланган **биринчи бобда** *Phlomis* туркуми ўсимликлари бўйича адабиётлар шарҳи келтирилган. *Phlomis* туркуми ўсимликларининг ботаник тавсифлари, табиатда тарқалиши, ажратиб олинган табиий бирикмалари ва ўсимликлар таркибидаги биологик фаол метаболитлар биосинтези ҳақида маълумот берилган. *Phlomis* туркуми ўсимликлари таркибида кўп учрайдиган иккиламчи метаболит-иридоидлар ҳақида умумий маълумотлар, уларнинг олиниши, тузилишини аниқлашда физик-кимёвий усулларига алоҳида тўхталиб ўтилган. Шунингдек, микдорий нисбат тузилиши-фаоллиги (QSAR) усулини табиий бирикмаларга қўллаш ҳақида қисқача муҳокама қилинган.

“**Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси**” номли **иккинчи бобда** *Phlomis* туркумига мансуб *Phlomis severtzovii*, *Phlomis lenearifolia*, *Phlomis ostrowskiana* ўсимликларини кимёвий жиҳатдан тадқиқ қилишда олинган натижалар муҳокама қилинган.

***Phlomis severtzovii* Regel** ўсимлигининг ер устки қисмидан олинган метанолли экстракт текширилди. Натижада биринчи марта ушбу ўсимликдан жами 6 та (улардан 1 таси янги) иридоидлар ажратиб олинди ва уларнинг кимёвий тузилишлари УБ, ИҚ, 1D ва 2D ЯМР спектрометрик усулларига кўра аниқланди (1-жадвал). Олинган иридоид **1-6** ларнинг тузилишлари ва уларни ажратиб олиш усули 1-2-расмларда келтирилган.

*Phlomis severtzovii* ўсимлигидан ажратиб олинган иридоидларнинг  
физик-кимёвий хусусиятлари

№	Бирикма номи	Брутто формуласи	Суюкланиш ҳарорати, °C	Унуми, %
1	6β-гидроксиполамид	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	76	0.031
2	Логанин	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	222.2	0.021
3	Пулчелозид	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	124.6	0.073
4	Шанжизид метил эфири	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>11</sub>	94.8	0.013
5	Флоригизид С (дезоксисесамозид)	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>11</sub>	66	0.028
6	7,8-ди-О-ацетил-кариоптозид	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	114	0.024



1-расм. *Phlomis severtzovii* ўсимлигидан ажратиб олинган иридоидлар

Бирикма **6** нинг  $^1\text{H}$  ЯМР спектрда  $J=5.43$  Hz соҳасида дублет сигналининг мавжудлиги, спин-спин таъсир доимийси 7.76 Гц эканлиги ва углеводларга мос сигналлар борлиги, бирикмада глюкозага тегишли углевод борлигини ва  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  NOESY ва  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  HMBC таъсирлашишлар орқали, глюкоза β ҳолатда жойлашганини кўрсатади. Агликондаги углерод атомининг  $\delta$  93.82 да сигнал бергани ва  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  NOESY ва  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  COSY таъсирлашишлар орқали, ушбу углерод атоми 2 та қўшни О атоми билан бирикканини кўрсатади.  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  NOESY ва  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  HMBC таъсирлашишлар орқали Н-5 – Н-10 ягона спин тизимини ҳосил қилганлигини кўриш мумкин.  $sp^2$  гибридланишга эга бўлган мураккаб эфир бўлакларини аниқлашда,  $^{13}\text{C}$

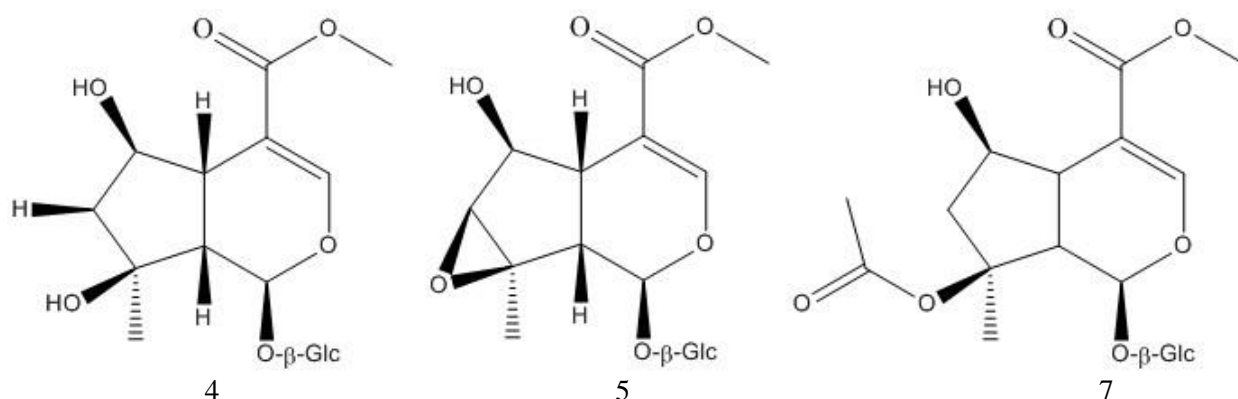
спектрада  $\delta 167$ - $169$  сигналлар асос бўлиб хизмат қилди. 5-Н аңгуляр углерод атомига, 3-Н қўш боғ  $C=C$  га ва 12-Н эфир гуруҳига тегишли эканлиги, бирикмамининг агликон қисмини аниқлашга ёрдам берди.  $^{13}C$  спектрада  $\delta 76.78$  ва  $\delta 88.78$  сигналларнинг борлиги ва 7-Н протон сигналининг кучли майдон томон 5.46 силжиши, уларда қўшимча О атоми борлигини кўрсатади.  $^{13}C$  спектрада ацетилга  $\delta 169.55$  ва  $\delta 169.92$ , метил гуруҳига тегишли  $\delta 21.07$  ва  $\delta 21.82$  сигналлари ва  $^1H$  ЯМР спектрада мос равишда 2.03 ва 1.80 сигналларнинг қайд этилиши бу ацетил гуруҳига тегишли эканлигини кўрсатди ва улар 7-С ва 8-С атомларида жойлашганлиги аниқланди.

Юқорида келтирилган  $^{13}C$  ва  $^1H$  ЯМР спектрларга асосланиб, бирикма 6 янги тузилишли иридоид – 7,8-ди-О-ацетилкариоптозид эканлиги исботланди.



**2-расм.** Иридоидларни ажратиб олишнинг анъанавий усули

*Phlomis ostrowskiana* Regel ўсимлигининг фитокимёвий таркиби ва биологик фаолликлари илк бор ўрганилди. Натижада биринчи марта ушбу ўсимликдан жами 3 та иридоидлар янги усулдан фойдаланган ҳолда ажратиб олинди ва уларнинг кимёвий тузилишлари ES-MS, 1D ва 2D ЯМР спектроскопияси усулларида фойдаланган ҳолда аниқланди (2-жадвал). Олинган иридоид **4**, **5**, **7** ларнинг тузилишлари ва уларни ўсимлик хом ашёсидан ажратиб олишнинг иқтисодий самарадор усули 3-4-расмларда келтирилган.



**3-расм.** *Phlomis ostrowskiana* ўсимлигидан ажратиб олинган иридоидлар

## 2-жадвал

### *Phlomis ostrowskiana* ўсимлигидан ажратиб олинган иридоидлар

№	Бирикма номи	Брутто формуласи	Унуми, %
4	Шанжизид метил эфири	$C_{17}H_{26}O_{11}$	1.17
5	Флоригизид С (дезоксисесамозид)	$C_{17}H_{24}O_{11}$	2.52
7	Барлерин (8-О- ацетилшанжизид)	$C_{19}H_{28}O_{12}$	5.22

4, 5 ва 7 иридоид гликозидларнинг кимёвий тузилишлари юқори аниқликдаги электроспрей ионланиш масс- ва ЯМР спектроскопия усуллардан фойдаланган ҳолда аниқланди. 4-Бирикманинг масс спектрида энг юқори чўққи  $m/z$  429.1359 да намоён бўлди ва молекуляр формуласи  $C_{17}H_{26}O_{11}Na$  бўлган  $[M + Na]^+$  ( $m/z$  429.1367) ионнинг молекуляр оғирлигига, 445.1100  $m/z$  даги чўққи молекуляр формуласи  $C_{17}H_{26}O_{11}K$  бўлган  $[M + K]^+$  (445.1106  $m/z$ ) ионнинг молекуляр оғирлигига тўғри келди. 5-Бирикманинг масс спектрида энг юқори чўққи  $m/z$  427.1201 да намоён бўлди ва молекуляр формуласи  $C_{17}H_{24}O_{11}Na$  бўлган  $[M + Na]^+$  ( $m/z$  427.1210) ионнинг молекуляр оғирлигига, 443.0942  $m/z$  даги чўққи молекуляр формуласи  $C_{17}H_{24}O_{11}K$  бўлган  $[M + K]^+$  (443.0950  $m/z$ ) ионнинг молекуляр оғирлигига тўғри келди. 7-Бирикманинг масс спектрида энг юқори чўққи  $m/z$  471.1480 да намоён бўлди ва молекуляр формуласи  $C_{19}H_{28}O_{12}Na$  бўлган  $[M + Na]^+$  ( $m/z$  471.1472) ионнинг молекуляр оғирлигига, 487.1208  $m/z$  даги чўққи молекуляр формуласи  $C_{19}H_{28}O_{12}K$  бўлган  $[M + K]^+$  (487.1212  $m/z$ ) ионнинг молекуляр оғирлигига, ва 466.192  $m/z$  даги чўққи молекуляр формуласи  $C_{19}H_{28}O_{12}NH_4$  бўлган  $[M + NH_4]^+$  (466.1919  $m/z$ ) ионнинг молекуляр оғирлигига тўғри келди. Шундай қилиб, ажратиб олинган бирикмаларнинг молекуляр формулалари  $C_{17}H_{26}O_{11}$ (4),  $C_{17}H_{24}O_{11}$ (5) ва  $C_{19}H_{28}O_{12}$ (7) га тўғри келди.

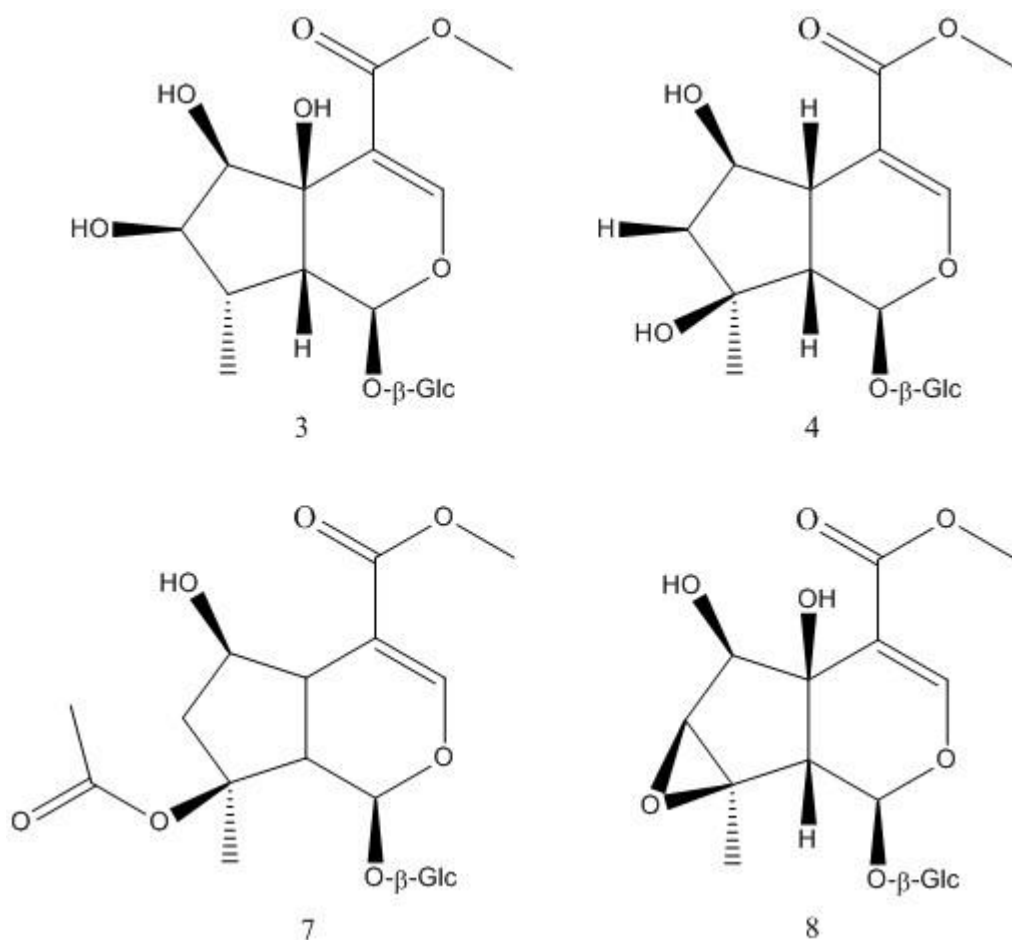


**4-расм.** Иридоидларни ажратиб олишнинг янги усули  
\*субстанция( иридоидлар йиғиндиси)

4-расмда кўринадики, концентрланган спиртли эритмани алюминий оксид қатламига эга шиша филтрада филтрланди. Кўшимча равишда, алюминий оксид қатламидан экстрактларни ювиб олиш учун н-бутанол билан ювилди ва олинган спиртли эритмалар бирлаштирилди. Шунинг таъкидлаб ўтиш керакки, алюминий оксиддан иборат бўлган қатлам, флавоноид табиатига эга бўлган бирикмаларни ўзига адсорбциялайди ва адсорбент қатлам филтрлашдан кейин сариқ рангга киради. Юқорида айтиб ўтилган усулни алюминий оксиддан иборат бўлган қатлам сариқ рангга кирмагунича такрорланади. Алюминий оксид қатламидан олинган бутанолли эритмани 50°C ва паст босимда қурииб олинади. Олинган қуруқ (ўсимликнинг қуруқ массасига нисбатан 16.7% ни, 125 гр ни ташкил қилади) субстанция 1 асосий компонент сифатида таркибида 3 та иридоиддан ташкил топганлиги аниқланди. Ажратиб олинган иридоидлар йиғиндиси ЮССХ ва ЮСЮҚХ орқали индивидуал иридоидларга ажратилди. Тадқиқотлар натижасида ўсимлик хом ашёсидан иридоидларни ажратиб олишнинг иқтисодий самарадор усули ишлаб чиқилди. Субстанцияни олиш жараёнига сарфланадиган вақт ва хлороформ ва метанол каби реагентлар миқдори 80% га тежалди.

*Phlomis linearifolia* Zokirov ўсимлигининг ер устки қисмидан олинган метанолли ва хлороформли экстрактлар текширилди. Натижада биринчи марта ушбу ўсимликдан жами 4 та иридоид ва 15 та ёғ кислоталари

йиғиндиси ажратиб олинди ва уларнинг кимёвий тузилишлари ES-MS, 1D ва 2D ЯМР ва GS-LC спектроскопияси усулларига кўра аниқланди (3-4-жадвал).



5-расм. *Phlomis linearifolia* ўсимлигидан ажратиб олинган иридоидлар

3-жадвал

*Phlomis linearifolia* ўсимлигидан ажратиб олинган иридоидларнинг физик-кимёвий хусусиятлари

№	Бирикма номи	Брутто формуласи	Суюқланиш ҳарорати, °C	Унуми, %
3	Пулчелозид	$C_{17}H_{26}O_{12}$	124.6	0.057
4	Шанжизид метил эфири	$C_{17}H_{26}O_{11}$	94.8	0.083
7	Барлерин	$C_{19}H_{28}O_{12}$	74.6	0.024
8	Сесамосид	$C_{17}H_{24}O_{11}$	66.0	0.017

Олинган иридоид 3, 4, 7 ва 8 ларнинг тузилишлари 5-расмда келтирилган.

3, 4, 7 ва 8 иридоид гликозиларнинг кимёвий тузилишлари юқори аниқликдаги электроспрей ионланиш масс-спектроскопия ва ЯМР спектроскопия усуллардан фойдаланган ҳолда аниқланди. 3 чи бирикманинг масс спектрида энг юқори чўкки 445.1316  $m/z$  да намоён бўлди ва молекуляр формуласи  $C_{17}H_{26}O_{12}Na$  бўлган  $[M + Na]^+$  ( $m/z$  445.1316) ионнинг молекуляр

оғирлигига, 461.1056 m/z даги чўққи молекуляр формуласи  $C_{17}H_{24}O_{11}K$  бўлган  $[M + K]^+$  (461.1056 m/z) ионнинг молекуляр оғирлигига тўғри келди. 4,7 ва 8 чи бирикмаларнинг кимёвий тузилишлари ЯМР ва ЮҚХ да стандарт бирикмалар билан солиштириш орқали аниқланди.

*Ph. linearifolia* ўсимлигининг ер устки қисмини комплекс ўрганиш учун унинг липидлари тадқиқ қилинди. Липидлар ўсимликни экстракция қилиш жараёнида хлороформли экстракт таркибига ўтади. *Ph. linearifolia* ўсимлигини хлороформли экстракти таркибидан нейтрал липидлар (НЛ) – 14 та, гликолипидлар (ГЛ) – 13 та ва фосфолипидлар (ФЛ) – 12 та идентификация қилинди. НЛ фракциядаги пальмитин (16:1) кислотаси 52.46% мажор бирикма эканлиги аниқланди. ГЛ ва ФЛ фракциялар таркибида пальмитин кислотаси 65.23% ва 56.41% ни ташкил қилиши исботланди. ω-6 линолен кислотаси НЛ ва ГЛ фракцияларда миқдори 1% дан камлиги, ФЛ таркибида 10.37% ни ташкил қилишини аниқланди. Ўсимлик липид таркибида тўйинмаган ёғ кислоталарнинг улуши мос равишда: НЛда – 17.6% ни, ГЛда – 13.85% ва ФЛда – 15.82% ни ташкил қилиши тажрибалар натижасида аниқланди (4-жадвал).

4-жадвал

*Phlomis linearifolia* ўсимлигининг ёғ кислота таркиби

№	Ёғ кислоталари	Миқдори		
		НЛ	ГЛ	ФЛ
9	10:0, каприн	0,26	-	-
10	12:0, лаурин	1,09	0,37	0,79
11	14:0, миристин	3,79	2,11	6,20
12	15:0, пентадекан	0,68	-	-
13	<b>16:0, пальмитин</b>	<b>52,46</b>	<b>65,23</b>	<b>56,41</b>
14	16:1, пальмитолеин	0,37	4,73	2,21
15	17:0, маргарин	1,69	1,67	1,40
16	18:0, стеарин	13,16	13,82	13,85
17, 18	18:1+18:3, олеин + линолен	16,32	7,84	3,24
19	ω-6 18:2, линон	0,91	0,66	10,37
20	20:0, арахин	3,77	1,24	2,32
21	20:1, эйкозен	-	0,62	-
22	22:0, беген	3,13	0,89	1,97
23	24:0, лигнокаин	2,37	0,82	1,24
Σ тўйинган ёғ кислоталар		82,4	86,15	84,18
Σ тўйинмаган ёғ кислоталар		17,6	13,85	15,82

Диссертациянинг “Иридоидларнинг структура – гепатопротекторлик фаоллиги орасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш” деб номланган учинчи боби QSAR усулидан фойдаланилган ҳолда, иридоидларнинг жигар фаолиятини яхшилаш бўйича биологик фаоллигини башорат қилиш модели

яратишга бағишланган бўлиб, АКШнинг Шимолий Дакота Штати Университети профессорлари билан ҳамкорликда бажарилди.

QSAR моделни яратишда асос қилиб 18 та иридоид (5-жадвал) олинди.

#### 5-жадвал

##### Модел яратиш учун олинган иридоидлар

№	Бирикма номи	Таж. IC <sub>50</sub> , мг/кг	Таж. 1/Log[IC <sub>50</sub> ]	Ҳисоб. 1/Log[IC <sub>50</sub> ] 3 та деск. модел	Фарқ
1	Ламиид	25	0.2365	0.2416	0.0051
2	Пискроцин D	64	0.2857	0.3039	0.0182
3	Пискроцин E	29	0.2564	0.3529	0.0965
4*	Рехмаглути A	475	0.3846	0.3106	-0.0740
5	Рехмаглути D	2000	0.5000	0.4974	-0.0026
6	3'-метоксиспеционин	8400	0.5882	0.5659	-0.0223
7	Пискроцин F	1350	0.4000	0.3968	-0.0032
8	Пискроцин G	1050	0.3846	0.3955	0.0109
9	Пискрозид B	0.025	0.1370	0.1548	0.0179
10	Пискрозид II	10	0.2128	0.2741	0.0614
11	Пискрозид I	0.0025	0.1205	0.1071	-0.0134
12*	Пискрозид III	0.75	0.1695	0.1636	-0.0059
13	Амарогентин	100	0.2654	0.2704	0.0051
14	Свертимарин	100	0.2799	0.2850	0.0051
15	Гентипикрозид	130	0.2909	0.2718	-0.0191
16*	Генипозид	400	0.3348	0.2761	-0.0586
17	Плумирид	20	0.2288	0.2744	0.0457
18	Каталпол	40	0.2527	0.1890	-0.0637

\*Тест учун танлаб олинган иридоидлар.

Тажриба учун олинган иридоидлар Hyperchem 8.0 дастури орқали чизилиб, фазовий тузилиши оптимизация қилинди. Бирикмаларнинг дескрипторлари DRAGON 4.0 дастурида ҳисобланди. QSAR моделлар QSARIN 2.0 дастури орқали яратилди. 1, 2 ва 3 та дескриптордан иборат бўлган моделларнинг статистик кўрсаткичлари 6-жадвалда келтирилган.

#### 6-жадвал

##### 1, 2 ва 3 та дескриптордан иборат бўлган моделлар

Модел, дескриптор сони	Тажриба, n=15				Тест, n=3	
	$r^2$	$s$	$F$	$q^2$	$r^2$	$s$
1	0.639	0.080	23.065	0.519	0.865	0.100
2	0.812	0.060	25.966	0.721	0.993	0.050
3	0.904	0.045	34.651	0.846	0.941	0.051



Яратилган 3 та моделдан 3 та дескрипторга эга модел, энг яхши  $r^2$ (ўзаро боғлиқлик коэффиценти)=0.904 ва  $q^2$ (ўзаро боғлиқликни текшириш коэффиценти)=0.846 га эга эканлиги аниқланди ва шу модель иридоидларнинг жигар фаолиятини яхшиловчи фаолиятни башорат қилувчи модель сифатида танлаб олинди.

Танлаб олинган QSAR моделининг математик формуласи қуйидагича кўриниш олди:

$$1/\text{Log}[\text{IC}_{50}] = -1.028(\pm 0.369) \text{ GATS2p} - 0.015 (\pm 0.005) \text{ RDF060m} + 1.14(\pm 0.647) \text{ H8v} + 1.562(\pm 0.427)$$

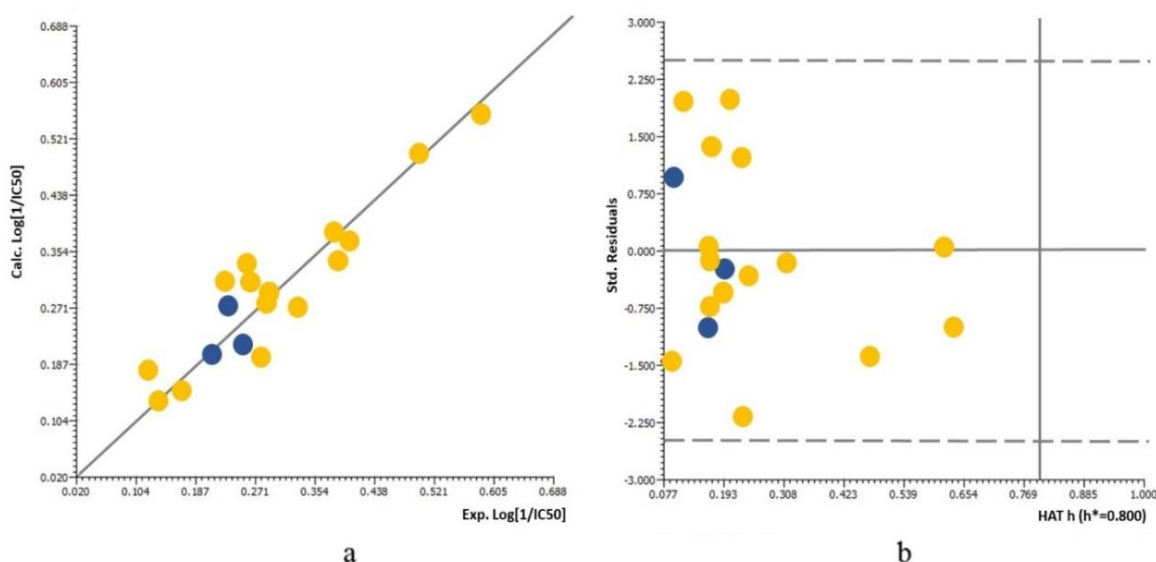
$n=15$ ;  $r^2=0.904$ ;  $\text{RMSE}_{\text{tr}}=0.412$  (тажриба);

$n=3$ ;  $r^2_{\text{ext}}=0.941$  (тест)

$Q^2_{\text{LOO}}=0.8458$ ;  $Q^2_{\text{LMO}}=0.8258$

Танлаб олинган моделни қуйидаги дескрипторлар: GATS2p (Geary автокорреляцияси), RDF060m (Радиал тақсимланиш функцияси - 060), H8v (H автокорреляцияси) ташкил қилади. Модель 3 учта ўзгарувчи билан энг яхши ишлашини таъминлайди. Ҳар учала модель тажриба учун яхши ўзаро боғлиқлик коэффицентини (муқобил катталиқ 0.5 дан юқори бўлиши керак) намоён қилиши аниқланди, лекин 3 - модель энг яхши ўзаро боғлиқликни текшириш коэффицентини кўрсатганлиги аниқланди. Шунинг учун, 3 - модель иридоидларнинг жигар фаолиятини яхшилашни башорат қилувчи модель сифатида танлаб олинди.

Моделнинг график кўриниши 6-расмда келтирилган.



**6-расм.** Танлаб олинган моделнинг график кўринишлари: (а) кузатилган ва башорат қилинган корреляция кўриниши; (б) Виллиам графиги. Сарик доиралар – тажриба тўплами, кўк доира – тест тўплам.

Танлаб олинган дескрипторлар молекула тузилишига асосланган дескрипторлар ҳисобланади.

Бунда, GATS2p – кутблиликка асосланган дескриптор. Молекуланинг тузилиши ва атомларнинг хоссаларини (Ван дер Вальс ҳажми) кўрсатувчи катталиқ. GATS2p дескрипторининг манфийлиги шундан далолат берадики, ушбу дескрипторнинг ўсиши  $1/\text{Log}(\text{IC}_{50})$  қийматининг пасайишига олиб келади ва бу ўз навбатида  $\text{IC}_{50}$  кўрсаткичига ижобий таъсирга эга эканлигини кўрсатади.

RDF060m – радиал функциянинг тақсимланиш дескриптори. Қўшни атомларнинг 3 фазовий ўлчамда оғирликларини бир-бирига боғлиқлигини белгиловчи катталиқ. Формула 2 оралиқ масофа функциясини кўрсатади:

$$RDF(r) = f \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N A_i A_j e^{-B(r-r_{ij})^2}$$

бу ерда  $f$  - ўлчов омили,  $N$  -  $i$  ва  $j$  атомлар сони ва  $r_{ij}$  – интератомик масофа.

RDF060m дескрипторининг манфийлиги ҳам, ушбу дескрипторнинг ўсиши  $1/\text{Log}(\text{IC}_{50})$  қийматининг пасайишига олиб келишига ва бу ўз навбатида  $\text{IC}_{50}$  кўрсаткичига ижобий таъсирга эканлигини кўрсатади.

H8v – молекулада атомларнинг жойлашувини, атом ҳажми ва Ван дер Вальс ҳажмини кўрсатувчи катталиқ. Ван дер Вальс ҳажми, атом ҳажми ва молекула маркази орасидаги масофа қанчалик юқори бўлса, H8v ҳам шунчалик юқори бўлади. H8v нинг мусбат кўрсаткичи,  $\text{IC}_{50}$  кўрсаткичига тескари пропорционал таъсирга эга эканлигини кўрсатади.

Диссертация ишининг **“Phlomis туркумининг биологик фаолликлари”** деб номланган **тўртинчи бобида**, *Phlomis* туркумига мансуб *Phlomis severtzovii*, *Ph. lenearifolia*, *Ph. ostrowskiana* ўсимликларидан ажратиб олинган иккиламчи метаболитларнинг жигар фаолиятини яхшиловчи, кучли алкоғолдан захарланишга қарши, ноотроп биологик фаолликлари ўсимлик моддалари кимёси институтининг Фармакология ва токсикология бўлими илмий ҳодимлари билан ҳамкорликда бажарилди.

*Phlomis severtzovii* ўсимлигидан ажратиб олинган иридоидлар йиғмаси ва индивидуал бирикмаларнинг алкоғолдан кучли захарланишга қарши биологик фаоллиги ўрганилди.

Натижалар шуни кўрсатдики, иридоидлар йиғиндиси ва 6β-гидроксиполамидларни 10-25-50 мг/кг миқдорларда юборилиши, назорат ҳайвонларга нисбатан ёнбошлаб ётиш ҳолатини мос равишда 22.8%, 43%, 42%, 34.2%, 51% ва 45% қисқартирди.

6β-гидроксиполамид иридоиди 25мг/кг да 51%га ва иридоидлар йиғмаси 25 мг/кг 43% га этанол билан захарланиш таъсирини камайтириши аниқланди.

7,8-ди-О-ацетилкариоптозид иридоиди ноотроп биологик фаоллиги текширилди. Тажрибалар натижасида 7,8-ди-О-ацетилкариоптозид янги иридоиди 5мг/кг миқдорда пирацетамга нисбатан 2 марта фаолроқ эканлиги аниқланди.

Шунингдек, *Phlomis ostrowskiana* ўсимлигидан ажратиб олинган иридоидлар йиғиндиси, скополамин билан юзага келтирилган амнезияга қарши фаоллиги ўрганилди. Натижада, иридоидлар йиғмаси ноотроп фаолликка эга эканлиги аниқланди (7-жадвал).

**7-жадвал**

**Иридоидлар йиғмасининг скополамин билан юзага келтирилган амнезияга таъсири**

№	Тажриба шароити	Миқдор мг/кг	Юборилиш усули	Дискримина- ция коэфф.
1	Назорат			0.88
2	Скополамин	0.2	тери остига	0.09
3	Иридоидлар йиғмаси + Скополамин	5.0 0.2	тери остига per os	0.85
4	Иридоидлар йиғмаси + Скополамин	10.0 0.2	тери остига per os	0.91
5	Иридоидлар йиғмаси + Скополамин	25.0 0.2	тери остига per os	0.89

Натижалар шуни кўрсатдики, иридоидлар йиғиндиси 10 мг/кг миқдорда юқори фаолликка эга.

*Phlomis linearifolia* ўсимлигидан ажратиб олинган иридоидлар йиғиндисини  $CCl_4$  билан юзага келтирилган гепатитга қарши фаоллигини ўрганиш натижасида унинг Карсил препарати билан рақобатлаша олиши аниқланди (8-жадвал).

**8-жадвал**

***Phlomis linearifolia* ўсимлигидан олинган ИЙ ва Карсил дори воситасининг  $CCl_4$  билан чақирилган гепатит натижасида қоннинг биокимёвий таркибига таъсири ( $M \pm m$ ,  $n=6-8$ )**

Тажриба шартлари	АЛТ µмоль/л	АСТ µмоль/л	Оқсил, % µмоль/л
Нормал назорат	0.96±0.06	1.48±0.12	7.2±0.12
Модель назорат	3.84±0.18	2.62±0.18	5.4±0.06
$CCl_4$ +ИЙ, 3- кун	2.32±0.16	1.82±0.09	6.8±0.10
$CCl_4$ +Карсил, 3- кун	2.92±0.22	2.20±0.10	6.2±0.08
Модель назорат	3.10±0.17	2.20±0.18	5.8±0.07
$CCl_4$ +ИЙ, 7-кун	1.48±0.14	1.52±0.12	7.0±0.14
$CCl_4$ +Карсил, 7-кун	2.20±0.26	1.80±0.08	6.6±0.08
Модель назорат	1.80±0.24	1.74±0.06	6.4±0.18
$CCl_4$ +ИЙ, 14-кун	0.93±0.05	1.46±0.10	7.3±0.14
$CCl_4$ +Карсил, 14-кун	1.20±0.08	1.58±0.07	6.9±0.09

Олинган натижалар асосида, алкоғолдан кучли захарланишга қарши ва ноотроп фаолликларга эга “Севенур” ва “Остропин” биологик фаол қўшимчалари учун меъёрий-техник ҳужжатлар ташкилот стандарти (Ts 03535440-036:2020, 01.06.2020) ва технологик йўриқнома (ТИ 03535440-037:2020, 10.09.2020) ишлаб чиқилган, ҳамда Ўзстандарт агентлиги томонидан тасдиқланган.

Олинган натижалар асосида, жигар фаолиятини яхшиловчи фаолликка эга “Леанир” биологик фаол қўшимча учун меъёрий-техник ҳужжатлар ташкилот стандарти (Ts 03535440-035:2019, 24.12.2019) ва технологик йўриқнома (ТИ 03535440-035:2019, 01.06.2020) ишлаб чиқилган, ҳамда Ўзстандарт агентлиги томонидан тасдиқланган.

Диссертациянинг “Экспериментал бўлим” деб номланган бешинчи бобида ўсимлик объектларидан биологик фаол бирикмаларни ажратиб олиш усуллари; КХ, ЮССХ, ЮСЮҚХ ёрдамида аралашмалардан индивидуал кўринишдаги моддаларни ажратиб олиш; биологик тажрибаларнинг шароитлари; QSAR модель яратиш жараёнидаги шароитлар ҳақида маълумотлар келтирилган.

### ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор *Lamiaceae* оиласи *Phlomis* туркумининг 3 тур ўсимликларидан 23 та метаболитлар замонавий хроматографик усуллар (препаратив ЮССХ, КХ, ГХ, ЮСЮҚХ) ёрдамида ажратиб олинди. Бирикмаларнинг кимёвий тузилишлари аналитик (ЮССХ-Масс, ЭС-Масс, 1D ва 2D ЯМР спектроскопияси) усуллари ёрдамида аниқланди ва натижада 8 та иридоид ва 15 та липид сифатида идентификация қилинди.

2. *Phlomis severtzovii* ўсимлигидан янги иридоид гликозид 7,8-ди-О-ацетилкариоптозид ажратиб олинди, унинг тузилиши исботланди ва ушбу тур ўсимлиги иридоидларга бой истиқболли манбаа сифатида тавсия этилди.

3. Илк бор ўсимлик хом ашёсидан алюминий оксидидан филтрлаб, ацетон билан қайта ишлаш асосида, иридоидларни олишнинг янги усули ишлаб чиқилди ва иқтисодий самарадор усул сифатида тавсия қилинди.

4. Биринчи марта иридоидларнинг “жигар фаолиятини яхшиловчи” фаолликни намоён қилишни башорат қилувчи QSAR модели яратилди ва иридоидларни мақсадли модификация қилиш учун тавсия қилинди.

5. *Phlomis severtzovii* ва *Phlomis ostrowskiana* ўсимликларидан олинган иридоидлар йиғиндиси алкоғолдан кучли захарланишга қарши ва ноотроп фаолликларни намоён қилиши аниқланди. *Phlomis linearifolia* ўсимлигидан олинган иридоидлар йиғиндиси жигар фаолиятини яхшиловчи фаолликни намоён қилиши аниқланди ва “Севенур”, “Остропин” ва “Леанир” номли биологик фаол қўшимчаларга ташкилот стандартлари ва технологик йўриқномалар ишлаб чиқилди, Ўзстандарт агентлиги томонидан тасдиқланди.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 AT THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF  
PLANT SUBSTANCES**

---

**INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES**

**USMANOV DURBEK ABDIKHOSHIMOVICH**

**CHEMICAL INVESTIGATION OF THE PLANTS OF *PHLOMIS* SPECIES  
AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY**

**02.00.10 – Bioorganic chemistry**

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

**Tashkent-2021**

**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 B2021.1.PhD/K211.**

The dissertation has been prepared at the Institute of Chemistry of Plant Substances.

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

**Scientific adviser:**

**Ramazonov Nurmurod Sheralievich**  
doctor of sciences in chemistry, professor

**Official opponents:**

**Tashkhodzhaev Bakhodir**  
doctor of sciences in chemistry, professor

**Mirzaakhmedov Sharafitdin Yashinovich**  
candidate of chemical science

**Leading organization:**

**Tashkent Pharmaceutical Institute**

Defense will take place on \_\_\_\_\_2021 year \_\_\_\_ at the meeting of the Scientific council DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100170, Tashkent, 77, M.Ulugbek street. Phone: (+99871) 262-59-13, Fax: (+99871) 262-73-48).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of Chemistry of Plant Substances (registration number \_\_) at the following address: 100170, Tashkent, 77, M.Ulugbek street. Phone: (+99871) 262-59-13, Fax: (+99871) 262-73-48), e-mail: plant-inst@icps.org.uz.

Abstract of the dissertation is distributed on «\_\_»\_\_\_\_\_2021.  
(protocol at the register No \_\_\_\_ dated \_\_\_\_\_2021).

**Sh.Sh. Sagdullaev**

Chairman of scientific council on award of  
scientific degrees, D.T.Sc., professor

**N.K. Khidirova**

Acting Scientific secretary of scientific council on award of  
scientific degrees, PhD

**S.F. Aripova**

Chairman of scientific seminar of scientific council  
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD thesis)

**Relevance and necessity of the topic of the dissertation.** Today, multiple researches are being carried out around the world to isolate physiologically active substances based on natural plant raw materials, determine their physicochemical properties and biological activity, and obtain new, highly effective drugs and biologically active additives based on them. The increasing demand for medicines from plants in medicine is due to the fact that they dominate the indicators of harmlessness in relation to their synthetic analogues. Therefore, great attention is paid to the creation of intelligent, cost-effective, and environmentally friendly, high-yield technologies for the extraction of natural compounds from medicinal plants and the production based on highly therapeutic effective drugs and biologically active additives.

Currently, there are scientific researches around world on the search for sources of medical plants rich in biologically active compounds, the isolation of pure biologically active substances from plants, the determination of their pharmaco-toxicological properties. More than 30 drugs based on iridoids isolated from plants have been developed and are widely used in medical practice as diuretics, laxatives, liver enhancers, analgesics, effective anti-inflammatory, and anti-cancer agents.

Our country pays special attention to the criterion of new effective drugs based on local raw materials, and precise scientific and practical results are being achieved in this regard. The 4<sup>th</sup> direction of the Action Strategy for the further development of the Republic of Uzbekistan identifies important tasks for “further development of the pharmaceutical industry, improving the provision of the population and medical institutions with cheap and high-quality drugs”<sup>2</sup>. In this regard, it is important to organize research work, including the isolation of biologically active substances based on local raw materials, the study of their structure and activity, the development of new effective drugs based on them and criterion of their production technologies.

The dissertation research to some extent will contribute to the implementation of the tasks set out in the Resolutions of the Government of the Republic of Uzbekistan including the Resolution of the President of the Republic of Uzbekistan, No. UP-3532 as of February 14, 2018 “On Additional Measures for the Accelerated Development of the Pharmaceutical Industry”, Resolution, No. UP-5707 as of April 10, 2019 “On Measures for Further Acceleration the Development of the Pharmaceutical Industry in 2019-2021”, and Resolution of the Republic of Uzbekistan as of May 6, 2019, No. UP-4310 “On Measures for Further Development of medical and Pharmaceutical Education and Science” and other regulations related to this activity.

**Relevant research priority areas of science and developing technology of the Republic of Uzbekistan.** This research was carried out in accordance with the

---

<sup>2</sup> Decree of the President of the Republic of Uzbekistan the Presidential Decree UP-4947 of February 7<sup>th</sup>, 2017 “About the strategy of actions for further development of the Republic of Uzbekistan”

priority of directions of the development of science and technology of the Republic of Uzbekistan VI. "Medicine and Pharmacology".

**Problem development status.** Scientific research have been carried out at the foreign scientific center on structure elucidation and biological activities of triterpenoid, flavonoid, phenol compounds, chemical composition of essential oils from *Phlomis* plants, and create on their basis a new effective pharmaceuticals. The leading scientist involved in these studies include B. Dinda, L.J. El-Naggar, I. Calis, F.N. Yalcin, D. Azizian, M.D. Carmona, Z.J. Lia, A. Venditti and others.

Z.Saatov, M.Maqsudov, and others conducted research in this field in Uzbekistan. The chemical composition of the plant species *Phlomis ostrowskiana* and *Phlomis linearifolia* have not been determined until our research. Essential oils of the space *Phlomis severtzovii* and lamid iridoidi were isolated by N.Mamadalieva.

The fact that *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* and *Phlomis severtzovii* are rich in reserves, rich in many secondary metabolites, and the importance of research in this field, the influence of extracting new and effective biologically active compounds from these plants are not fully studied chemically are considered to be grounds for choosing the topic.

**The relevance of the dissertation research with the plans of the higher education and research institute where dissertation was carried out.** The dissertation research was carried out within the framework of the applied projects of the Institute of the Chemistry of Plant Substances, named after No.PZ-20170927342 "Development of a Drug with Antitoxin Activity on the Basis of Plants Phlomoids and Phlomis" (2018-2020 years) and FA-A11-TO-31 "Treatment of Diabets Mellitus on the Basis of Ecdisterone and its Polysynthetic Derivatives on Creating of New Effective Means" (2015-2017 years).

**The aim of the research work** is the isolation metabolites of *Phlomis ostrowskiana* R., *Phlomis linearifolia* Z. and *Phlomis severtzovii* R. plants, determine their chemical structure and study of their biological activities.

**The task of the research work are:**

extraction of *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* Z. and *Phlomis severtzovii* R. plants, separation into the fractions and pure substances using chromatographic methods;

study of the chemical structure of the isolated substances using the spectrometric methods;

determination of the biological activity of iridoids isolated from plants *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* and *Phlomis severtzovii*;

using the quantitative structure-activity relationship (QSAR) method to create a model that predicts the biological activity of the iridoids with hepatoprotective activity.

**The objects of the research work** are *Phlomis ostrowskiana* R., *Phlomis linearifolia* Z. and *Phlomis severtzovii* R. plant species growing in Uzbekistan.

**The subjects of the research work** are the isolation and purification of metabolites from the plants *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* and



*Phlomis severtzovii*, the identification and determination of the chemical structure of the isolated compounds, and the evaluation of their biological activity.

**Methods of the research.** In the experiments, extraction and chromatographic (TLC, CC, HPLC, GC) methods were used. The isolated compounds' structures were determined using UV, IR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR and LC-MS spectroscopy. HPLC and GC methods were applied to determine of the yield of the compounds.

**The scientific novelty of the research** is as follow:

for the first time, 5 known iridoids and new 7,8-di-O-acetylcaryoptoside compound were isolated from *Phlomis severtzovii* plant their structures were established;

for the first time, 3 iridoids were isolated from the *Phlomis ostrowskiana*, and 4 iridoids were isolated from the *Phlomis linearifolia* plants, and the plants' *Phlomis ostrowskiana* (8%) and *Phlomis linearifolia* (4%) have been found to be a rich source of the iridoids;

the chemical constitutions of the lipids isolated from the *Phlomis linearifolia* plants were determined;

an efficient method of isolation of the iridoids from plant raw materials was identified by filtration of the butanol fraction from the  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ;

the nootropic effect of 7,8-di-O-acetylcaryoptoside iridoid glycoside was confirmed to be effective and exceeds known drug piracetam (Nootropyl);

the hepatoprotective activity of the sum of iridoids from the plant *Phlomis linearifolia* was confirmed to be effective and can be contention with knows drug carsil.

**The practical results of the research work are as follows:**

an effective method of isolation of the iridoids from plant raw materials was created by filtration from the  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ;

biological studies have shown that *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* and *Phlomis severtzovii* are promising plant raw materials in the development of future nootropic, liver-enhancing, anti-alcoholic, and immune-boosting medicines;

using the QSAR method, the liver-enhancing activity of iridoids was shown to depend on the descriptors GATS2p, RDF060m, and H8v, and a predictive model was developed.

**The reliability of the study results** is supported by the fact that they are obtained using modern UV, IR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy, TLC and PC methods of research, and comparison with reference substances. The results of the research have been discussed at international scientific conferences and published in scientific journals, tested in the approval of normative and technical documents of biologically active additives by relevant government agencies, positive results were obtained for two patients.

**Scientific and practical significance of the research results.** The scientific significance of the research results is explained by the separation of new natural compounds and the enrichment of the chemistry of natural compounds with new

data on the phytochemical composition of *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* and *Phlomis severtzovii* plants growing in Uzbekistan.

The practical significance of the results is that the results of the dissertation are used in higher education institutions of the Republic of Uzbekistan to conduct new research on the isolation of iridoids from plants.

As a result of studying the biological activity of a sum of iridoids from the plants *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* and *Phlomis severtzovii*, components were identified from these plants that have nootropic, liver-enhancing activity, anti-alcoholic and immune-boosting effects, as well as the studied plants serve as new promising raw materials for the production of medicines and biologically active supplements. An effective method for the isolation of iridoids in medical plants, as well as QSAR models that predict the biological activity of iridoids that liver-enhancing activity, have been developed.

**Implementation of the research results.** Based on the results of research on the chemical composition and biological activity of *Phlomis ostrowskiana* and *Phlomis linearifolia* and *Phlomis severtzovii* plants:

normative and technical documents standard organization (Ts 03535440-035:2019) and technological instruction (TI 03535440-035:2019) for biologically active supplement "Leanir" with liver-improving activity have been developed and approved by the UzStandart Agency as a result, Leanir, which has an activity that improves liver function, allowed the production of a capsule form of a biologically active additive;

Normative and technical documents Standard organization (Ts 03535440-036:2020) and technological instruction (TI 03535440-037:2020) for biologically active supplement "Sevenur" and "Ostropin" with strong anti-alcohol and nootropic activity have been developed and approved by the Uzstandart Agency. The result was capsule forms of the biologically active additives Sevenur and Ostropin, which allowed for strong anti-alcohol and nootropic activities.

**Approbation of the research results.** The results of the research were discussed at 7 international and 4 national conferences.

**Publication of the research results.** 18 scientific works on the topic of the dissertation were published, including 6 articles in the scientific publications of the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan recommended for publication of the main scientific results of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) in Chemistry, including 2 national and 4 foreign journals, 2 patent applications have been filed.

**The volume and structure of the dissertation.** The content of the dissertation consists of an Introduction, five chapters, conclusion, a list of references and appendices. The total volume of the dissertation comprises 112 pages.

## MAIN CONTENT OF THE DISSERTATION

**In the introduction** part the relevance and necessity of the research is given, the goals and purposes, objects and subjects of the research are described, the relevance of the research to the priority areas of the development of science and technology Republic is demonstrated, the scientific novelty and practical results of

the research are outlined, the scientific significance of the results are revealed, introduction of the research results, information on the published works and the structure of the dissertation are given.

**Chapter One** of the dissertation, entitled “**Literature review**”, provides a review of the literature on plants of the *Phlomis* genus. This chapter provides information of the botanical characteristics of plants, their distribution in nature, their natural compounds isolated and the biosynthesis of biologically active metabolites in plants. General information about the most common secondary metabolites-iridoids in plants of the genus *Phlomis*, with special emphasis on physiochemical methods for determining their production, and structure was touched upon. The application of the Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) method to natural compounds is also briefly discussed.

In the **second chapter**, entitled “**Obtained results and its discussion**”, *Phlomis severtzovii*, *Ph. lenearifolia*, *Ph. Ostrowskiana*, belonging to the genus *Phlomis*, the results we obtained in the chemical study of plants are discussed.

A methanolic extract obtained from the surface of the *Phlomis severtzovii* Regel plant was examined. As a result, for the first time, a total of 6 (1 of them new) iridoids were isolated from this plant and their chemical structures were determined by UV, IR, 1D and 2D NMR methods (table 1). The structures of the obtained iridoids 1-6 and the method of their separation are shown in pictures 1-2.

**Table 1**

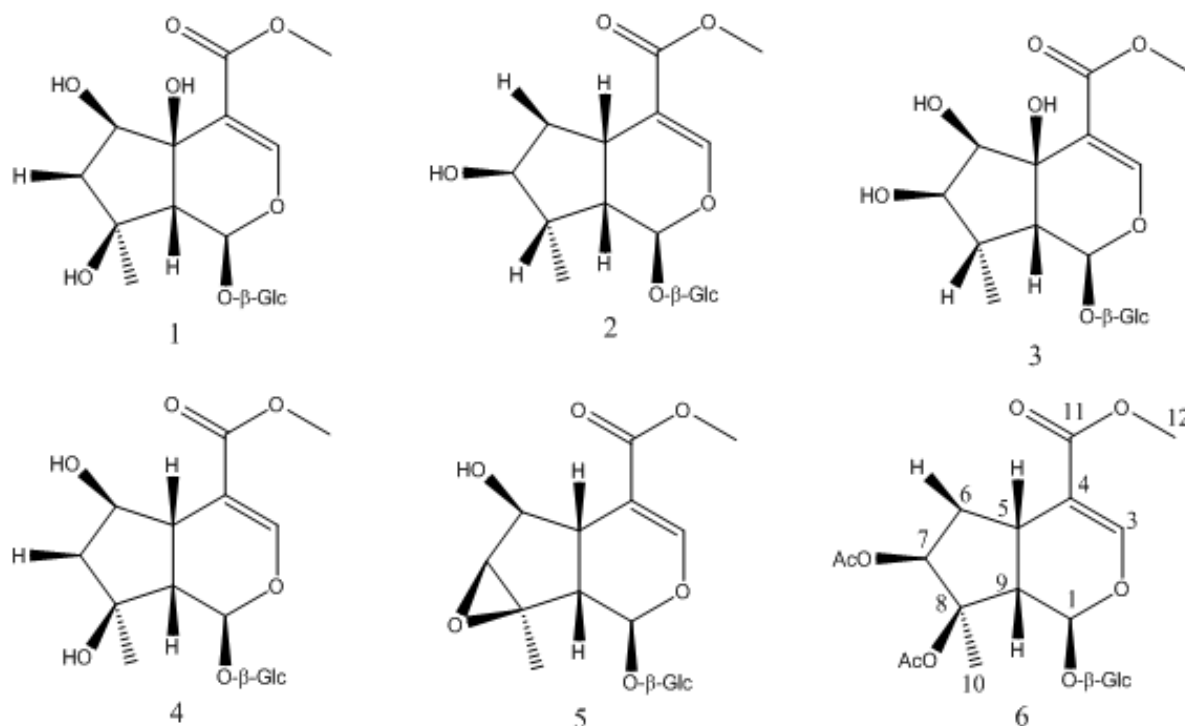
**Chemical and physical characteristics iridoids from *Ph. severtzovii***

№	Name of the compounds	Formula	Melting point, °C	Yield, %
1	6β-Hydroxypolamid	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	76	0.031
2	Loganin	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	222.2	0.021
3	Pulchelloside	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	124.6	0.073
4	Shanshiside methyl ester	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>11</sub>	94.8	0.013
5	Phlorigidoside C	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>11</sub>	66	0.028
6	7,8-di-O-acetylcaryoptoside	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	114	0.024

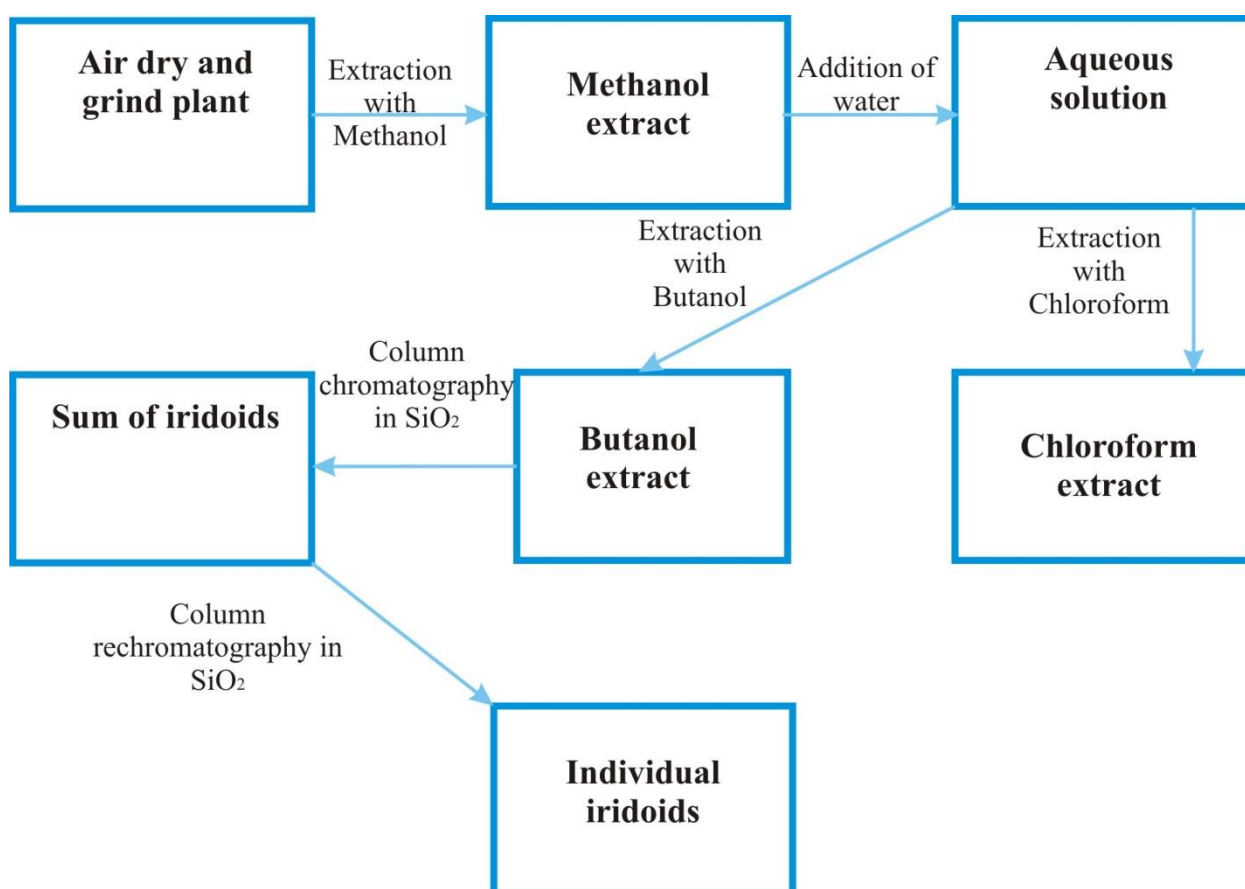
According to its PMR spectrum, iridoid (6) contained ester groupings. This was shown by the presence in its PMR spectrum of a six-proton singlet at 2.03 ppm from the methyls of two acetyl groups.

On comparing the PMR spectra of (4) and of the iridoid (6), a considerable paramagnetic shift 1.58 ppm of the signals of the CH<sub>3</sub>-10 methyl group was observed in the latter. This fact permitted the assumption that in iridoid (6) one of the acetyl groups was present at the C-8 hydroxyl. A paramagnetic shift of the signals of the H-9 and H-1 protons also confirmed the addition of an acetyl group to the hydroxyl at C-8.

In addition, on the acetylation of OH-7 the signals of the H-7 proton underwent a downfield shift. This could have taken place under the influence of an acetyl group located on the same carbon atom.



**Picture 1.** Iridoids from *Phlomis severtzovii*



**Picture-2.** Traditional method of isolation of iridoids

The anomeric proton, H-1', of the carbohydrate moiety of the iridoid resonated at 5.43 ppm in the form of a doublet with  $J = 7.76$  Hz, which showed the  $\beta$ -configuration of the glycosidic center.

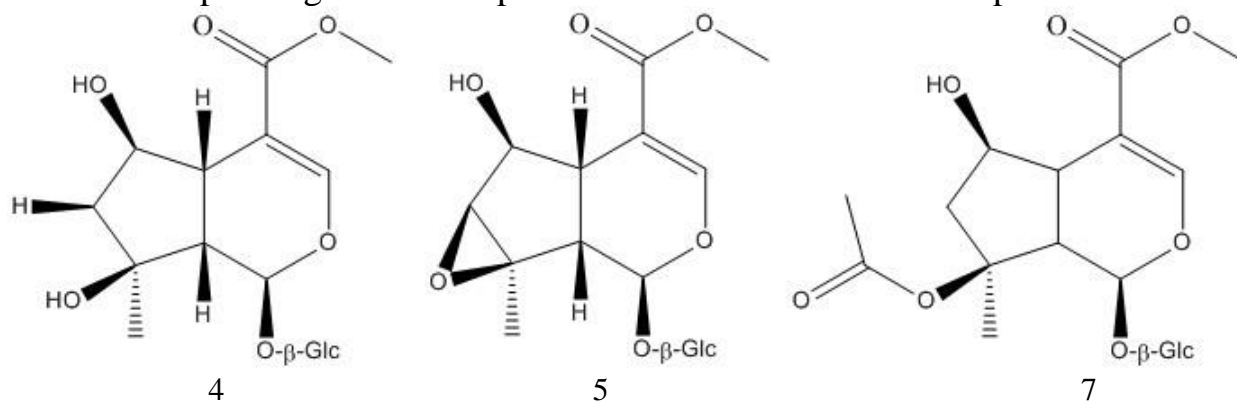
Using the  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  NOESY and  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  HMBC methods, signals corresponding to the glycosylated C (1) atom of the aglycone were detected in the spectrum, the chemical shift of which ( $\delta$  93.82 ppm) indicated its attachment to two oxygen atoms. Then, the assignment of those spectral signals that provide information on the location of  $\text{sp}^2$ -hybridized carbon atoms belonging to ester and olefin fragments was carried out.

When decoding the spectra, the signals corresponding to the carbon atoms of carboxyl groups in the region  $\delta$  167.77 ppm and acetyl groups in the region  $\delta$  169.55-169.92 ppm were taken as the initial (reference) points. The correlation peaks corresponding to the H (5) proton (at the angular carbon atom), H (3) proton (at the carbon – carbon double bond), and also H (12) protons (as part of the methyl group of the ester fragment) made it possible to establish the structure of the aglycon.

In compound 6, the chemical shifts of C (7) and C (8) atoms, as well as the signal of one proton bound to C (7), according to the HSQC spectrum, indicate the presence of an oxygen-containing substituent at C (7) and C (8) atoms. In compound 6, the hydroxyl groups are acetylated, as evidenced by four signals of carbon atoms in the spectrum and characteristic correlation peaks in the NOESY spectrum between the protons of the methyl groups.

Based on the above  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  NMR spectra, it was proved that compound 6 is a newly structures iridoid – 7,8-di-O-acetylcaryoptoside.

The phytochemical composition and biological activity of the *Phlomis ostrowskiana* Regel plant were first studied. As a result, for the first time, a total of 3 iridoids were isolated from this plant using a new isolation method, and their chemical structures were determined using ES-MS, 1D and 2D NMR methods (table 2). The structures of the obtained iridoids 4, 5 and 7 and cost-effective method of separating them from plant raw materials are shown in pictures 3-4.

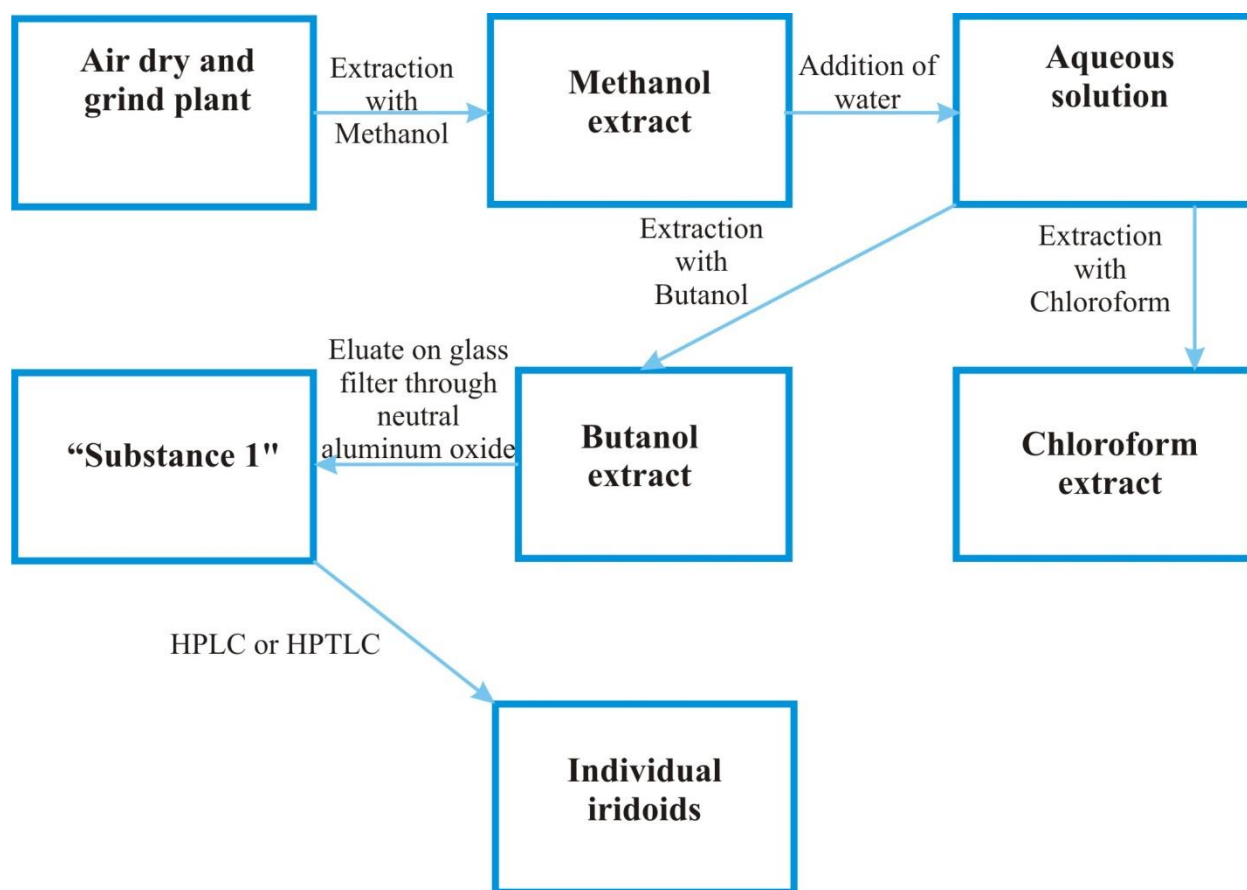


**Picture-3.** Iridoids from *Phlomis ostrowskiana*

**Table 2**

**Iridoids from *Phlomis ostrowskiana***

№	Name of the compounds	Formula	Yeild, %
4	Shanshiside methyl ester	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$	1.17
5	Phlorigidoside C (deoxysesamoside)	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$	2.52
7	Barlerin (8-O-acetylshanzhiside)	$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_{12}$	5.22



**Picture-4.** New method of isolation of iridoids

The structures of iridoid glycosides 4, 5 and 7 were confirmed by electrospray ionization high-resolution mass spectrometry and NMR spectroscopy. The mass spectrum of compound 4 displays the most intense peak at  $m/z$  429.1359, whose molecular weight distribution agrees with calculated values for  $C_{17}H_{26}O_{11}Na$  and  $[M + Na]^+$  ion ( $m/z$  429.1367) and the peak with  $m/z$  445.1100 corresponds to calculated values for  $C_{17}H_{26}O_{11}K$  and  $[M + K]^+$  ion ( $m/z$  445.1106). In the mass spectrum of compound 5 the most intense peak appear at  $m/z$  427.1201 and has the molecular weight distribution that agree with calculated values for the  $C_{17}H_{24}O_{11}Na$  molecular formula and  $[M + Na]^+$  ion ( $m/z$  427.1210), while the peak at  $m/z$  443.0942 corresponds to calculated values for the  $C_{17}H_{24}O_{11}K$  molecular formula and  $[M + K]^+$  ion ( $m/z$  443.0950). In the mass spectrum of compound 7, the most intense peaks appear at  $m/z$  471.1480 corresponding to the  $C_{19}H_{28}O_{12}Na$  molecular formula and  $[M + Na]^+$  ion ( $m/z$  471.1472), at  $m/z$  466.192 corresponding to  $[M + NH_4]^+$  ion ( $m/z$  466.1919), and at  $m/z$  487.1208 corresponding to  $[M + K]^+$  ion ( $m/z$  487.1212). Thus, the compositions of isolated compounds were found to agree with the following molecular formulas:  $C_{17}H_{24}O_{11}$ (5),  $C_{17}H_{26}O_{11}$  (4), and  $C_{19}H_{28}O_{12}$  (7).

As shown in Picture 4, the concentrated alcoholic solution was eluted on a glass filter through alumina pad (neutral aluminum oxide, Brockmann activity II).

The alumina pad was additionally washed with n-butanol and the additionally obtained filtrate was combined with the main butanol solution passed through the adsorbent. Additional washing of the alumina pad with additional n-butanol is required to completely remove extracted compounds from the adsorbent layer. Note that the alumina pad efficiently adsorbs components of flavonoid nature and the adsorbent layer after elution of the alcoholic solution of extracted plant components became colored in brilliant yellow. The above-described procedure of purification from flavonoids (elution of the alcoholic solution of extracted plant components through alumina pad) was repeated several times until a fresh portion of the adsorbent was not colored. The butanol solutions obtained after elution through the adsorbent layer were combined and evaporated to dryness under reduced pressure at 50 °C. The residue was washed on a glass filter with a small amount of chloroform-methanol (9 : 1) and dried under reduced pressure at 20 °C to afford a dry residue of purified substance (125 mg, 16.7% based on the weight of starting dry plant material) containing iridoids 4, 5, 7 as the main components. The resulting set of iridoids was divided into individual iridoids via HPLC or HPTLC. As a result of the research, a cost-effective method of separating iridoids from the surface of the *Phlomis ostrowskiana* plant was developed.

Methanol and chloroform extracts obtained from the surface of the plant *Phlomis linearifolia* were examined. As a result, for the first time, a total of 4 iridoids and 15 fatty acids were isolated from this plant and their chemical structures were determined by ES-MS, 1D and 2D NMR and GS-LC methods (table 3-4).

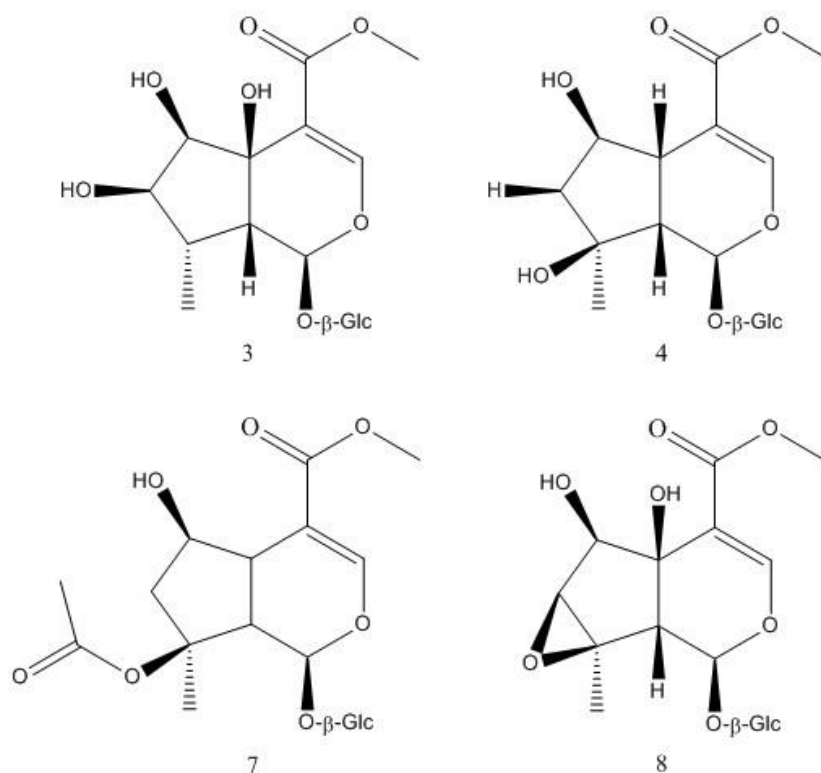
**Table 3**

**Chemical and physical characteristics iridoids from *Phlomis ostrowskiana***

№	Name of the compounds	Formula	Melting point, °C	Yield, %
3	Pulchelloside	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	124.6	0.057
4	Shanshiside methyl ester	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>11</sub>	94.8	0.083
7	Barlerin	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>12</sub>	74.6	0.024
8	Sesamoside	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>11</sub>	66.0	0.017

The structures of resulting iridoids 3,4,7 and 8 are shown in picture 5.

The structures of iridoid glycosides 3, 4, 7 and 8 were confirmed by electrospray ionization high-resolution mass spectrometry and NMR spectroscopy. In the mass spectrum of compound 3, the most intense peaks appear at m/z 445.1316 corresponding to the C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>12</sub>Na molecular formula and [M + Na]<sup>+</sup> ion (m/z 445.1316), at m/z 440.1763 corresponding to [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ion (m/z 440.1763), and at m/z 461.1056 corresponding to [M + K]<sup>+</sup> ion (m/z 461.1056). The <sup>13</sup>C NMR spectrum of compound 3, 4, 7 and 8 were identified by spectral data and direct comparison on TLC with a true sample.



**Picture-5.** Structure of compounds 3, 4, 7 and 8 from *Phlomis linearifolia*

Herein we present for the first time results for the compositions of lipids and lipophilic substances in the aerial part of *Ph. linearifolia*.

**Table 4**

**The fatty acids of lipids of the aerial part of *Phlomis linearifolia***

№	Fatty acid	Yeild		
		NL	GL	PL
9	10:0, capric	0,26	-	-
10	12:0, lauric	1,09	0,37	0,79
11	14:0, myristic	3,79	2,11	6,20
12	15:0, pentadecanoic	0,68	-	-
13	<b>16:0, palmitic</b>	<b>52,46</b>	<b>65,23</b>	<b>56,41</b>
14	16:1, palmitoleic	0,37	4,73	2,21
15	17:0, margarine	1,69	1,67	1,40
16	18:0, stearic	13,16	13,82	13,85
17, 18	18:1+18:3, oleic + linolenic	16,32	7,84	3,24
19	$\omega$ -6 18:2, linoleic	0,91	0,66	10,37
20	20:0, peanutbutter	3,77	1,24	2,32
21	20:1, eicosene	-	0,62	-
22	22:0, begenova	3,13	0,89	1,97
23	24:0, lignocaine	2,37	0,82	1,24
$\sum_{\text{saturatedFA}}$		82,4	86,15	84,18
$\sum_{\text{unsaturatedFA}}$		17,6	13,85	15,82



The study showed that chloroform extract of *Ph. linearifolia* consist of neutral lipids (NL) containing 14 fatty acids, glycolipids (GL) – of 13 fatty acids and phospholipids (PL) - of 12 fatty acids. Fatty acids 16:0 (52.46%) and the sum of 18:1+18:3 (16,32%) are dominated in NL fraction. Fatty acids GL and PL fractions are enriched with acids 16:0 (65,23 and 56,41%, respectively) and 18:0 (13,82 and 13,85%). The content of  $\omega$ -6 linoleic acid is very low and form less than 1% in NL and GL fractions, in PL - 10,37%. The total unsaturation of the sun of fatty acids in NL, GL and PL is approximately similarly (13,85-17,6%).

In the **chapter three** of the dissertation, entitled “**Structure-hepatoprotective activity relationship study of iridoids: a QSAR analysis**”, a model for predicting the biological activity of iridoids to improve liver function was developed using the QSAR method, and model was created together with professor of North Dakota State University, USA.

18 iridoids (table 5) were taken as the basis for creating the QSAR model.

**Table 5**

**List of investigated compounds, experimental IC<sub>50</sub> values of hepatoprotective activity, experimental and predicted values of 1/Log[IC<sub>50</sub>]**

№	Compound	Exp. IC <sub>50</sub> , mg/kg	Exp. 1/Log[IC <sub>50</sub> ]	Calc. 1/Log[IC <sub>50</sub> ] for 3-desc. model	Residual
1	Lamiide	25	0.2365	0.2416	0.0051
2	Piscrocin D	64	0.2857	0.3039	0.0182
3	Piscrocin E	29	0.2564	0.3529	0.0965
4*	Rehmaglutin A	475	0.3846	0.3106	-0.0740
5	Rehmaglutin D	2000	0.5000	0.4974	-0.0026
6	3'-methaxyspecinonin	8400	0.5882	0.5659	-0.0223
7	Piscrocin F	1350	0.4000	0.3968	-0.0032
8	Piscrocin G	1050	0.3846	0.3955	0.0109
9	Piscroside B	0.025	0.1370	0.1548	0.0179
10	Piscroside II	10	0.2128	0.2741	0.0614
11	Piscroside I	0.0025	0.1205	0.1071	-0.0134
12*	Piscroside III	0.75	0.1695	0.1636	-0.0059
13	Amarogentin	100	0.2654	0.2704	0.0051
14	Swertiamarin	100	0.2799	0.2850	0.0051
15	Gentiopicroside	130	0.2909	0.2718	-0.0191
16*	Geniposide	400	0.3348	0.2761	-0.0586
17	Plumieride	20	0.2288	0.2744	0.0457
18	Catalpol	40	0.2527	0.1890	-0.0637

\*Test set of iridoids

The iridoids obtained for the experiment were drawn using Hyperchem 8.0 software and the spatial structure was optimized. The descriptors of the compounds

were calculated in DRAGON 4.0. QSAR models were created using QSARIN 2.0 software. GA-MLRA technique has identified top three models and one model for the training set as a best one predicting IC<sub>50</sub> of the iridoids. Statistical characteristics with one-, two-, and three- descriptors variables models are shown in table 6.

**Table 6**

**Statistical characteristics of the one-, two-, and three-variable models**

Model, no. of descriptors	Training set, <i>n</i> =15				Test set, <i>n</i> =3	
	<i>r</i> <sup>2</sup>	<i>s</i>	<i>F</i>	<i>q</i> <sup>2</sup>	<i>r</i> <sup>2</sup>	<i>s</i>
1	0.639	0.080	23.065	0.519	0.865	0.100
2	0.812	0.060	25.966	0.721	0.993	0.050
3	0.904	0.045	34.651	0.846	0.941	0.051

The following equation represents the developed best three-variable model:

$$1/\text{Log}[\text{IC}_{50}] = -1.028(\pm 0.369) \text{ GATS2p} - 0.015 (\pm 0.005) \text{ RDF060m} + 1.14(\pm 0.647) \text{ H8v} + 1.562(\pm 0.427) \quad (1)$$

*n*=15; *r*<sup>2</sup>=0.904; RMSE<sub>tr</sub>= 0.412 (training set);

*n*=3; *r*<sup>2</sup><sub>ext</sub>=0.941 (test set)

Q<sup>2</sup><sub>LOO</sub>=0.8458; Q<sup>2</sup><sub>LMO</sub>=0.8258

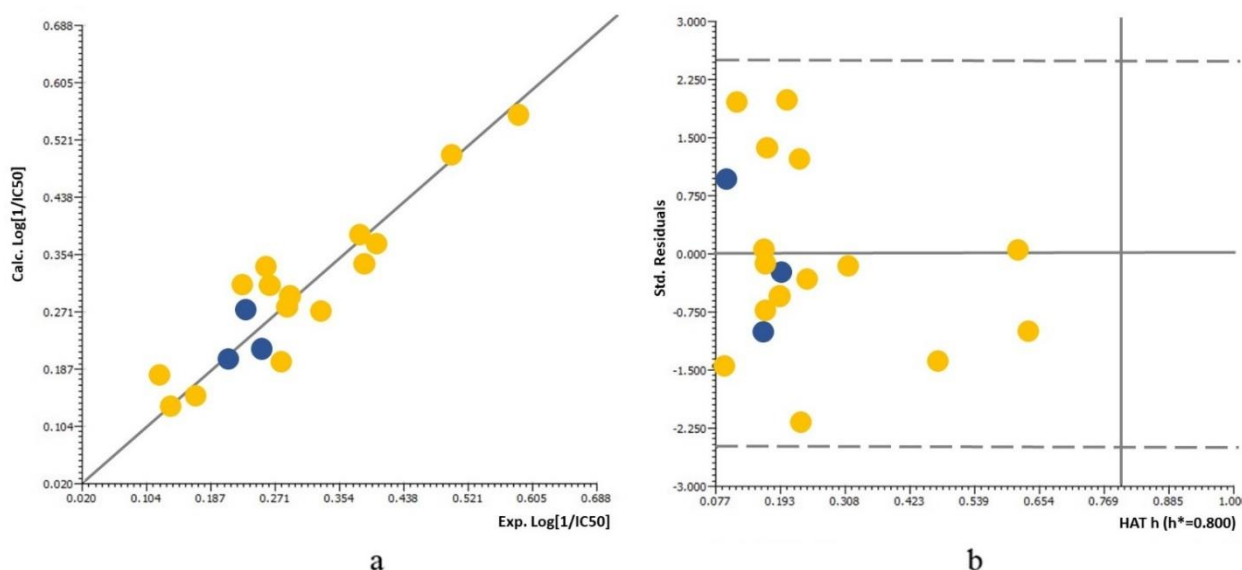
The following descriptors constitute the best 1- to 3-variable models: GATS2p (Geary autocorrelationlag2/weighted by polarizabilities), RDF060m (Radial Distribution Function - 060 / weighted by mass), H8v (H autocorrelation of lag 8/weighted by atomic van der Waals volumes). Model 3 provides the best performance with three variables. All models 1-3 show a good correlation coefficient for the training set, while the best *r*<sup>2</sup> value for the test set is shown by the model 3 (picture 6).

All three descriptors that were selected by GA algorithm are structure-based descriptors.

The first descriptor is GATS2p (Geary autocorrelationlag2/weighted by polarizabilities) is an autocorrelation descriptor. Autocorrelation descriptors of chemical compounds can be represented at the atomic level or molecular surface level or else, which reflect molecular topology structural features and atomic properties (i.e., van der Waals volume, carbon-scaled atomic polarizability and intrinsic state). The negative sign of GATS2p indicated that an increase in this descriptor causes decrease in 1/Log(IC<sub>50</sub>) value, which is in consonance with the positive sign of IC<sub>50</sub>.

RDF060m is a Radial Distribution Function-6.0/weighted by atomic mass. Radial distribution function (RDF) of DRAGON (Todeschini et al.,2004) encodes geometrical and atomic features of chemical structures in 3D space according to

atomic pair properties  $A_i$  and  $A_j$ , which in this work corresponds to the atomic mass.



**Picture 6.** A graphical representation of statistical performance of the best model: (a) Observed vs Predicted correlation plot; (b) Williams plot, shows all compounds' values are within the applicability domain. Yellow dots – training set, blue dots – test set.

Equation 2 uses a QSARIN term as distance function

$$RDF(r) = f \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i-1}^N A_i A_j e^{-B(r-r_{ij})^2}$$

where  $f$  is a scaling factor,  $N$  the number of atoms  $i$  and  $j$  and  $r_{ij}$  the interatomic distances.

According to the developed model (1), the RDF060m descriptor has a negative effect on  $IC_{50}$ , i.e. with increasing the value of this descriptor, the  $IC_{50}$  value of hepatoprotective activity decreases.

H8v – a GETAWAY one, is related to the atomic van der Waals volume, the size, and the location of the atom in the molecule. The greater the atomic van der Waals volume, the atom size, and the distance between the atom and the center of the molecule, the greater the descriptor value. This descriptor has a positive influence on the  $IC_{50}$  values.

Thus, statistically the model 3 showed a very good performance, having  $r^2$  for the training set equal to 0.904, as well as a high cross-validation coefficient -  $q^2=0.846$ . In addition, the predictive performance was confirmed by high value of the external  $r^2_{ext} = 0.941$ .

In the **fourth chapter** of the dissertation, entitled "**Experimental section**", methods for the separation of biologically active compounds from plant objects; Separation of individual substances from mixtures using CC, HPLC, HPTLC; conditions of biological experiments; Information on the conditions in the process of creating a QSAR model is provided.

In **Chapter five** of the dissertation, entitled “**Biological Activeness of the *Phlomis* Speceis**”, *Phlomis severtzovii*, *Ph. ostrowskiana* and *Ph. lenearifolia*, belonging to the genus *Phlomis*, the results of biological activity of secondary metabolites isolated from plants are discussed. Experiments were carried together with the Department of Pharmacology and Toxicology of the Institute of the Chemistry of Plant Substances.

Iridoids isolated from the plant *Phlomis severtzovii* were collected and the biological activity of individual compound against severe alcohol intoxication was studied.

Preliminary application of the SI and 6 $\beta$ -hydroxypolamide at doses of 10-25-50 mg/kg shortened the state of the lateral position of the experimental mice by 22.8%-43%-42% and 34.2% -51%-45%, respectively, compared to with a control group of animals.

The nootropic biological activity of 7,8-di-O-acetylcaryoptoside iridoid was investigated. Experiments have shown that 7,8-di-O-acetylcaryoptoside iridoid is more active than piracetam. According to the results of experiments on target mice in the open field, the activity of 7,8-di-O-acetylcaryoptoside iridoid 5 mg / kg against piracetam was determined.

The results showed that 6  $\beta$  - hydroxypolamide iridoid reduced the effects of ethanol poisoning by 51% at 25 mg/kg and sum of iridoids by 25 mg/kg by 43 %.

The sum of iridoids isolated from the *Phlomis ostrowskiana* plant was also studied for its anti-amnestic activeness caused by scopolamine. As a result, a collection of iridoids was found to have nootropic activeness (table 7).

**Table 7**

**Effect sum of iridoids on scopolamine amnesia in the test “recognition of a new object”**

<b>№</b>	<b>Preparation</b>	<b>Dose mg/kg</b>	<b>Introduction way</b>	<b>Discrimination coeff.</b>
1	Control			0,88
2	Scopolamine	0,2	Subcutaneously	0,09
3	Sum of iridoid + Scopolamine	5,0 0,2	Subcutaneously peros	0,85
4	Sum of iridoid + Scopolamine	10,0 0,2	Subcutaneously peros	0,91
5	Sum of iridoid + Scopolamine	25,0 0,2	Subcutaneously peros	0,89

The results showed that iridoid set had a high activeness of 10 mg/kg.

Based on the results, normative and technical documents standard organization (Ts 03535440-036:2020, 01.06.2020) and technological instruction (TI 03535440-037:2020, 10.09.2020) for biologically active supplements "Sevenur" and "Ostropin" with strong anti-alcohol and nootropic activity have been developed and approved by Uzstandard Agency.

The sum of iridoids isolated from the plant *Phlomis linearifolia* was studied for their anti-hepatitis activity caused by CCl<sub>4</sub>. As a result, it was found that the sum of iridoids was more active than that of Carsil (table 8).

**Table 8**

**The effect of the SI from the plant *Phlomis linearifolia* and Carsil on some biochemical parameters of blood serum of rats with hepatitis caused by CCl<sub>4</sub>(M±m, n=6-8)**

Experimental conditions	ALT μmol/liter	AST μmol/liter	Protein, % μmol/liter
NormalControl	0,96±0,06	1,48±0,12	7,2±0,12
ModelControl	3,84±0,18	2,62±0,18	5,4±0,06
CCl <sub>4</sub> +SI, 3rd day	2,32±0,16	1,82±0,09	6,8±0,10
CCl <sub>4</sub> +Carsil, 3rd day	2,92±0,22	2,20±0,10	6,2±0,08
ModelControl	3,10±0,17	2,20±0,18	5,8±0,07
CCl <sub>4</sub> + SI, 7th day	1,48±0,14	1,52±0,12	7,0±0,14
CCl <sub>4</sub> + Carsil, 7th day	2,20±0,26	1,80±0,08	6,6±0,08
ModelControl	1,80±0,24	1,74±0,06	6,4±0,18
CCl <sub>4</sub> + SI, 14th day	0,93±0,05	1,46±0,10	7,3±0,14
CCl <sub>4</sub> + Carsil, 14th day	1,20±0,08	1,58±0,07	6,9±0,09

Note: Data were presented as the mean ± standard deviation, P≤0.05

As a result experiments, normative and technical documents standard organization (Ts03535440-035:2019, 24.12.2019) and technological instruction (TI 03535440-035:2019, 01.06.2020) for biologically active supplement “Leanir” with liver-improving activity have been developed and approved by the Uzstandard Agency.

### Conclusions

1. For the first time, from 3 plants of *Phlomis* species *Lamiaceae* familiy, 23 metabolites have been isolated using modern methods (HPLC, CC, GC, HPTLC). The chemical structures of the compounds were determined by analytical methods (HPLC-MS, ESI-MS, 1D and 2D NMR) and they identified as 8 iridoids and 15 lipids.

2. New iridoid - 7,8-di-O-acetylcaryoptoside was isolated from *Phlomis severtzovii*, the structure was proven and this plant was recommended as rich source of iridoids.

3. For the first time, a new method of producing iridoids was developed from plant material and by filtering alumina treating it with acetone, and recommended as a cost-effective method for isolation of iridoids.

4. For the first time, QSAR model was created, based on the hepatoprotective activity of iridoids for the prediction to the hepatoprotective activity of iridoids, and model was recommended for the modification of iridoids.

5. The sum of iridoids isolated from the plants *Phlomis severtzovii* and *Phlomis ostrovskiana* have been shown to exhibit strong anti-alcoholic and nootropic activities. The sum of iridoids from the plant *Phlomis linearifolia* was found as hepatoprotective activity, and standard organizations and technological instructions for BAAs Sevenur, Ostropin and Leanir were developed and approved by the UzStandard Agency.

**НАЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ  
РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

---

**ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**УСМАНОВ ДУРБЕК АБДИХОШИМОВИЧ**

**ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСТЕНИЙ РОДА *PHLOMIS* И ИХ  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

**02.00.10 – Биоорганическая химия**

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

**Ташкент-2021**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирован в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.1.PhD/K211.**

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

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

**Научный руководитель:**

**Рамазонов Нурмурод Шералиевич**  
доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ташходжаев Баходир**  
доктор химических наук, профессор

**Мирзаахмедов Шарафитдин Яшинович**  
кандидат химических наук

**Ведущая организация:**

**Ташкентский Фармацевтический Институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_2021 г. в \_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 при Институте химии растительных веществ Узбекистана (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер №\_\_\_). (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: plant-inst@icps.org.uz).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2021 года.  
(реестр протокола рассылки \_\_\_ от \_\_\_\_\_2021 года).

**Ш.Ш. Сагдуллаев**

Председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.т.н., профессор

**Н.К. Хидирова**

Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, к.х.н.

**С.Ф. Арипова**

Председатель Научного семинара при Научном совете  
по присуждению ученых степеней, к.ф.д.,  
профессор



## ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Целью исследования** является выделение метаболитов из растений *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* и *Phlomis severtzovii*, определение их химической структуры и выявление биологической активности.

**Объектами исследования** являются растения рода *Phlomis* *ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* и *Phlomis severtzovii*, произрастающие в Узбекистане.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые выделены 5 иридоидов и новый иридоид 7,8-ди-О-ацетилкариоптозид из растения *Phlomis severtzovii* и доказаны их структуры;

впервые выделены 3 иридоида из растения *Phlomis ostrowskiana* и 4 иридоида из растения *Phlomis linearifolia* и установлено, что растения *Phlomis ostrowskiana* (более 8%) и *Phlomis linearifolia* (более 4%) являются богатыми источниками иридоидов;

разработан эффективный метод выделения иридоидов из растительного сырья, путем фильтрации бутанолного экстракта через слой  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ;

доказано, что новый иридоид 7,8-ди-О-ацетилкариоптозид обладает высокой ноотропной активностью и превосходит известный препарат пирацетам (Ноотропил);

выявлено, что сумма иридоидов растения *Phlomis linearifolia* обладает гепатопротекторной активностью и может конкурировать с известным препаратом Карсил;

использованием метода QSAR разработана модель для прогнозирования гепатопротекторной активности иридоидов.

**Внедрение результатов исследования.** На основании научно-практических результатов, полученных при химическом и биологическом изучении растений *Phlomis ostrowskiana*, *Phlomis linearifolia* и *Phlomis severtzovii*, разработаны:

нормативно-технические документы - стандарт организации (Ts 03535440-035:2019) и технологическая инструкция (ТИ 03535440-035:2019) для биологически активной добавки «Леанир» с гепатопротекторной активностью утверждены в агентстве «УзСтандарт»; в результате это позволило получить капсульную форму биологически активной добавки «Леанир», обладающей гепатопротекторной активностью;

нормативно-технические документы - стандарт организации (Ts 03535440-036:2020) и технологическая инструкция (ТИ 03535440-037:2020) для биологически активных добавок «Севенур» и «Остропин» с противоалкогольной и ноотропной активностью утверждены агентством «УзСтандарт». В результате это позволило получить капсульную форму биологически активных добавок «Севенур» и «Остропин» с противоалкогольной и ноотропной активностью.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка литературы и приложения. Объём диссертации составляет 112 страниц.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**LIST of PUBLISHED WORKS**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Usmanov D.A., Ramazanov N.Sh., Yusupova U.Yu., Kurilov D.V., Kachala V.V., Krukovskaya N.V., Kolotyorkina N.G., and Zavarzin I.V. Iridoids from *Phlomis ostrowskiana* Regel plant. // *Russian Chemical Bulletin*. Springer, USA. 2019. –V. 68. -№ 12. –P. 2275-2278 (Web of Science (WoS), IF-1.062).
2. Usmanov D.A., Yusupova U.Yu., Ramazanov N.Sh., Zakirova R.P., Kurbanova E.R., Khidoyatova Sh.K., Yuldasheva N.K., Gusakova S.D. Lipids of *Phlomis linearifolia* and its growth-stimulating activity. // *Iranian Journal of Science and Technology Transactions A: Science*. Iran, Shiraz University. 2019, - V. 43. -№ 6. –P. 2755-2758 (WoS, IF-0.875).
3. Usmanov D.A., Ramazonov N.Sh., Yusupova U.Yu., Azamatov A.A. Iridoids from *Phlomis ostrowskiana* and its biological activity. // *Infektsiya, immunitet va farmakologiya jurnali*. Tashkent. 2019. -№ 4. –P. 131-136 (03.00.00; № 7).
4. Usmanov D.A., Ramazonov N.Sh. New iridoid glycoside from *Phlomis severtzovii*. // *Austrian journal of technical and natural science*. Austria. 2020. -№ 1-2. –P. 52-55 (02.00.00; № 2).
5. Usmanov D., Yusupova U., Syrov V., Ramazonov N. Iridoid glucosides from *Phlomis linearifolia*, growing in Uzbekistan and its hepatoprotective activity. // *Uzbek Biological Journal*. – Tashkent. 2019. -№ 6, -P 8-12 (03.00.00; № 5).
6. Usmanov D., Ramazonov N., Yusupova U., Kucherbaev K. Determination of chemical structure of iridoid from *Phlomis severtzovii*. // *NEWS of the academy of sciences of the Republic of Kazakhstan, Series Chemistry and Technology*. Almaty, Kazakhstan. 2019. –V. 6. -№ 438. –P. 49-54 (WoS).

**II бўлим (II часть; Part II)**

7. Рамазонов Н.Ш., Усманов Д.А., Юсупова У.Ю., Режепов Ж., Азаматов А.А., Тухташева В.Ф., Ашурова Л., Утениязов К.К. Иридоид, обладающий ноотропной активностью. Заявка на изобретение Республики Узбекистан № IAP 20190172.
8. Рамазонов Н.Ш., Усманов Д.А., Юсупова У.Ю., Режепов Ж., Азаматов А.А., Джахангиров Ф.Н., Кайпназаров Т.Н., Наубеев Т.Х. Способ получения суммы иридоидов из *Phlomis Ostrowskiana*, обладающей ноотропным действием. Заявка на изобретение Республики Узбекистан № IAP 20190173.
9. Usmanov D., Rasulev B., Syrov V., Yusupova U., Ramazonov N. Structure-Hepatoprotective Activity Relationship Study of Iridoids: A QSAR Analysis. // *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships (IJQSPR)*. USA. 2020, -V. 5, -№.3, -P. 48-58.

10. Рамазонов Н.Ш., Усманов Д.А., Бобаев И.Д. Технологическая инструкция ТИ 03535440-035:2019. «Леанир».
11. Рамазонов Н.Ш., Усманов Д.А., Юсупова У.Ю., Азаматов А.А., Зокирова У.Т., Вайс Е.В. Технологическая инструкция ТИ 03535440-037:2020. «Севенур», «Остропин».
12. Усманов Д.А., Рамазонов Н.Ш., Бобаев И.Д., Юсупова У.Ю. Способ получения суммы иридоидов из *Phlomis severtzovii*. // *Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи*. Иркутск, Россия. 2014. –с. 115-116.
13. Usmanov D.A., Yusupova U.Yu., Bobaev I.D., Makhmudova M.M., Ramazanov N.Sh. Method for isolation iridoids from *Phlomis* Sp. // *Abstr. of 11<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds*. Turkey. – P. 53.
14. Усманов Д.А., Юсупова Ў.Ю., Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш. Иридоиды *Phlomis severtzovii*. // *Тез. докл. конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова*. Ташкент. 2015.-С.164.
15. Усманов Д.А., Юсупова Ў.Ю., Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш. Иридоиды *phlomis severtzovii*. // *Тез. докл. IX Всероссийской научной конференции с международным участием и школа молодых ученых «Химия и Технология растительных веществ»*. Москва, Россия. 2015. – С.181.
16. Усманов Д.А., Юсупова Ў.Ю., Бобаев И.Д., Махмудова М.М., Рамазанов Н.Ш. Иридоиды *Phlomis intermedia*. // *Ўзбектонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожли ва келажаги илмий-амалий конференция маълумотлари*. Тошкент. 2016. –Б 73-74.
17. Усманов Д.А., Юсупова Ў.Ю., Налибаева Д. “Иридоиды растения рода *Phlomis* sp. // *Тез. докл. Всероссийской молодежной конференции «ДОСТИЖЕНИЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ: ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ»*. Уфа, Россия. 2017. – с. 155-156.
18. Усманов Д.А., Юсупова Ў.Ю., Рамазанов Н.Ш. Иридоиды растения рода *Phlomis* Sp. и их биологическая активность. // *Тез. докл. XI Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ»*. Сыктывкар, Россия. 2019. -с. 235.
19. Усманов Д.А., Курилов Д.В., Юсупова Ў.Ю., Рамазанов Н.Ш. Заварзин И.В. Качала В.В. Колотыркина Н.Г. Зубарева Н.Д. Иридоиды растения вида *Phlomis Ostrowskiana*. // *Тез. докл. XI Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ»*. Сыктывкар, Россия. 2019. -с.141-142.
20. Усманов Д.А., Юсупова Ў.Ю., Рамазанов Н.Ш., К. Кучербаев. Иридоиды из *phlomis severtzovii* и их иммуностимулирующая антиоксидантная активность. // *«Вестник» Южно-Казахстанской медицинской академии*. 2018. № 4(84). – с. 156-157.
21. Usmanov D.A., Yusupova U.Yu., Syrov V.N., Ramazonov N.Sh. A quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of the hepatoprotective

activity of iridoids. // *Farmasevtika sohasining bugungi holati: muammolar va istiqbollar*” ilmiy-amaliy anjuman maълумотлари. Tashkent. 2019. –Б. 468-470.

22. Usmanov D., Yusupova U., Ramazonov N., Rasulev B. Cancer chemopreventive activity of sum of iridoids, from *Phlomis severtzovii*. // *Abstr. of “Pancreatic cancer” foundational and translational research symposium*. 2019. North Dakota State University, Fargo, USA. Poster. 2019. –P. 14.

Автореферат « Ўзбекистон кимё журналы » журналы таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 35/21.

Гувоҳнома № 10-3719  
«Тошкент кимё технология институти» босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.