

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

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

КАРИМОВ АБДУРАШИД МУСАХОНОВИЧ

**ЎЗБЕКИСТОН ФЛОРАСИДАГИ *SCUTELLARIA L.* ТУРКУМИГА
МАНСУБ ЎСИМЛИКЛАРНИНГ ФЛАВОНОИДЛАРИ ВА ҚУТЪСИЗ
БИРИКМАЛАРИ ҲАМДА УЛАР АСОСИДА САМАРАЛИ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИ ЯРАТИШНИНГ ИСТИҚБОЛЛАРИ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Content of dissertation abstract of doctor of sciences(DSc)

Каримов Абдурашид Мусахонович

Ўзбекистон флорасидаги *Scutellaria* L. туркумига мансуб ўсимликларнинг флавоноидлари ва кутбсиз бирикмалари ҳамда улар асосида самарали дори воситаларини яратиш истиқболлари.... 3

Каримов Абдурашид Мусахонович

Флавоноиды и неполярные соединения растений рода *Scutellaria* L. флоры Узбекистана и перспективы создания на их основе эффективных лекарственных средств..... 29

Karimov Abdurashid Musakhanovich

Flavonoids and non-polar compounds of plants of the genus *Scutellaria* L. of the flora of Uzbekistan and the prospects for the creation of effective medicines on their basis..... 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 58

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

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

КАРИМОВ АБДУРАШИД МУСАХОНОВИЧ

**ЎЗБЕКИСТОН ФЛОРАСИДАГИ *SCUTELLARIA L.* ТУРКУМИГА
МАНСУБ ЎСИМЛИКЛАРНИНГ ФЛАВОНОИДЛАРИ ВА ҚУТЪСИЗ
БИРИКМАЛАРИ ҲАМДА УЛАР АСОСИДА САМАРАЛИ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИ ЯРАТИШНИНГ ИСТИҚБОЛЛАРИ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.3.DSc/K88 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи:

Ботиров Эркин Хожиакбарович
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Бобоев Баҳром Нуриллаевич.
кимё фанлари доктори

Нормаҳаматов Нодирали Соҳобаталиевич
кимё фанлари доктори

Раҳманбердиева Рано Каримовна
кимё фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

ЎЗР ФА Биоорганик кимё институти

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (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, ixrv@mail.ru.

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўчаси, 77. Тел. (+99871) 262-59-13, факс (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru.

Диссертация автореферати 2022 йил «__» _____ кунни тарқатилди.

(2022 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
қошидаги илмий семинар раиси ўринбосари,
к.ф.д., профессор

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда доривор ўсимликлар жаҳон амалиётида самарали дори воситалари яратиш алмаштириб бўлмайдиган ўзгармас манбалари бўлиб қолмоқда ва бу фармацевтика амалиётида муҳим ўрин тутди. Ўсимликлардан олинган дори воситалари инсон организмига ҳар томонлама комплекс таъсир кўрсатиши билан бирга, синтетик дори воситаларига нисбатан ножўя таъсирлари камроқ ва деярли зарарсиз ҳисобланади. Шунинг учун қимматбаҳо дори воситалари манбалари ҳисобланган доривор ўсимликларнинг янги турларини излаш, уларнинг биологик фаол моддаларини ажратиб олиш, кимёвий тузилишини аниқлаш, физик кимёвий ҳоссаларини ўрганиш ҳамда улар асосида самарали дори воситаларини яратиш замонавий биоорганик кимё, фитокимё ва тиббиёт олдида турган долзарб вазифалардан ҳисобланади.

Жаҳонда *Scutellaria* (кўкамарон русчада–илемник *Lamiaceae* оиласи) туркумига мансуб ўсимликларнинг 420 дан ортиқ тури мавжуд, уларнинг айримлари илмий ва халқ табobatiда қўлланилади. Россияда *S. baicalensis* илдизининг экстракти қон босимини пасайтирувчи ва тинчлантирувчи таъсирга эга дори воситаси сифатида фойдаланилади, *S. baicalensis* ва *S. barbata* ўсимлик илдизлари Хитой ва Япония фармакопояларига киритилган. *S. lateriflora* ўсимлигининг қуритилган ер устки қисми АҚШ да тинчлантирувчи, спазмолитик восита сифатида тутқаноқ ва асаб тизими касалликларини даволашда тавсия этилган.

Ўзбекистон ҳудудида *Scutellaria* туркумининг 38 тури ўсади, уларнинг айримлари халқ табobatiда тутқаноқ, аллергия, невроз, қон босими ошиши ва бошқа касалликларни даволашда фойдаланилади. Ҳозирги кунга келиб *Scutellaria* туркумининг турли вакилларида флавоноидлар, фенилпропаноидлар, фенол кислоталар, иридоидлар, терпеноидлар, стероидлар, тритерпенлар, лигнанлар, алкалоидлар, фитостероллар, полисахаридлар, танинлар, эфир мойлари ва бошқа табиий бирикмалар ажратиб олинган. Ушбу туркумдаги ўсимликлар таркибидаги асосий биологик фаол моддалари полифенол бирикмалар (флавоноидлар, фенолкарбон кислоталар ва танинлар)дир. *Scutellaria* туркумига кирувчи ўсимликлардан ажратиб олинган экстракт ва индивидуал бирикмалар, яллиғланиш, тутқаноқ, бактерия ва вирусларга қарши ҳамда гепатопротектор, антиоксидант, таъсирга эга эканлиги аниқланган. Адабиётларда коронавирус инфекциясига *S. baicalensis* турининг самарадорлиги ҳақида маълумотлар чоп этилган. *S. baicalensis* флавоноидлари асосида скутелла, скурекус, релаксен, байкамин, зилинат, гистинат, байкафед, байкал кўкамарони экстракти, байкал кўкамарони дамламаси ва бошқа дори воситалари яратилган.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда маҳаллий хом ашёлар асосида янги, импорт ўрнини босувчи дори воситаларини яратиш, аҳолини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминлаш бўйича кенг қамровли ишлар юксак илмий савияда амалга оширилмоқда.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»¹ги қарорлари ва 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги, Фармонларида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация иши республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» ҳамда VII. «Кимё технологиялари ва нанотехнологиялари» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи². *Scutellaria* туркуми ўсимликлари флавоноидларининг кимёвий тузилиши ва фармакологик фаолликларини ўрганиш бўйича жаҳоннинг етакчи илмий тадқиқот марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, Hokuriku University, Toyama Medical and Pharmaceutical University, The Research Institute of Oriental Medicine (Япония), Shanghai Institute of Materia Medica Chinese Academy of Sciences, Shanghai Institute of Technology, Nanjing University of Chinese Medicine (Хитой), Catholic University of Daegu, Dongguk University-Seoul, Korea Research Institute of Bioscience & Biotechnology (Корея), National Taiwan Normal University (Тайван), CSIR-Indian Institute of Integrative Medicine (Ҳиндистон), Hacettepe University, Yeditepe University (Туркия), Россия Фанлар Академияси Умумий ва экспериментал биология институти, Санкт-Петербург давлат кимё-фармацевтика Академияси (Россия), Дори воситалари ва тиббий маҳсулотлар Давлат илмий марказида (Украина) илмий изланишлар олиб борилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда хорижнинг кўплаб етакчи илмий марказларида *Scutellaria* ўсимлик туркумининг 80 дан ортиқ тури флавоноидлари ўрганилиб, улардан 420 га яқин бирикма ажратиб олинган ва кимёвий тузилиши исботланган. Булар орасида энг кўп тарқалгани ва батафсил ўрганилгани *S. baicalensis* ҳисобланади. *Scutellaria* туркумига кирувчи ўсимликларнинг флавоноидларини ўрганишда Shibata S., Kikuchi Y., Miyaichi Y., Tomimori T., Miao J., Zhou Z.H., Yang C.R., Zhang

¹ 2017-2021-йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар стратегияси / Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли Фармони

² Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи <http://www.scholar.google.com>, <http://www.sciencedirect.com> ва бошқа манбалар материаллари асосида тайёрланган.

Ү.Ү., Литвиненко В.И., Оленников Д.Н., Чемесова И.И. ва бошқа олимларнинг ҳиссаси катта.

Республикамизда ушбу йўналишда кимёгарлар В.М. Маликов, Э.Х. Ботиров, М.П. Юлдашев, Ш.В. Абдуллаев, З.А. Кулиев, К.А. Эшбакова ва фармакологлар В.Н. Сыров, З.А. Хушбактова, Ю.Р. Мирзаев ва бошқалар томонидан кўплаб тадқиқотлар амалга оширилган. Маҳаллий доривор ўсимликлардан фенол бирикмаларини ажратиб олиш, тузилиши ва биологик фаоллигини ўрганиш устида тадқиқотлар олиб борилган. Ушбу тадқиқотлар натижасида байкалеин, вогонин каби флавоноидлар ҳамда уларнинг глюкуронидлари – байкалин ва вогонозид барча турдаги *Scutellaria* ўсимликларининг биологик фаол компонентлари эканлиги аниқланган. Байкалин липидларнинг пероксидли оксидланиш жараёнини Е витамин га нисбатан 375 марта кучлироқ пасайтиради, ороксиллин, skutеллареин, скуталлерин, байкалин, вогонин ва хризин ўсмаларга қарши фаолликни намоеън қилади. Вогонин флавоноиди нейропротектор ва психотроп таъсирга эга бўлиб, ГАМК-эргик рецепторларининг бензодиазепин марказларига фаол таъсир кўрсатади. *Scutellaria* турлари илдизининг экстрактлари ва алоҳида флавоноидларининг фармакологик фаоллиги кенг қамровли бўлиб, ҳозирга қадар тўлиқ ўрганилмаганлиги шу йўналишда илмий амалий тадқиқотлар олиб боришнинг долзарб ва илмий-амалий аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

Ушбу диссертация диссертант томонидан Ўзбекистон флорасидаги *Scutellaria* туркумига мансуб ўсимликларнинг флавоноидлари ва бошқа биологик фаол компонентларини тадқиқ қилиш бўйича олиб борилган тизимли тадқиқотларининг давоми ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтининг куйидаги ФА-Ф7-Т184 “Ўзбекистон флорасидаги ўсимликларнинг терпеноид ва фенол бирикмалари кимёси” (2012-2016 йй) ва ПЗ-20170928194 “Гипоксияга қарши ва антиоксидант хусусиятли геранил дори воситасининг субстанцияси ва дори шаклини олиш технологиясини ишлаб чиқиш” (2018-2020 йй) фундаментал ва амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади.

Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи *Scutellaria* L. туркумига мансуб 7 тур ўсимликларнинг флавоноидлари ва кутбсиз бирикмаларини ажратиб олиш кимёвий таркибини ва уларнинг тузилишини аниқлаш ҳамда улар асосида самарали дори воситалари яратиш мақсадида фармакологик фаолликларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Дунё флорасидаги *Scutellaria* туркумига кирувчи ўсимликлар флавоноидларининг хемотаксономик хилма хиллиги ва ўрганилганлик даражасини таҳлил қилиш;

Scutellaria L. туркумига кирувчи еттита ўсимлик турларининг ер устки ҳамда илдиз қисмларини экстракция қилиш, экстрактларни фракцияларга

бўлиш, соф холдаги флавоноидларни устунли хроматография ҳамда бошқа усуллар ёрдамида ажратиш;

ажратиб олинган бирикмаларнинг молекуляр ва фазовий тузилишларини кимёвий ва замонавий физик-кимёвий усуллар ёрдамида исботлаш;

ўсимликлар эфир мойлари компонентлари ҳамда гексан ва хлороформ экстрактлари таркибидаги учувчан бирикмаларни ГХ-МС усулида аниқлаш;

янги дори воситалари яратишда истиқболли бўлган бирикмаларни аниқлаш мақсадида ажратиб олинган бирикмаларнинг биологик ва фармакологик фаолликларини ўрганиш;

Scutellaria туркуми ўсимликлари биологик фаол флавоноидларининг миқдорини аниқлашнинг спектрофотометрик ва ЮССХ усулларини ишлаб чиқиш;

биологик фаоллик намоён қилган флавоноидларни олиниши бўйича лаборатория регламентларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистонда ўсувчи *Scutellaria* туркумига кирувчи 7 тур ўсимлик турлари танланган: *S. adenostegia* Briq., *S. comosa* Juz., *S. haematoclora* Juz., *S. immaculata* Nevski ex Juz., *S. intermedia* Popov, *S. nepetoides* Popovex Juz. ва *S. ocellata* Juz.

Тадқиқотнинг предмети *Scutellaria* туркумига мансуб ўсимликларнинг флавоноидлари, эфир мойлари ва учувчан бирикмалари, уларнинг кимёвий ва физик-кимёвий хоссалари ҳамда биологик фаолликлари.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларни бажариш жараёнида экстракция, фракцияларга ажратиш, юпқа қатламли, устунли ва қоғоз хроматографияси усуллари, кимёвий (сифат ва госсипетин реакциялари, кислотали ва ферментатив гидролиз, ациллаш), физикавий (УБ, ИҚ, ^1H ва ^{13}C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктуравий таҳлил) ҳамда биологик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилigi куйидагилардан иборат:

дунё флорасидаги *Scutellaria* туркуми вакилларининг флавоноидларининг ўрганилганлик даражаси ва хемотаксономик хилма-хиллиги тўғрисидаги маълумотлар таҳлил қилинган, 80 дан ортиқ *Scutellaria* турлардаги 420 га яқин флавоноидларнинг ўсимликларда тарқалиши, кимёвий тузилиши ва олиниш манбалари тизимлаштирилган, олинган натижалар асосида «*Scutellaria* L. туркуми ўсимликлари флавоноидлари» номли монографияси тайёрланиб чоп этилган;

Ўзбекистон флорасидаги *Scutellaria* туркумига мансуб ўсимликларининг флавоноидларини ўрганиш давомида 3 тур ўсимликларининг (*S. adenostegia*, *S. comosa*, *S. intermedia*) флавоноидлари, эфир мойлари ва экстрактлари таркиби солиштирилган, икки тур ўсимлик эфир мойларининг компонентлари таркиби ҳамда битта ўсимлик турининг флавоноидлари биринчи марта тадқиқ қилинган;

Scutellaria туркумига мансуб учта тур ўсимлик таркибини кимёвий таҳлил қилиш натижасида 35 та флавоноидлар индивидуал холда, жумладан

14 та флавоноид, 4 та флаванон, 2 та флавонол ва 15 та флавоноид гликозидлари идентификация қилинган бўлиб, шулардан 2 таси янги бирикма ва 33 таси маълум бирикмалар эканлиги аниқланган;

кимёвий ўзгаришлар ва спектрал маълумотлар асосида янги бирикмалар 5,7,2'-тригидроксифлавоноид-2'-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозид, скутеллулин-2'-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозид ҳамда изоскутеллареин ва гиполаетинларнинг 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозидлари ушбу туркум ўсимликларида биринчи марта аниқланган;

S. adenostegia ва *S. comosa* ўсимликларидан табиатда кам учрайдиган 5,8-дигидроксифлавоноидларнинг ҳосилалари – норвогонин, изоскутеллареин ва гиполаетинларнинг гликозидлари ажратиб олинган ҳамда уларнинг яллиғланиш ва гипоксияга қарши хусусиятлари аниқланган;

рентген тузилиш таҳлили усулида вогонин ва 5-гидрокси-3,6,7,8-тетраметоксифлавоноид кристалларининг молекуляр ва фазовий тузилишлари аниқланган;

илк бор *S. adenostegia* ер устки қисми эфир мойи компонентлари таркиби ўрганилиб, 33 та учувчан бирикмалар идентификация қилинган;

илк бор *S. comosa* ўсимлиги ер устки ва илдиз қисмининг эфир мойи, гексанли ва хлороформли экстрактлари таркиби тадқиқ қилиниб, мос равишда 34, 57 ва 20 та бирикмалар идентификация қилинган;

фармакологик тадқиқотлар натижаларига кўра, *S. comosa* ўсимлиги ер устки қисми флавоноидлари йиғиндиси адаптоген ва гипоксияга қарши, *S. adenostegia* ўсимлиги ер устки қисми флавоноидлари йиғиндиси эса яллиғланишга, гипоксияга қарши ҳамда дофамин ажралишини кучайтирувчи таъсирларга эга эканлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

юқори самарали дори воситалари яратиш учун хом ашё манбаи бўла оладиган Ўзбекистон флорасидаги *Scutellaria* туркумига мансуб бир қатор истиқболли ўсимликларнинг флавоноидлари таркиби тадқиқ қилинган;

S. adenostegia ер устки қисми флавоноидлари йиғиндисини миқдорий аниқлашнинг спектрофотометрик усули ишлаб чиқилган;

S. adenostegia ер устки қисмидан ажратиб олинган флавоноидлар йиғиндиси анальгетик, яллиғланиш ва гипоксияга қарши ҳамда α -адренорецепторга таъсир қилмаган ҳолда Д-дофаминостимулловчи фаоллик намоён қилиб, Гинкго билоба ўсимлигидан олинган, амалиётда кенг қўлланилувчи дори воситасига нисбатан 2 марта кўпроқ фармакологик фаолликка эга эканлиги аниқланган;

S. comosa ер устки қисми флавоноидлари йиғиндиси адаптоген ва гипоксияга қарши фаолликка эга бўлиб, фаоллигига кўра замонавий тиббиётда қўлланилувчи элеутерококк экстрактидан сезиларли даражада устун эканлиги аниқланган;

Ўзбекистонда ўсувчи *S. comosa* ер устки қисмидан олинган флавоноидлари асосида гипоксияга қарши ва адаптоген таъсирли “Адаптен” дори воситаси ҳамда уни олишнинг лаборатория регламенти ишлаб чиқилган

ва ўсимлик хом ашёсидан адаптен таъсирга эга воситани олиш усулига ЎЗР патенти олинган;

чоп этилган “*Scutellaria* туркуми ўсимликлари флавоноидлари” монографияси табиий бирикмалар кимёси ва фармакология соҳасидаги мутахассислар ва талабаларга қўлланма сифатида фойдаланишга тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий хроматографик, аналитик, физик-кимёвий ва биологик усулларни қўлланганлиги, эксперт мутахассисларнинг баҳолари ва тадқиқот натижаларининг амалиётга татбиқ этилганлиги, халқаро ва республика миқёсидаги илмий конференцияларда муҳокама қилинганлиги ҳамда тақриз қилинувчи хорижий илмий нашрларда чоп этилганлиги, 1 та ЎЗР патенти олинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, дунё флорасининг *Scutellaria* туркумига мансуб вакиллари флавоноидларининг ўрганилганлик даражаси ва хемотаксономик хилма хиллиги илмий-ўлчовларда таҳлил қилинган. Ўзбекистон флорасида мавжуд *Scutellaria* туркумига кирувчи учта ўсимлик турларининг флавоноидлари ва ГХ-МС усулида *S. adenostegia* ва *S. comosa* эфир мойлари, гексанли ва хлороформли экстрактлари таркибидаги учувчан бирикмалар аниқланганлиги билан изоҳланади.

«*Scutellaria* L. туркумига мансуб ўсимликлар флавоноидлари» монографияси, ва нашр қилинган мақолалар биоорганик кимё, фармацевтик кимё ва фитокимё соҳаларидаги ёш тадқиқотчилар, аспирантлар, магистрлар ва талабалар учун ўқув жараёнида ҳамда илмий тадқиқот ишларини олиб боришда қўлланма сифатида фойдаланишга тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, фармакологик текширувлар натижасида адаптоген, дофамин-стимулловчи, яллиғланишга ҳамда гипоксияга қарши таъсирга эга флавоноидлар аниқланганлиги, *S. comosa* ер устки қисми флавоноидлари йиғиндиси асосида гипоксияга қарши ва адаптоген таъсирли «Адаптен» дори воситаси ишлаб чиқилганлиги ҳамда дори воситани олиш учун лаборатория регламенти ишлаб чиқилган.

S. adenostegia ўсимлиги ер устки қисми флавоноидлар йиғиндиси миқдорини аниқлашнинг спектрофотометрик ҳамда «Адаптен» дори воситаси субстанцияси таркибидаги флавоноидлар миқдорини норвогонин-*O*- β -*D*-глюкопиранозидга нисбатан аниқлашнинг ЮССХ усуллари ишлаб чиқилиб, улар ўсимлик хом ашёси ва доривор восита субстанциясига ВФМ лойихаларини тайёрлашда қўлланилади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Ўзбекистон флорасидаги *Scutellaria* туркумига мансуб ўсимликларнинг флавоноидлари ва кутбсиз бирикмаларини тадқиқ қилиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Адаптоген таъсирга эга бўлган дори воситани олиш усули» учун ЎЗР ИМА дан ихтирога патент олинган (№ IAP 06277, 2020 й.). Натижада маҳаллий ўсимлик хом ашёсидан дори воситаси яратиш имкони пайдо бўлган;

Диссертант томонидан олинган натижалар 2016-2020 йй. давомида бажарилган №ТА-ФА-Ф7-008 рақамли фундаментал тадқиқотлар лойиҳасида қўлланилган ва ҳисоботларга киритилган (ЎЗР ФА 22 ноябр 2021 йилдаги №4/1255-3262 рақамли маълумотномаси), натижада гипоксияга қарши ва яллиғланишга қарши таъсирли моддалар аниқланган;

Scutellaria туркуми ўсимликларнинг флавоноидлари ва эфир мойларини тадқиқ қилиш бўйича олинган илмий натижалар юқори импакт факторга эга нуфузли хорижий илмий журналларда чоп этилган 50 дан ортиқ илмий мақолаларда ўрганилаётган бирикмаларни таҳлил қилиш ва хулосаларини солиштириб, керакли илмий маълумотларни олишда фойдаланилган [Front. Pharmacol., 2020, V.11. IF-4.65; J. Ethnopharmacol., 2021, V. 265, RG, IF-3.52; Pharm. Biol., 2018, V. 56 (1), RG, IF-2.49; RSC Advances, 2019, 9(44), RG, IF-2.57; Holzforschung, 2020, 74 (2), RG, IF-1.78; Arab. J. Chem., 2016, 9, S411, RG, IF-1.02; J. Immunoassay Immunochem., 2017, 38 (5), RG, IF- 0.91 ва хоказо). Диссертацияда келтирилган илмий натижалардан турли ўсимликлардан ажратиб олинган флавоноидларнинг тузилиши ва биологик ҳоссаларини исботлаш имконини берган;

ўрганилган ўсимлик турларидан олинган янги флавоноидларнинг кимёвий тузилиши, физик-кимёвий хоссалари «Natural Compounds: Flavonoids. Plant Sources, Structure and Properties» (Springer, 2013, с. 57,59) луғатига киритилган ва халқаро «Dictionary of Flavonoids» (Taylor&Francis Group CRC Press) маълумотлар базасига 442201-59-4, 866621-11-6, рақами остида киритилган бўлиб, докторант ва магистрантларга янги табиий бирикмаларнинг тузилиши ва физикавий хусусиятларини тавсифлашда улардан фойдаланиш имконини беради;

Scutellaria туркуми ўсимликларнинг флавоноидларини ўрганилганлик даражаси ва хемотоксономик хилма хиллиги ҳақидаги маълумотларнинг илмий-ўлчовларда таҳлили натижалари обзор мақолада (Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2017, V.43, №7, Pp. 691-711), шунингдек, “*Scutellaria* L. туркуми ўсимликларнинг флавоноидлари” монографиясида ҳам кенг ёритиб берилган (Тошкент: “Fan va texnologiya”, 2016, 180 б.). Мазкур монография ва чоп этилган мақолалар Россия соғлиқни сақлаш вазирлиги ФГБОУ ВО «Самара давлат медицина университети»нинг ботаника, фармакогнозия ва фитотерапия асослари кафедрасида ўқув жараёнлари ҳамда диплом ва курс ишларини тайёрлашда қўлланилиб келинмоқда. (Самара давлат медицина университетининг 19 ноябр 2021 йилдаги № 1230/109-23-4721-сон маълумотномаси). Натижада аспирантлар ва магистрантларнинг диссертация ва битирув квалификацион ишларини тайёрлашда керакли илмий маълумот олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот иши натижалари 34 та, жумладан, 18 та халқаро ва 16 республика илмий амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 39 та илмий ишлар чоп этилган: 1 та монография, 1 та патент, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги ОАКнинг

фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 7 та халқаро журналларда ва 6 таси хорижий журналларида нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация 182 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объектлари ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, унинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончилиги асосланган, назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш истиқболлари бўйича хулосалар қилинган ҳамда чоп этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

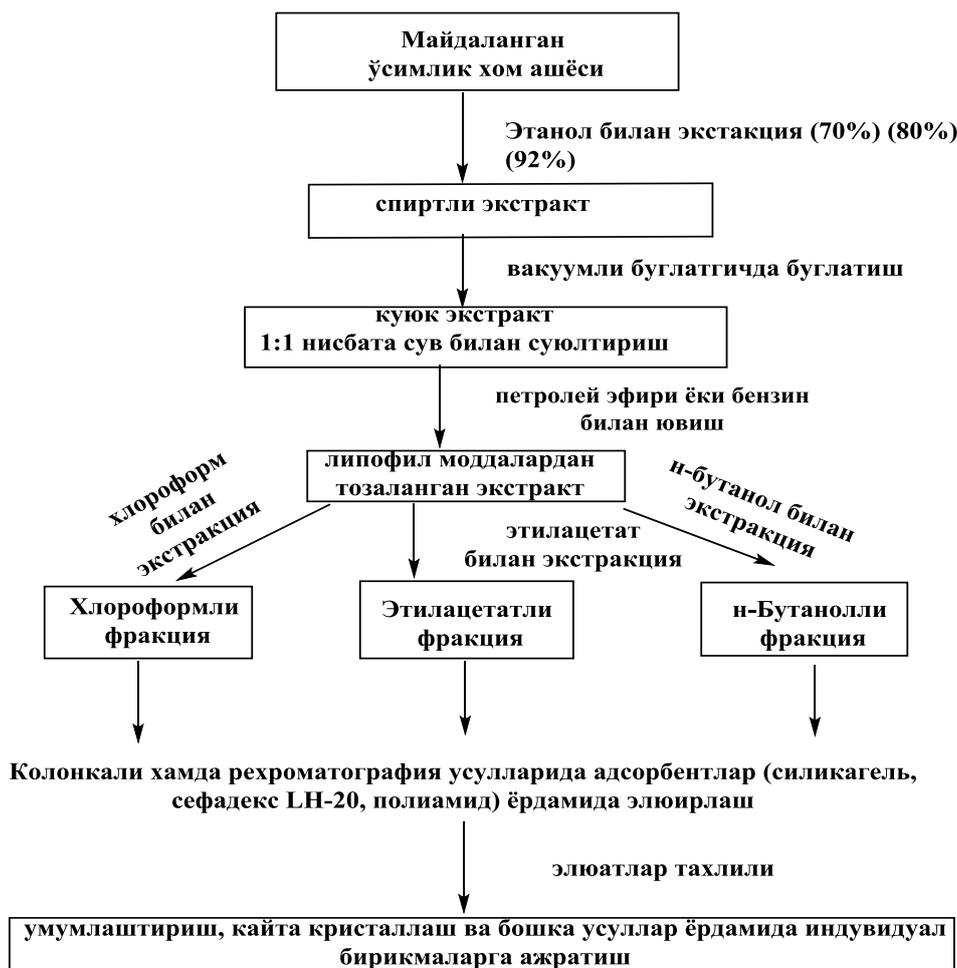
Диссертациянинг **“Флавоноидларнинг умумий хусусиятлари, таснифи, биосинтези ва тузилишини ўрганиш усуллари”** деб номланган биринчи бобида флавоноидларни ўрганишнинг ҳозирги ҳолати тўғрисида маълумотлар келтирилган. Флавоноидларнинг таснифи, ўсимликлардан ажратиб олиш ва алоҳида бирикмаларга бўлиш усуллари, кимёвий ва спектрал (УБ, ИҚ, ^1H ва ^{13}C ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия) усулларида фойдаланган ҳолда уларнинг тузилишини аниқлаш йўллари ёритиб берилган.

Диссертациянинг **“*Scutellaria* туркумига мансуб ўсимликлар флавоноидларининг структуравий хилма-хиллиги ва ўрганилганлик даражаси”** номли иккинчи бобда дунё флорасида *Scutellaria* туркумига мансуб флавоноидларнинг ўрганилганлик даражаси ва хемотаксономик хилма хиллиги тўғрисидаги маълумотларнинг илмий-ўлчовларда таҳлил натижалари келтирилган.

Диссертациянинг **“*Scutellaria* L туркуми ўсимликларнинг флавоноидлари, эфир мойлари бирикмалари ва экстрактлари”** деб номланган учинчи бобида ажратилган индивидуал флавоноидлар ва эфир мойларининг таҳлиллари баён этилган.

Биологик фаол флавоноидларнинг манбаларини излаш ва улар асосида янги самарали дори воситалари ва биологик фаол қўшимчалар яратиш мақсадида Ўзбекистонда ўсадиган *Scutellaria* туркумига мансуб 7 та тур ўсимликлар: *S. adenostegia* Briq., *S. comosa* Juz., *S. haematochlora* Juz., *S. immaculata* Nevski ex Juz., *S. intermedia* Popov, *S. nepetoides* Popov ex Juz., *S. ocellate* Juz флавоноидлари ўрганиб чиқилди. Тадқиқот объектларини танлашда, улардан амалиётда самарали фойдаланиш мақсадида ўсимликларнинг хом ашё базаси, табиий захиралари ва бошқа иқтисодий омиллар ҳисобга олинди.

Майдаланган ўсимлик ер устки қисми 1-схемага мувофиқ қайта ишланди. Флавоноидларнинг кутбсиз агликонлари хлороформ фракциясига, моногликозидларнинг кутбли агликонлари этилацетат фракциясига, кутбли моно-, дигликозидлари ва глюкуронидлари н-бутанол фракциясида аниқланди. Олинган фракцияларда ЮҚХ ёрдамида флавоноидлар мавжудлиги аниқлагандан сўнг, турли хил сорбентлар (силикагел, полиамид, сефадекс-LH-20) билан градиент эритувчилар системасида колонкали хроматография (КХ) қилинди.



1-Схема. *Scutellaria L.* туркуми ўсимликлари флавоноидларини ажратиб олишнинг умумий схемаси

Янги бирикмаларнинг тузилиши уларнинг спектрал маълумотларини ўрганиш ва кимёвий ўзгаришлар ўтказиш, шунингдек физик-кимёвий константаларни адабиёт маълумотлари билан солиштириш ва ҳақиқий флавоноид намуналари билан тўғридан-тўғри таққослаш орқали амалга оширилди. 1-жадвалда ўрганилган ўсимликларнинг рўйхати ва улардан ажратилган бирикмалар номлари келтирилган.

Ўрганилган *Scutellaria L.* туркуми ўсимликларидан ажратиб олинган
флавоноидлар

№	Ажратилган флавоноидлар	Ўсимликлар						
		<i>S. adenostegia</i>	<i>S. comosa</i> Juz.	<i>S. intermedia</i>	<i>S. intermedia</i>	<i>S. immaculat</i>	<i>S. nepetoides</i>	<i>S. ocellata</i>
№	1	2	3	4	5	6	7	8
1	ороксилин А (1)	нк		н			н	н
2	апигенин (2)	н		н		к	н	н
3	норвогонин (3)	н						
4	лютеолин (4)	н		к				
5	гиспидулин(5)	н	н	к				
6	скутеллареин (6)	н				к		
7	кверцетин (7)	н						
8	норвогонин 7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкопиранозид (8)	н	н			к		
9	изоскутеллареин 7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкопиранозид (9)	н	н					
10	скутелларин (10)	н					к	
11	(±)-5,2'-дигидрокси-6,7,6'-триметоксифлаванон (11)	к			н	к		
12	(-)-5,2'-дигидрокси-6,7,8,6'-тетраметоксифлаванон (12)	к				к		
13	хризин (13)	к		н		к		
14	вогонин (14)	к		к		к	н	н
15	хризин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -метилглюкуронид (15)	к						
16	ороксилозид (16)	к				н		
17	вогонозид (17)	к		н		н		н
18	гиполаетин(18)		н					
19	скутеллареин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкопиранозид (19)		н			н		
20	гиполаетин- 7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкопиранозид (20)		н					
21	7- <i>O</i> -метилнорвогонин (21)			н				н
22	5,7,2'-тригидроксифлаванон (22)			н				
23	2(S)-5,7,2'-тригидроксифлаванон (23)			н				
24	байкалеин (24)			н				
25	скутевулин (5,7,2'-тригидрокси-8-метоксифлаванон) (25)			н				
26	хризин 7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкуронид (26)			н				
27	байкалеин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкуронид (байкалин) (27)			н		н	н	н
28	5,7,2'-тригидроксифлаванон 2'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкуронопиранозид (28)			н				
29	скутевулин-2'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкуронопиранозид (29)			н				
30	5,6-дигидрокси-7-метоксифлаванон (30)			к				
31	5-гидрокси-7-метоксифлаванон (пиностробин) (31)			к				
32	5,7,4'-тригидрокси-6-метоксифлаванон (дигидрогиспидулин) (32)			к				
33	5,6,7,4'-тетрагидроксифлаванон (дигидроскутеллареин) (33)			к				
34	7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -этилглюкуронид воговнина (34)			к				
35	байкалеин 7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -этилглюкуронид (35)			к				
36	ривулярин (5,2'- дигидрокси-7,8,6'- триметоксифлаванон) (36)				н			
37	5,2',6'- тригидрокси-6,7,8-триметоксифлаванон (37)				н			
38	диосметин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> - глюкопиранозид (38)				н			
39	норвогонозид (39)				н		к	
40	байкалеин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкопиранозид (40)					н		
41	космосин (41)					н		
42	иммакулосид (42)					н		
43	изоскутеллареин (43)					к		
44	вогонин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> - глюкопиранозид (44)					к		
45	непетозидА (45)						нк	
46	апигенин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> - глюкуронид (46)						к	
47	5-гидрокси-3,6,7,8-тетраметоксифлаванон (47)						н	
48	7- <i>O</i> -метилвогонин (48)							н
49	3,7,4'- тригидроксифлаванон(49)							н
50	цинарозид (50)							н

Эслатма: янги бирикмалар қуюқ харфларда белгиланган, (нк) ўсимликнинг ер устки ва илдиз қисмидан, (н) ер устки қисмидан, (к) илдиз қисмидан ажратилган флавоноидлар

Шундай қилиб, *Scutellaria* туркумига мансуб 7 та ўсимлик турларидан 50 та флавоноид, шу жумладан 18 та флавоон, 6 та флаванон, 3 та флавонол ва 23 та флавоон гликозид ажратиб олинди. Шулардан 5 таси адабиётларда маълум бўлмаган янги флавоноидлар: (28, 29, 42, 44, 45), ҳамда (9) ва (20) ушбу турдаги ўсимликдан биринчи марта ажратиб олинган.

***Scutellaria adenostegia* ўсимлиги ер устки ва илдиз қисми флавоноидлари**

S. adenostegia ўсимлиги ер устки қисмининг спиртли экстракти ЮССХ усули бўйича таҳлил қилинганда таркибида камида 15 та флавоноидлар мавжудлиги аниқланди.

Ўсимликнинг ер устки қисми спиртли экстрактдан ажратиб олинган этилацетатли фракциясини КХ усулида CHCl_3 -MeOH градиент системаси билан флавоноидлардан ороксилан А (1), апигенин (2), норвогонин (3), лютеолин (4), гиспидулин (5) ва skutеллареин (6) ва кверцетин (7) ажратиб олинди. Бутанолли фракциядан норвогонин 7-*O*-глюкозид (8), изоскутеллареин 7-*O*-глюкозид (9) ва skutелларин (10) ажратиб олинди.

Ўсимлик илдиз қисмининг хлороформли фракцияси КХ (адсорбент силикагел) ёрдамида гексан-хлороформ градиент системасида ювиш натижасида(±)-5,2'-дигидрокси-6,7,6'-триметоксифлаванон (11), (-)-5,2'-дигидрокси-6,7,8,6'-тетраметоксифлаванон (12), хризин (13) ва вогонин (14) ажратиб олинди. Этилацетатли қисмини фракцияларга бўлиш орқали апигенин (2) ва хризин-7-*O*-β-*D*-метилглюкуронид (15) моддалари олинди. Ўсимлик илдиз қисмини н-бутанолли фракциясини силикагел устуни ёрдамида CHCl_3 -MeOH градиент системасида ювиб, хризин-7-*O*-β-*D*-метилглюкуронид (15), ороксиланозид (16) ва вогонозид (17) ажратиб олинди.

1, 3, 5, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 16, 17 флавоноидлар *S. adenostegia* ўсимлигидан биринчи марта ажратиб олинди. (9) флавоноид эса *Scutellaria* туркуми ўсимликларида биринчи марта аниқланди.

Флавоногликозид (9) кислотали гидролизидан изоскутеллареин ва *D*-глюкоза (43) олинди.

S. adenostegia ўсимлиги ер устки қисмидан ажратиб олинган флавоноидлар йиғиндиси дофамин-стимулловчи ва антигипоксик таъсирни намоеън қилган. *S. adenostegia* ўсимлиги ер устки қисми флавоноидлари миқдорий таркибини аниқлаш учун дифференциал УБ спектрофотометрия усули ишлаб чиқилди. Бу усул алюминий хлориднинг 1% ли спиртли эритмаси билан комплекс ҳосил қилиш реакциясига асосланган. Флавоноидлар миқдорини ҳисоблашда стандарт модда сифатида ЮССХ маълумотларига кўра *S. adenostegia* ўсимлигининг ер устки қисмида доминант флавоноид бўлган изоскутеллареин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозид (9) танланган. Алюминий хлорид эритмаси билан реакциядан сўнг ўрганилаётган спиртли экстрактлар ва стандарт намуна эритмасининг оптик зичлигини 346 нм да ўтказилди. Кўрсатилган тўлқин узунлигидаги ютилиш максимумлари амалда бир-бирига тўғри келди. Қуруқ хом ашёдаги флавоноидларнинг изоскутеллареин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозид (9) бўйича умумий миқдори (X) фоизларда қуйидаги формула бўйича ҳисобланди:

$$X = \frac{D \times K^V}{m} \frac{m_s}{D_s K_s^V} \frac{100}{100 - W} 100$$

Бу ерда :

D – текширилаётган эритманинг оптик зичлиги; **D_s** – стандарт намуна изоскутеллареин 7-*O*-β-*D*-глюкопиранозид (9) эритмасининг оптик зичлиги; **m** – хом ашё оғирлиги, г; **m_s**– изоскутеллареин 7-*O*-β-*D*-глюкопиранозид (9) стандарт намунасининг оғирлиги, г; **K^V** – текширилаётган эритманинг суюлтириш коэффициенти; **K_s^V** – изоскутеллареин 7-*O*-β-*D*-глюкопиранозид (9) стандарт намунаси эритмасининг суюлтириш коэффициенти; **W** – хом ашёни қуритишдаги оғирликнинг йўқотилиши, %.

Ўсимликнинг ер устки қисмидаги флавоноидларнинг умумий миқдори бевосита таҳлил усули бўйича – 9.30%, дифференциал усул бўйича – 8.13% (3 марта ўтказилган тажрибаларнинг ўртача қиймати) ташкил этди.

***Scutellaria comosa* ўсимлиги ер устки қисми флавоноидлари**

ЮССХ усули ёрдамида *S. comosa* ўсимлиги ер устки қисм спиртли экстракти таркибида 15 та флавоноидлар борлиги аниқланди.

S. comosa ўсимлиги ер устки қисмидан колонкали хроматография ёрдамида гиспидулин (5), норвогонин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозид (8), изоскутеллареин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозид (9), гиполаетин (18), скутеллареин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозид (19), ва гиполаетин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозид (20) флавоноидлари ажратиб олинди. *Scutellaria* L. туркуми ўсимликларидан флавоноид (20) биринчи мартаба аниқланди.

ЮССХ усули ёрдамида гувоҳ моддалар иштирокида ўрганилаётган флавоноидлари йиғиндиси таркибида ороксиллин (1), норвогонин (3), скутеллареин (6), хризин (13) ва вогонин (14) ҳам мавжудлиги аниқланди.

Фармакологик тадқиқотлар натижасида гиполаетин гликозиди яллиғланишга қарши, антиоксидант ва яраларни битирувчи ҳоссаларга эга эканлигини кўрсатди.

Флавоноидлар суммасини олиниш усуллари. Фармакологик тадқиқотлар натижасида *S. comosa* ер устки қисмидан ажратиб олинган флавоноидлар СФСC адаптоген ва гипоксияга қарши фаоллик намоён қилиши аниқланди. Шу асосда ўсимлик хом ашёсидан СФСC (“Адаптен” дори воситаси субстанцияси) олиш усули ишлаб чиқилди. Бу усул майдаланган, қурук ўсимлик хом ашёсини экстракция қилиш, экстрактларни буғлатиш, тозалаш ва керакли маҳсулотни ажратиб олишдан иборат. Маҳсулот сариқ тусдаги кукунсимон кристаллардан иборат бўлиб, ўзида норвогонин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозидга нисбатан ҳисоблаганда 57,4% флавоноидлар йиғиндисини сақлайди. Флавоноидлар йиғиндиси ЮССХ ёрдамида аниқланди. «Адаптен» дори воситаси субстанцияси таркибида норвогонин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозид, изоскутеллареин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозид ва гиполаетин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозидлар мавжуд.

«Адаптоген таъсирга эга восита олиш усули» бўйича патент олинди.

Scutellaria intermedia ер устки ва илдиз қисми флавоноидлари

S. intermedia флавоноидлари илгари тадқиқ қилинмаган бўлиб, ўсимлик ер устки қисми спиртли экстрактивнинг этилацетатли фракциясини турли сорбентлар иштирокида КХ қилиш орқали ороксиллин А (1), апигенин (2), хризин (13), -7-*O*-метилнорвогонин (21), 5,7,2'-тригидроксифлаван (22), 2(S)-5,7,2'-тригидроксифлаванон (23), байкалеин (24), скутевулин (25) флавоноидлари ажратиб олинди.

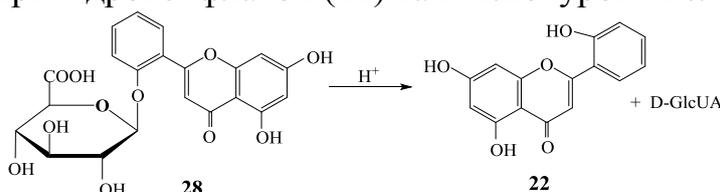
Спиртли экстрактивнинг *n*-бутанолли фракциясидан вогонин-7-*O*-β-*D*-глюкуронид (17), хризин-7-*O*-β-*D*-глюкуронид (26), байкалеин-7-*O*-β-*D*-глюкуропиранозид (28), 5,7,2'-тригидроксифлаван-2'-*O*-β-*D*-глюкуронопиранозид (28) и скутевулин-2'-*O*-β-*D*-глюкуронопиранозид (29) флавоноидлари ажратиб олинди.

S. intermedia, ўсимлигининг илдиз қисми 80% спиртли экстрактивнинг этилацетат ҳамда *n*-бутанолли фракцияларидан гиспидулин (5), лютеолин (4), вогонин (14), 5,6-дигидрокси-7-метоксифлаван (30), 7-*O*-метилнорвогонин (21), пиностробин (31), дигидрогиспидулин (32), 5,6,7,4'-дигидроскутеллареин (33), вогонин-7-*O*-β-*D*-этилглюкуронид (34), байкалеин-7-*O*-β-*D*-этилглюкуронид (35) флавоноидлари биринчи мартаба ажратиб олинди.

5,7,2'-тригидроксифлаван-2'-*O*-β-*D*-глюкуронопиранозид (28) янги флавоноиди тузилиши тахлили. Флавоноид (28) C₂₁H₁₈O₁₁ УБ-спектрада (λ_{max} 254, 260, 268, 326 нм) флаван ҳосилаларига хос ютилиш максимумлари кузатилди. AsONa ва AlCl₃ иштирокида олинган спектрларни ўрганиш орқали флаван ядросининг 5 ва 7-ҳолатларида эркин фенол гидроксил гуруҳлари мавжудлиги аниқланди. (28) нинг ИҚ спектрида флавоноидларнинг гидроксил, карбонил гуруҳлари- COOH, γ-пирон ҳамда ароматик C=C боғнинг ютилиш соҳаларига хос чизиқлар пайдо бўлди.

флавоноид ДМСО-*d*₆ эритувчисида олинган ¹H-ЯМР спектрида 5,7,2'-уч алмашинган флаван ядросига, 5-ОН хелат гидроксил гуруҳига (12.84 м.у.), аномер протонга (δ 5.12 м.у., 1H, д, 7.4 Гц) ва бошқа қанд қисми қолдиқлари протонларига хос сигналлар кузатилди.

ЮОХ да олинган натижалар ҳамда ИҚ, ¹H ва ¹³C ЯМР-спектрлари маълумотлари флавоноиднинг гликозид табиатга эга эканлигини, шунингдек, ИҚ спектрада 1742 см⁻¹ соҳада карбонил гуруҳи ютилиш максимумларининг мавжудлиги углевод қисми урон кислота қолдиғи билан ифодаланишини кўрсатади. Ҳақиқатан ҳам, кислотали шароитда гидролиз натижасида (28) моддадан 5,7,2'-тригидроксифлаван (22) ва *D*-глюкурон кислота ҳосил бўлди:

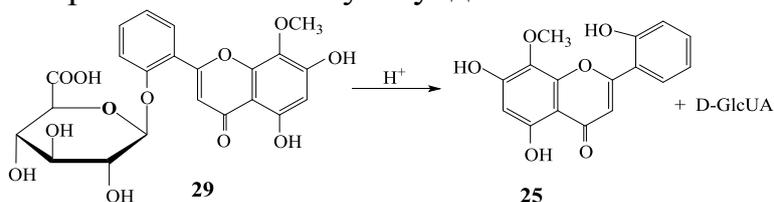


2-Схема. 5,7,2'-Тригидроксифлаван 2'-*O*-β-*D*-глюкуронопиранозид (28) нинг кислотали гидролизи

^{13}C ЯМР спектрда (28) модданинг *D*-глюкурон кислотаси углерод атомлари сигналлари 99.2 (C-1''), 72.8 (C-2''), 75.4 (C-3''), 71.3 (C-4''), 75.7 (C-5''), 170.1 (C-6'') м.у. да кузатилди. (28) ва 5,7,2'-тригидроксифлавоонларнинг ^{13}C ЯМР спектрларини қиёсий ўрганиш ҳамда юқоридаги УБ-спектрал маълумотлар асосида углевод қолдиғининг флавоноидга бирикиш ҳолати аниқланди. Олинган спектрал ва кимёвий ўзгаришлар натижаларига кўра (28) модда 5,7,2'-тригидроксифлавоон 2'-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозид бўлиб, у адабиётларда аввал келтирилмаган ҳамда 5,7,2'-тригидроксифлавооннинг гликозиди эканлиги исботланди. 5,7,2'-тригидроксифлавоон гликозидлари кўпинча *Scutellaria* туркуми ўсимликларида учрайди, масалан, *S. amabilis* ўсимлигидан 2'-*O*-глюкопираноза, *S. ramosissima* туридан эса 5,7,2'-тригидроксифлавоон 7-*O*-глюкопиранозид ажратиб олинган.

Скутевулин 2'-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозид (29) янги флавоноидининг тузилиши таҳлили. У $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$ сарғиш аморф модда. Модданинг ИҚ-спектрида гидроксил, иккита карбонил гуруҳлари ҳамда ароматик $\text{C}=\text{C}$ боғларига хос ютилиш чизиғини намоён қилади. УБ- спектри ҳам (λ_{max} 223, 275, 316, 345 нм) флавоон ҳосилаларига хос бўлиб, унга CH_3COONa ва AlCl_3 қўшилганда батахром силжиши эса 5 ва 7-ҳолатларда эркин фенол гидроксил гуруҳлари мавжудлигидан далолат беради. Ушбу флавоноиднинг ^1H ЯМР спектрида 5,7,8,2'-тўрт алмашинган флавоонларга хос ядро, метоксил гуруҳи, 5 ва 7-ҳолатларда фенол гидроксил гуруҳи, аномер протон ва углевод қисмининг бошқа протонларига хос сигналлар мавжуд.

^{13}C ЯМР спектрда углерод атомининг 99.1 (C-6, C-1''), 72.6 (C-2''), 75.3 (C-3''), 71.3 (C-4''), 75.4 (C-5''), 170.3 (C-6'') соҳалардаги сигналлари (29) флавоноид таркибида β -*D*-глюкуронопиранозил қолдиғи тутганлигини англатади. (29) флавоноидни кислотали гидролизи натижасида скутевулин (25) ва *D*-глюкурон кислоталари ҳосил бўлиши орқали ҳам ўз тасдиғини топди. Скутевулин (25) ва флавоонгликозид (29) ^{13}C ЯМР спектрларини қиёсий ўрганиш натижасида глюкурон кислота қолдиғи фенол гидроксилга 2'-ҳолат бўйича бирикканлиги маълум бўлди:



3-Схема. Скутевулин 2'-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозид (29) нинг кислотали гидролизи

Шундай қилиб, (29) бирикма скутевулиннинг янги табиий гликозиди бўлиб, скутевулин-2'-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозид (29) тузилишига эга.

Скутевулин ва унинг гликозидлари *Scutellaria* туркуми ўсимликларида жуда кенг тарқалган. Скутевулиннинг 7-*O*- ва 2'-*O*-глюкопиранозидлари аввал *S. amabilis*, скутевулин 7-*O*-глюкуронопиранозид эса *Scutellaria* туркумининг 3 та турида борлиги аниқланган.

Scutellaria haematochlora ўсимлиги ер устки қисми флавоноидлари

S. haematochlora ўсимлиги ер устки қисми гуллаш даврида Фарғона вилоятининг Шохимардон кишлоғи атрофидан йиғиб олинган. Ушбу тур ўсимлигининг флавоноидлари илгари ўрганилмаган.

Ўсимлик ер устки қисми этанолли экстрактдан ажратиб олинган этилацетатли фракцияни силикагелли колонкада CHCl_3 -MeOH градиент системасида хроматография қилиб, (\pm)-5,2'-дигидрокси-6,7,6'-триметоксифлаванон (11) ривулярин (36) 5,2',6'-тригидрокси-6,7,8-триметоксифлаванон (37) диосметин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (38) ва норвогонозид (39) флавоноидлари ажратиб олинди.

Scutellaria immaculata ўсимлиги ер устки ва илдиз қисми флавоноидлари

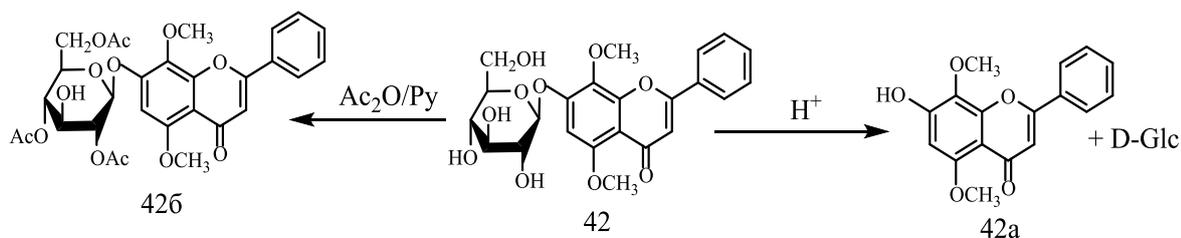
S. immaculata Nevski. ўсимлиги ер устки қисми спиртли экстрактининг этилацетатли фракциясини силикагелли колонкада CHCl_3 -MeOH эритувчилар градиент системасида хроматография қилиниб ороксилозид (16) ва хризин-7-*O*- β -*D*-глюкуронид (26), *n*-бутанолли фракциядан норвогонин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (8), вогонозид (17), skutеллареин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (19), хризин-7-*O*- β -*D*-глюкуронид (26), байкалеин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (40), космосин (41) ҳамда иммакулозид (42) ажратиб олинди.

S. immaculata ўсимлиги илдизининг 90%- ли этанолдаги экстрактининг этилацетатли фракциясидан апигенин (2), skutеллареин (6), хризин (13), изосkutеллареин (43), (-)-5,2'-дигидрокси-6,7,8,6'-тетраметоксифлаванон (12), (\pm)-5,2'- дигидрокси-6,7,6'-триметоксифлаванон (11) вогонин (14), ва вогонин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (44) соф ҳолда ажратиб олинди.

S. immaculata ўсимлиги ер устки қисмдан 8 та ва илдиз қисмидан 8 флавоноидлар биринчи мартаба ажратиб олинди.

Иммакулозид (42) янги флавоноиди таҳлили. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$ таркибли бу модданинг суюқланиш ҳарорати 197-199 °С. УБ-спектр сигналлари флаванон ҳосилаларига хос (λ_{max} 270, 331 нм; + CH_3COONa 271, 332 нм).

Флавоноид (42) нинг ДМСО - d_6 , да олинган ^1H ЯМР спектрида иккита метоксил гуруҳи протонларининг сигналлари аниқланди (3.85, 3.92 м.у. ҳар бири 3H, с, 2 та - OCH_3), H-3 (6.81 м.у. 1H, с), H-6 (6.72 м.у. 1H, с, H-6), *B* халқада алмашиниш кузатилмаган (7.52-7.74 м.у., 3H, м, H-3', H-4', H-5'; 7.92-8.15 м.у. 2H, м., H-2', H-6'), аномер протонларга хос (5.44 м.у., 1H, д, $J=6,5$ Гц, H-1") углевод қолдиғининг бошқа протонлари (3.38-4.00 м.у.). ИҚ ва ^1H ЯМР спектр маълумотлари флавоноиднинг *O*-гликозидлар табиатига мос эканлиги, моддани 5% хлорид кислотасида метанол сув эритмаси ёрдамида гидролиз қилинганда 7-гидрокси-5,8-диметоксифлаванон (42a) олинди, $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$ таркибли бу модда суюқ.ҳар 259-262°C га, M^+298 га тенг ва *D*-глюкоза ҳосил бўлди (4-схема). Бу гликозиднинг агликони 7-гидрокси-5,8-диметоксифлаванон *S. luzonica* Rolfe ўсимлиги илдизидан ажратиб олингани адабиётлардан маълум.



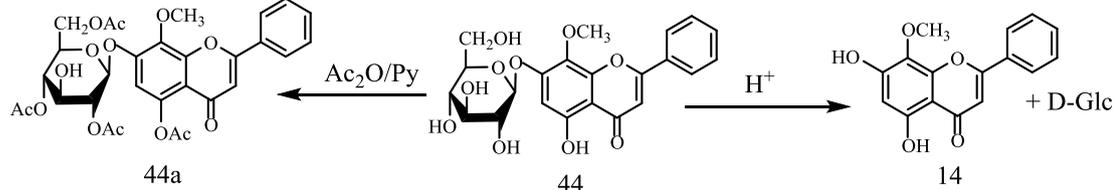
4-Схема. Иммакулозиднинг (42) кимёвий ўзгаришлари

Бирикма (42) сирка ангидриднинг пиридиндаги эритмаси ёрдамида ацилланганда $C_{31}H_{32}O_{14}$ таркибли тетраацетил ҳосилалари (42б) бирикма ҳосил бўлди ва бирикмани масс-спектр m/z 628 молекуляр ионнинг чўққиси билан бирга m/z 331, 271, 169, 109 бўлган характерли тетра-*O*-ацетилгексапираноза қолдиғига хос бўлган ионлар чўққилари аниқланди. Олинган натижалар бирикма монозид эканлигини кўрсатди.

1H ЯМР спектридаги аномер протоннинг сигнали дублет КССВ $J=6.5$ Гц эканлиги флавоглизид (42) да агликон билан гликозид қолдиғи *O*- β -гликозид боғ орқали боғланганлигини кўрсатади.

Юқоридаги маълумотлар асосида флавоглизид (42) тузилиши 5,8-диметокси-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозилфлавоон янги табиий бирикма эканлиги аниқланди, унга иммакулозид деб ном берилди.

Вогонин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (44) янги флавоноиди тузилиши таҳлили. $C_{22}H_{22}O_{10}$ таркибли бу модданинг суюқланиш ҳарорати 147-149°C га тенг бўлиб,, *S. immaculata* ўсимлиги илдиз қисмининг спиртли экстрактини этилацетатли фракциясидан ажратиб олинган. УБ спектри (λ_{max} 276, 340 нм) флавоон ҳосилаларига хосдир. (44) бирикма 1H ЯМР спектрида протонларнинг қуйидаги сигналлари мавжуд Н-3 (7.05 м. у., 1Н, с), Н-6 (7.12 м.у., 1Н, с), *B* халқанинг бешта ҳолатдаги протон сигналининг кузатилиши алмашинмаган ҳолатни ифодалайди 7.57 (3Н, м, Н-3', Н-4', Н-5') ва 8.02 м.у. (2Н, м, Н-2', Н-6'), хелат гидроксил гуруҳига хос 5-ОН 12.83 м.у. (1Н, к. с) сигнали ҳам аниқланди, шу билан бирга қанд қисмини қолдиғи *D*-глюкоза бирикиш ҳолатини ифодаловчи аномер протонларига (5.30 м.у., 1Н, д, $J=7.0$ Гц, Н-1") ва қолган протонларига мос сигналлари (4.00-4.50 м.д., м) кузатилди. Юқоридаги маълумотлар бирикманинг гликозид табиатига эга эканлигидан далолат беради.



5-Схема. Вогонин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозиднинг(44) кимёвий ўзгаришлари

Гликозиднинг кислотали гидролизи натижасида агликон таркиби $C_{16}H_{12}O_5$, M^+ 284 массали, суюқланиш ҳарорати 200-202 °C бўлган вогонин (14) ҳосил бўлди ва стандарт намунаси билан тўғридан-тўғри таққослаш

натижаларига кўра тасдиқланди (5-схема). Гидролизатда *D*-глюкоза борлиги кузатилди.

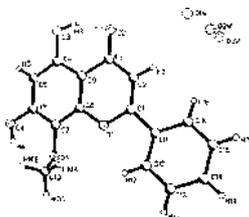
Бирикмани сирка ангидридининг пиридиндаги эритмаси ёрдамида ациллаб пентаацетил ҳосила (**44a**) олинди (5-схема), масс спектрида m/z 656 бўлган молекуляр ионнинг чўққиси билан бирга m/z 331, 271, 169 ва 109 бўлган тетраацетил гексоза қолдиғининг фрагмент ионларининг зич чўққилари мавжуд. Гексозанинг фураноза шаклига хос бўлган m/z 245 ионнинг чўққиси кузатилмади, бу қанд қолдиғининг пираноза шаклида эканлигини кўрсатади. Шунга кўра, (**44**) бирикма моноглюкозиддир.

Кўриб чиқиладиган гликозид (**44**) молекуласида агликонга углевод қолдиғининг бирикиш жойи натрий ацетат иштирокида олинган УБ спектрини, агликон-вогонин (**14**) спектри билан қиёсий ўрганиш натижасида аниқланган. (**44**) бирикманинг спектрида агликон (**14**) спектридан фарқли равишда натрий ацетат иштирокида II-чизиқнинг батохром силжиш кузатилмади. УБ маълумотлари ҳамда ^1H ЯМР спектрада 5-ОН хелат гидроксил гуруҳига тегишли протон сигналининг 12.75 м.у. кенгайган шаклда кузатилиши углевод қолдиғи (**44**) молекуласидаги 7-ОН гуруҳига боғланганлигидан далолат беради.

Гликозид нинг ^1H ЯМР спектрида аномер протонларнинг 5.30 м.у да КССВ $J=7.0$ Гц га тенг бўлган дублет кўринишида намоён бўлиши, C1-моносахарид циклининг конформацияси, *D*-глюкоза гликозид марказининг β -конфигурацияга эга эканини кўрсатади. Шундай қилиб, гликозид (**44**) нинг тузилиши: 5-гидрокси-8-метокси-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозилфлавонон эканлиги аниқланди.

Вогонин (**14**) кристалларини ўрганиш мақсадида рентгент структуравий таҳлил ўтказилди. Таҳлил натижасида вогонин - сув (1: 1.37) стехиометрик нисбатида бўлган кристаллогидратнинг янги шакли аниқланди (1-расм).

Адабиётларда келтирилишича вогонин (**14**) моногидрат кристалларида сув молекуласи ўзаро вогонин молекуласи билан водород боғлари орқали боғланиб, чексиз фазовий тўр ҳосил қилади. Биз томонимиздан олинган вогонин (**14**) намуналари кристалларида сув молекулалари жойлаштирилиши мумкин бўлган кенг каналлар мавжуд. РТТ натижалари Кембриж кристаллар тузилиши маълумотлар банкига CCDC1521113 депозит рақами билан киритилди.



1-Расм. Вогонин (14) кристаллининг фазовий тузилиши

Адабиётларда келтирилган вогонин моногидрати кристалларида сув молекулалари ўзаро ва вогонин молекулалари билан водород боғлари орқали боғланиб, чексиз фазовий панжараларни ҳосил қилади. Тадқиқотларимиз натижасида олинган вогонин намунасининг кристалларида кенг каналлар мавжуд бўлиб, уларда сув молекулалари жойлашган. РТТ натижалари

Кембриж кристаллар тузилиш маълумотлар банкида CC DC 1521113 депозит рақами остида сақланди.

Scutellaria nepetoides ўсимлиги ер устки ва илдиз қисми флавоноидлари

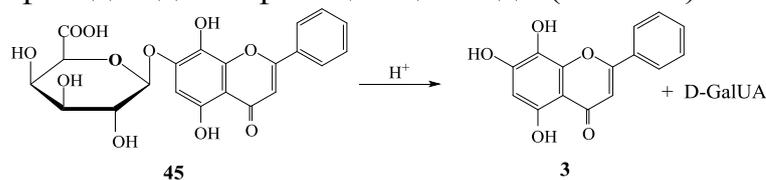
S. nepetoides ўсимлигининг ер устки қисми 80% ли спиртли экстрактининг хлороформли фракциясидан 5-гидрокси-3,6,7,8-тетраметоксифлавон (**47**), этилацетатли фракциясидан- ороксилин А (**1**), апигенин (**2**), вогонин (**14**), *n*-бутанолли фракциясидан эса байкалин (**27**) ва непетозид А (**45**) ва апигенин-7-*O*-β-*D*-глюкуронид (**46**) ажратиб олинди. Ушбу ўсимликнинг илдиз қисмидан skutелларин (**10**), норвогонозид (**39**), непетозид А (**45**) ва апигенин-7-*O*-β-*D*-глюкуронид (**46**) ажратиб олинди.

Непетозид А (**45**) янги флавоноиднинг тузилиши таҳлили. Модда C₂₁H₁₈O₁₁ таркибли бўлиб, суюқланиш ҳарорати 204-206° С, УБ спектри [λ_{max} (этанол) 277, 314 нм] флаворин хосилаларига хос. (**45**) модданинг ИҚ спектрида гидроксил гуруҳларига (3358 см⁻¹), С=О карбоксил гуруҳ (1729 см⁻¹), С=О γ-пирона (1664 см⁻¹), ароматик С=С-боғлар (1612, 1575, 1492, см⁻¹) ва С-О гликозид боғларга (1070, 1038 см⁻¹) хос бўлган ютилиш чизиқлари аниқланди.

Непетозид А (**45**) нинг ¹Н ЯМР спектрида 5,7,8-учта алмашинган флаворин ядросига хос бўлган: Н-6(6.77 м.у., 1Н, с), Н-3 (6.85 м.у., 1Н, с), Н-3',4',5' (7.39 м.у., 3Н, м) ва Н-2',6', (7.70 м.у., 2-Н, м) сигналлар кузатилди. Спектрда шунингдек, моносахарид қолдиғининг Н-1'' аномер протонига (5.95 м.у., 1Н, д, J=7.0 Гц) ҳамда 5-ОН хелат гидроксил гуруҳи протонига (12.85 м.у., 1Н, кенг.с) мос келувчи сигналлар намоён бўлди.

ИҚ ва ¹Н ЯМР спектр маълумотлари (**45**) модда монозид эканлигидан далолат берди.

Непетозид А нинг кислотали гидролизи натижасида таркиби C₁₅H₁₀O₅, M⁺270, суюқланиш ҳарорати 250-252° С бўлган агликон олинди ва у норвогонин (**3**) сифатида идентификация қилинди (6-схема).



6-Схема. Непетозид А (**45**) кислотали гидролизи

ҚХ ва ЮҚХ усулларида гидролизат таркиби гувоҳ моддалар билан таққосланганда *D*-галактурон кислотаси борлиги аниқланди. Непетозид А (**45**) ва унинг агликони норвогонин (**3**) *n*-бензохинон эритмаси билан госсипетин сифат реакциясида ижобий натижа беради, бу эса ушбу бирикмаларнинг С-5 ва С-8 ҳолатларда эркин гидроксил гуруҳлари мавжудлигидан далолат беради.

Моддаларни натрий ацетат иштирокида олинган УБ-спектрларини қиёсий ўрганиш натижасида (**45**) модда молекуласида углевод қолдиғининг

агликонга бирикиш ўрнини аниқланди. Гликозид спектридан фаркли равишда, натрий ацетатат иштирокида олинган агликон спектрида ютилиш чизиқларини қисқа тўлқин узунлиги томон 8 нм батахром силжиши кузатилди. Бу гликозиддаги С-7 да жойлашган гидроксил гуруҳнинг гликозидланганлигини билдиради. Непетозид А нинг ^1H ЯМР -спектрида 5-ОН хелат гидроксил гуруҳига мос сигналнинг мавжудлиги ва госсипетинга ижобий реакцияси бу маълумотни яна бир бор тасдиқлайди.

Модданинг (45) ^1H ЯМР спектрида аномер протон сигнали 5.95 м.у. соҳада КССВ $J=7.0$ Гц дублет шаклида намоён бўлиб, бу моносахарид халқасининг С-1 конформациясини ва мос равишда, *D*-галактурон кислота гликозид марказининг β -конфигурацияга эга эканлигини билдиради.

Шундай қилиб, непетозид А 5,8-дигидрокси-7-*O*- β -*D*-галактуронидопиранозил (норвогонин-7-*O*- β -*D*-галактуронидопиранозид) (45) тузилишга эга.

5-гидрокси-3,6,7,8-тетраметоксифлавоон (47) кристалларининг рентген-тузилиш таҳлили ўтказилди, натижалар 2-расмда келтирилган.



2-Расм. 5-Гидрокси-3,6,7,8-тетраметоксифлавооннинг(47) молекуляр ва кристалл тузилиши

Флавоон молекуласи деярли ясси бўлиб, бензопиран-4-он гуруҳи текисликлари ва бириккан фенил халқаси 6,4 (4°) гача икки томонлама бурчакка эга. С-5 ҳолатда жойлашган гидроксил гуруҳ карбонил гуруҳ билан кучли ички молекуляр водород боғ ҳосил қилади, натижада 6 аъзоли водород боғли халқа ҳосил бўлади. Кристалл тузилиши триклин (P1) симметрияга эга. Кристаллда молекулалар $\text{C-H}\cdots\text{O}$ водород боғлари билан *ab* текисликка параллел икки ўлчовли тармоқда боғланган. Хиршфелд юза анализи шунини кўрсатадики, кристаллик тузилишни қадоклашда энг муҳим ҳисса $\text{H}\cdots\text{H}$ (53,9%) ва $\text{H}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{H}$ (20,9%) ўзаро таъсирдан келиб чиқади.

***Scutellaria ocellata* ўсимлиги ер устки қисми флавоноидлари**

S. ocellata ўсимлигининг флавоноидлари илгари ўрганилмаган. Ушбу ўсимликнинг гуллаш даврида йиғиб олинган ер устки қисмидан ороксилин А (1), апигенин (2), вогонин (14), вогонозид (17), 7-*O*-метилнорвогонин (21) байкалин (27), 7-*O*-метилвогонин (48), 3,7,4'-тригидроксифлавоон (49) ва цинарозид (50) ажратиб олинди. Юқорида кўрсатилган флавоноидлар мазкур ўсимликдан биринчи мартаба ажратиб олинди.

Scutellaria adenostegia va *Scutellaria comosa* ўсимлиги эфир мойлари ва экстрактларининг таркибини ўрганиш

Адабиётларда *Scutellaria* туркумига мансуб бир қатор ўсимликларнинг эфир мойлари бўйича маълумотлар мавжуд, аммо *S. adenostegia* ва *S. comosa* турларидаги эфир мойлари ўрганилмаган. Биологик фаол бирикмаларни излаш мақсадида юқоридаги икки тур ўсимликнинг ер устки қисмининг эфир мойлари таркибини ўрганилди. Ўсимликнинг гуллаш даврида йиғиб олиниб, қуритиб майдаланган ер устки қисмидан эфир мойини ажратиб олиш 3 соат давомида атмосфера босими остида сув буғи билан ҳайдаш усули орқали амалга оширилди. Таркиби хромато-масс-спектрометрия усули ёрдамида аниқланди.

S. adenostegia ўсимлиги эфир мойи таркибида жами 33 та бирикма идентификация қилинди, улар умумий мой миқдорининг 94,4% ни ташкил қилади. Эфир мойи таркибида кўп миқдорда альдегидлар ва кетонлар (35,2%), феноллар (16,0%), спиртлар (12,4%), сесквитерпен углеводородлари (12,3%) ва оксидланган сесквитерпенлар (11,0%) мавжудлиги аниқланди. Эфир мойининг асосий таркибий қисмлари ацетофенон (22,2%), эвгенол (12,3%), (*E*)- β -кариофилен (7,0%), фурфурол (3,3%), гексагидрофарнезил ацетон (3,0 фитол (2,8%), γ -химачален (2,7%), бензил спирти ва 2,3-дигидробензофуран (2,1%) дан иборат. Фенолларнинг умумий миқдори 13,3% ни ташкил қилиб, шундан 11,8% эвгенол хиссасига тўғри келади. *S. adenostegia* эфир мойида оз миқдордаги оксидланган монотерпен (3,0%) мавжудлиги аниқланди.

S. comosa турининг эфир мойи таркибини асосан спиртлар (26,1%), альдегид ва кетонлар (19,2%), сесквитерпен углеводородлар (17,9%), оксидланган монотерпенлар (17,4%) ташкил қилади. Оксидланган сесквитерпенларнинг миқдори 10,9% бўлиб, эфир мойлари таркибида монотерпен углеводородлар идентификация қилинмади. *S. comosa* эфир мойи таркиби ҳаммаси бўлиб 49 та компонент билан тавсифланади, бу умумий мой миқдорининг 96,0% ни ташкил қилади. Асосий компонентлар сифатида (*E*)- β -кариофиллен (12,5%), линаллол (11,1%), ацетофенон (10,4%), фитол (11,4%), кариофиллен оксиди (6,6%), 1-гексанол (5,3%), (*E*)-2-гексеналь (5,1%), 1-октен-3-ол (3,9%), γ -химачален (2,4%), гексагидрофарнезил ацетон (2,1%) ва (*Z*)-3-гексен-1-ол (2,0%) кузатилди.

Шунингдек, *S. comosa* ўсимлиги ер устки қисми ва илдизининг гексанли ва хлороформли экстрактлари таркибидаги қутбсиз табиий компонентлар таркиби ҳам тадқиқ қилинди. Ер устки қисм ва илдизнинг гексанли экстракт таркибида углеводородлар, карбон кислота эфирлари ва фитостеринлар доминант компонентлар ҳисобланса, ер устки қисмида кўп миқдорда стигмаста-3,5-диен-7-он (18,25%) ҳам мавжуд. Илдиз қисмдан ажратиб олинган хлороформли экстрактда (*Z*)-14-метил-8-гексадеценаль (44,85%), 1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-этанон (ацетованиллон) (11,49%), 7-метоксикумарин (5,65%) каби бирикмалар етакчилик қилиши аниқланди.

Илдизидан ажратиб олинган хлороформли экстрактининг асосий компоненти (Z)-14-метил-8-гексадецсенал (тригодермаль, 44,85%) *Trogoderma* туридаги кўнғизларнинг жинсий феромонларида топилган. Ҳашаротларни жалб қилиш ва репродуктив хатти-харакатларини тартибга солишда айнан трогодермал катта рол ўйнайди, деб ҳисобланади.

Диссертациянинг “**Ажратиб олинган флавоноидларнинг биологик фаоллиги**” деб номланган тўртинчи боби ажратиб олинган флавоноидларнинг биологик таъсирини ўрганишга бағишланган. *S. comosa* ер устки қисмидан ажратиб олинган флавоноидлар йиғиндиси, шунингдек, индивидуал флавоноидларнинг фармакологик хусусиятлари ЎЗР ФА Ўсимлик модалари кимёси институти фармакология ва токсикология бўлимида, тиббиёт фанлари доктори, профессор В.Н. Сыров ва биология фанлари бўйича фалсафа доктори Ф.Р. Эгамова лар томонидан ўрганилди.

S. comosa флавоноидлари йиғиндиси (СФС) ҳайвон организмига киритилганда (18-20 г массали сичқонлар) захарлилик хусусиятини намоён қилмади. Флавоноидлар йиғиндиси оғиз орқали юборилганда LD₅₀ 5000 мг/кг эканлиги аниқланди.

СФС ҳайвонларда оғир стрессни келтириб чиқарувчи турли хил ҳолатларда организмнинг мослашувчанлик қобилиятини оширишнинг самарали воситаси сифатида кизиқиш уйғотди. Адаптогенларнинг ўзига хос хусусияти уларнинг ўткир стресс жараёнининг кечишига кўрсатадиган таъсиридир. Тажрибаларда назорат ҳайвонларда 18 соатлик стресс тўхтатилгандан сўнг сигнал реакцияларнинг характерли тасвири, яъни тимус ва талоқнинг инволюцияси, буйрак усти безининг гипертрофияси кузатилди. Флавоноидлар йиғиндисини бир марталик 50 мг/кг дозада юбориш буйрак усти бези гипертрофиясини олдини олиб, тимус ва талоқ массасини меъёрлаштирувчи таъсир кўрсатди. Стрессга дучор бўлган сичқонларда буйрак усти безлари массаси назорат ҳайвонларига нисбатан 28,6% га кўпайган ва тимус ва талоқ массаси 43.8 ва 31.9% га камайган бўлса, флавоноидларнинг маълум миқдорини қабул қилган сичқонларда буйрак усти безлари массаси деярли ўзгаришсиз қолди, тимус ва талоқ массаси назоратга нисбатан 46.6 ва 26.4% га юқори. Таққослаш учун оладиган бўлса, элеутерококк экстракти (маълум адаптоген агент) анча заифроқ таъсир қилди. Бундан ташқари, ўтказилган тажрибаларда СФС билан сичқонларда мажбурий сузиш давомийлигига таъсири бўйича ижобий натижаларга эришилди.

Шундай қилиб, агар назорат остида сичқонлар 30.3 ± 1.9 дақиқа сузган бўлса, ҳайвонлар сузишни бошлашдан олдин СФС ни киритиш унинг давомийлигини 34.3% га оширди (сичқонлар 40.7 ± 1.5 минут сузди). Таққослаш учун олинган элеутерококк экстракти сичқонларнинг сузиш вақтини атиги 19.8% га оширди (36.3 ± 0.91 мин.). Шунини таъкидлаш керакки, биринчи ҳолатда бўлгани каби, элеутерококк экстрактининг таъсири СФС таъсиридан сезиларли даражада паст бўлган (2-жадвал). СФС нинг сезиларли адаптоген таъсирини тасдиқловчи маълумотлар уларнинг тўқима гипоксия моделига таъсирини ўрганиш орқали олинган.

**Флавоноидлар йиғиндиси ва элеутерококк экстрактининг
сичқонларнинг сузиш давомийлигига таъсири (M ± m, n = 10)**

Тажриба шароити	Миқдор	Сузиш вақти, дак	Самара, % да
Назорат	-	30.3±1.9	
СФС	50 мг/кг	40.7±1.5*	34.3
Элеутерококк экстракти	0.2 мл/20г	36.3±0.91 ^{*,1}	19.8

Изох * - Соғлом ҳайвонларга нисбатан ишонччилик, ¹– иккита тажриба гуруҳлари ўртасида ишонччилик даражаси (p<0.05)

Натрий нитропруссиднинг 25 мг/кг дозадаги қорин бўшлиғи орқали юборишдан аввал 50 мг/кг дозада бир марталик таъсир эттирилган СФС сичқонларнинг яшаш даврини бирмунча узайтирди. Самара 54% ни ташкил этди. СФС адаптоген восита ҳисобланувчи элеутрококк экстракти билан ўхшаш таъсир кўрсатди, фақат танланган референс-препаратга қараганда анча аниқ ва ишончли таъсирни намоён қилиб, самараси 23,2% ни ташкил этди.

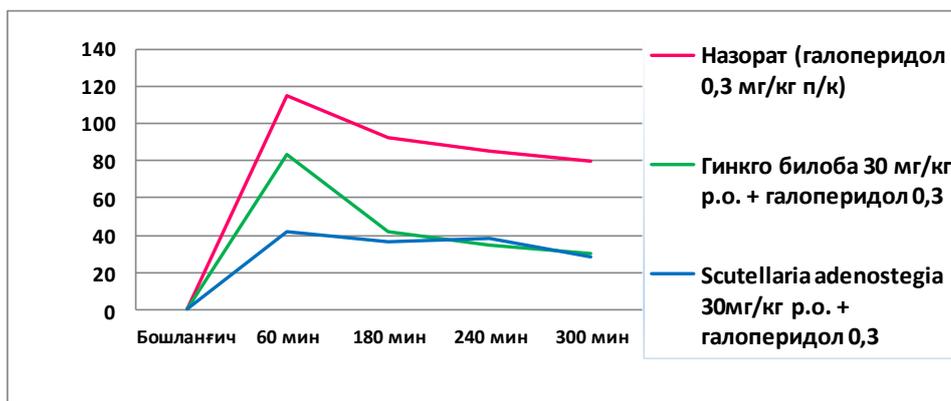
Тажриба натижаларига кўра, кўкамарон ер устки қисмидан олинган флавоноидлар сезиларли адаптоген ва актопротектор фаолликка эга бўлиб, антигипоксик фаоллик намоён қилади. СФС асосида янги самарали дори воситалари яратиш йўлида қизиқиш уйғотади.

S. adenostegia ўсмилигининг ер устки қисмидан олинган флавоноидлар йиғиндиси (СФС) оғриқ қолдирувчи ва яллиғланишга қарши фаолликка эга эканлиги ва тиббий амалиётда нонаркотик аналгетик сифатида ишлатилиши мумкинлиги аниқланди. Ўтказилган тадқиқотлар натижалари биринчи марта СФС да яллиғланишга қарши ва антигипоксик фаолликнинг мавжудлигини кўрсатди. Энг юқори яллиғланишга қарши ва антигипоксик фаоллик 100.0 ва 200.0 мг/кг дозаларда намоён бўлиши аниқланди.

Изоскутеллареин 7-О-глюкопиранозид, гиполаетин 7-О-глюкопиранозид, шунингдек 5,7,2'-тригидроксифлаван 2'-О-глюкуронопиранозид ҳамда 5,7,2'-тригидрокси-8-метоксифлаван 2'-О-глюкуронопиранозидларнинг яллиғланишга қарши фаоллиги, компьютер ёрдамида QSAR усулидан фойдаланиш орқали моделлаштириб башорат қилинди. Адаптеннинг адаптоген ва антиоксидант таъсири препарат таркибига кирувчи флаван гликозидлари молекулаларида 5,8-дигидрокси гуруҳлари мавжудлиги билан боғлиқлиги кўрсатиб берилди.

S. adenostegia ўсимлиги ер устки қисми сувли экстрактининг оқ сичқонлар ҳаракат фаоллигига таъсири 3 ва 10 мг/кг дозаларда 8 кун оғиз орқали юбориш натижасида ўрганилди. Тажрибаларда ҳаракат фаоллиги кумуляция ёки дори воситасига ўрганиб қолиш каби белгиларсиз 15 дан 40% гача кучайгани кузатилди. 10 мг/кг дозада кўкамарон экстракти сичқонларда галопреридол билан чақирилган каталепсия давомийлигини қисқартириши, яъни дофамин-стимулловчи таъсирга эгаллиги маълум бўлди (3-расм). Кўкамарон ва Гинкго билоба экстрактларини ҳаракат фаоллигига ва Д-рецепторларга таъсири қиёсий ўрганилди. Аниқланишича, ҳар икки дори

воситаси ҳаракат фаоллигини кучайтирувчи таъсирга эга бўлиб, галоперидол каталепсияни камайтирган. *S. adenostegia* экстракти Гинкго билобага қараганда 1.5-2 баробар кучлироқ таъсир кўрсатган.



3-Расм. Кўкамарон ва Гинкго билоба экстрактларининг галоперидол каталепсиясига таъсири

Диссертациянинг «*Scutellaria* L. туркуми ўсимликларидан флавоноидлар, эфир мойлари, экстрактларини ажратиб олиш усуллари» деб номланган бешинчи бобида ўсимлик объектларидан индивидуал ҳолда фенол ва терпеноид бирикмаларни ажратиб олиш усуллари (КХ, гел-филтрация), физик-кимёвий хоссалари ва спектрал (УБ, ИК, ^1H ва ^{13}C ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, РТТ) маълумотлар келтирилган. Тузилиши ва конфигурацияси исботланган янги бирикмалар учун босқичли ва тўлиқ кислотали гидролиз, ишқорий ва ферментатив гидролиз, шунингдек метиллаш реакцияларини ўтказиш шароитлари келтирилган. Реакция маҳсулотларини аниқлаш ва таҳлил қилиш учун КХ, ҚХ ва ЮҚХ усуллари, уларда қўлланилган эритувчилар системаси тўғрисида батафсил маълумотлар берилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Дунё флорасининг *Scutellaria* L. туркуми флавоноидларининг ўрганилганлик даражаси ва хемотаксономик хилма-хиллиги ҳақидаги маълумотлар илмий-ўлчовларда таҳлил қилинган ва ушбу туркумга мансуб 80 дан ортиқ ўсимликларнинг флавоноидлар таркиби, 420 дан ортиқ флавоноидларнинг тарқалиши, кимёвий тузилиши ва манбаалари ҳақида маълумотлар тизимлаштирилиб, «*Scutellaria* ўсимлик туркуми флавоноидлари» монографияси чоп қилинган ва тегишли соҳа олимлари кенг фойдаланишлари учун тавсия этилган.

2. Ўзбекистон флорасидаги *Scutellaria* туркум ўсимликларининг, 3 та тури (*S. adenostegia*, *S. comosa*, *S. intermedia*) флавоноидлари ўрганилган улардан 35 та индивидуал ҳолдаги флавоноидлар, жумладан 14 та флавоон, 4 та флаванон, 2 та флавонол, 15 та флавоон гликозидлари ажратилган, *S. intermedia* ўсимлиги кимёвий таркиби илк мартаба ўрганилиб 2 та янги флавоонгликозидлари ажратиб олинган.

3. Кимёвий реакциялар ва спектрал тадқиқот усуллари ёрдамида янги бирикмалар 5,7,2'-тригидроксифлавоон 2'-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозид ва

5,7,2'-тригидрокси-8-метоксифлавон 2'-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозидларининг кимёвий тузилиши исботланган. Изоскутеллареин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид ва гиполаетин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозидларининг урганилган ўсимлик туркумида мавжудлиги биринчи мартаба аниқлаган. *S. adenostegia* ва *S. comosa* ўсимликларидан яллиғланишга қарши ва антиоксидант хусусиятли табиатда кам учровчи 5,8-дигидрооксифлавонлар – норвогонин, изоскутеллареин ва гиполаетиннинг гликозидлари ажратиб олинган.

4. Тадқиқотлар натижасида ажратилган янги флавоноидларнинг тузилиши ва физик-кимёвий хоссалари ҳақидаги маълумотлар «Natural Compounds: Flavonoids. Plant Sources, Structure and Properties» (Springer, США, 2013 г) маълумотнома ва «Dictionary of Flavonoids» (Taylor&Francis Group CRC Press) луғатига махсус рақамлар орқали киритилган.

5. Биринчи мартаба *S. adenostegia*, *S. comosa* ўсимликларидан гидродистилляция усулида олинган эфир мойларининг ҳамда *S. comosa* ўсимлигининг ер устки ва илдиз қисмининг гексанли, хлороформли экстрактларининг таркиби хромато-масс-спектрал усулида таҳлил қилиниб, терпеноидлар, альдегидлар, кетонлар, спиртлар, феноллар, углеводородлар, ёғ кислоталари ҳамда уларнинг эфирларига мансуб 144 та табиий бирикмалар идентификация қилинган.

6. *S. adenostegia* ўсимлиги ер устки қисми флавоноидлар йиғиндиси миқдорини аниқлашнинг спектрофотометрик ҳамда «Адаптен» дори воситаси субстанцияси таркибидаги флавоноидлар миқдорини норвогонин-*O*- β -*D*-глюкопиранозидга нисбатан аниқлашнинг ЮССХ усуллари ишлаб чиқилиб, улар ўсимлик хом ашёси ва доривор восита субстанциясига ВФМ лойиҳаларини ишлаб чиқишда қўллашга тавсия этилади.

7. Фармакологик тадқиқотлар натижасида ажратилган бирикмалар кучли адаптоген, дофамин-стимулловчи, яллиғланишга ва гипоксияга қарши фаолликка эга эканлиги ва тиббиёт амалиётида қўлланилаётган импорт аналогларига нисбатан афзалликлари аниқланган. Адаптеннинг адаптоген ва гипоксияга қарши фаолликлари унинг таркибига кирувчи флавоногликозидлар молекуласида 5,8-дигидрооксигуруҳнинг мавжудлиги билан изоҳланиши мумкинлиги кўрсатиб ўтилган.

8. QSAR усулидан фойдаланган ҳолда компьютер моделлаштириш усулида 7-*O*-глюкопиранозил-5,8-диметоксифлавон, 7-*O*-глюкопиранозид изоскутеллареин, гиполаетин 7-*O*-глюкопиранозиди, 2'-*O*-глюкуронопиранозид 5,7,2'-тригидрооксифлавон ва 5,7,2'-тригидрокси-8-метоксифлавонларнинг яллиғланишга қарши фаолликка эга эканлиги башорат қилинган.

9. *S. comosa* ўсимлиги ер устки қисмидан адаптоген таъсирга эга «Адаптен» дори воситасининг субстанцияси бўлган флавоноидлар йиғиндисини ва *S. adenostegia* ўсимлиги ер устки қисмидан яллиғланишга ва гипоксияга қарши фаолликларга эга бўлган дори воситасини олишнинг лаборатория регламенти ишлаб чиқилган. *S. comosa* ўсимлигининг ер устки қисмидан адаптоген таъсирга эга восита олиш усулига патент олинган (№ IAP 06277).

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

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

КАРИМОВ АБДУРАШИД МУСАХОНОВИЧ

**ФЛАВОНОИДЫ И НЕПОЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РАСТЕНИЙ РОДА
SCUTELLARIA ФЛОРЫ УЗБЕКИСТАНА И ПЕРСПЕКТИВЫ
СОЗДАНИЯ НА ИХ ОСНОВЕ ЭФФЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ**

02.00.10 – Биоорганическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ХИМИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

Ташкент – 2022

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.3.DSc/K88

Докторская диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу (www.uzicps.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Ботиров Эркин Хожиакбарович
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бобоев Бахром Нуриллаевич.
доктор химических наук

Нормахаматов Нодирали Сохобаталиевич
доктор химических наук.

Рахмонбердиева Рано Каримовна.
доктор химических наук.

Ведущая организация:

Институт биоорганической химии АН РУз

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 при Институте химии растительных веществ (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48) e-mail: plant.inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № _____). (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2022 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2022 год.)

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

Зам председателя Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время лекарственные растения в мировой практике остаются незаменимыми источниками получения эффективных лекарственных средств и занимают важное место в фармацевтической практике. Растительные препараты, наряду с комплексным многосторонним действием на организм человека, обладают, как правило, меньшими побочными эффектами и менее токсичны по сравнению с синтетическими. Поэтому поиск новых видов растений - источников ценных лекарственных препаратов, выделение из них биологически активных соединений, изучение их химической структуры и физико-химических свойств, создание на их основе лекарственных средств является актуальной задачей современной биоорганической химии, фитохимии и медицины.

Растения рода *Scutellaria* (по-русски *шлемник*, по-узбекски – *кукамарон*, семейство *Lamiaceae*) на земном шаре представлены более 420 видами, некоторые из них используются как в научной, так и в народной медицине. В России настойку корней *S. baicalensis* применяют в качестве гипотензивного и седативного средства, в фармакопее Китая и Японии включены корни *S. baicalensis* и трава *S. barbata*. Высушенная надземная часть *S. lateriflora* в США рекомендуется в качестве успокоительного и спазмолитического средства для лечения эпилепсии, нервного возбуждения, невралгии.

На территории Узбекистана произрастают 38 видов *Scutellaria* и некоторые виды используются в народной медицине для лечения эпилепсии, аллергии, невроза, гипертонии и других заболеваний.

К настоящему времени из различных видов растений рода *Scutellaria* выделены флавоноиды, фенилпропаноиды, фенолокислоты, иридоиды, терпеноиды, стероиды, тритерпены, лигнаны, алкалоиды, фитостерины, полисахариды, дубильные вещества, эфирные масла и другие классы природных веществ. Основными биологически активными веществами растений данного рода является комплекс флавоноидов, фенолкарбонновых кислот и дубильных веществ. Экстракты и индивидуальные флавоноиды растений рода *Scutellaria* обладают противоопухолевым, гепатопротекторным, антиоксидантным, противовоспалительным, противосудорожным, антибактериальным и противовирусным действиями. Опубликованы данные об эффективности *S. baicalensis* при коронавирусной инфекции. На основе флавоноидов *S. baicalensis* созданы лекарственные препараты skutella, скурекс, релаксен, байкамин, зилинат, гистинат, байкафед, шлемника байкальского экстракт, настойка шлемника байкальского и др.

В годы независимости в нашей стране осуществлены широкомасштабные работы по организации на высоком уровне научных исследований по разработке новых и импортозамещающих лекарственных препаратов из местного сырья, обеспечении населения качественными и недорогими лекарственными препаратами.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлениях и Указах Президента

Республики Узбекистан за № ПП-3532 от 14 февраля 2018 г. «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», № ПП-4310 от 6 мая 2019 г. «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», № УП-4947 от 7 февраля 2017 г. «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах»¹ № УП-5707 от 10 апреля 2019 г. «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология» и VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации². Научные исследования, связанные с изучением химической структуры и фармакологической активности флавоноидов рода *Scutellaria*, осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе, Hokuriku University, Toyama Medical and Pharmaceutical University, The Research Institute of Oriental Medicine (Япония), Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Nanjing University of Chinese Medicine (Китай), Catholic University of Daegu, Dongguk University-Seoul, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology (Корея), National Taiwan Normal University (Тайвань), CSIR-Indian Institute of Integrative Medicine (Индия), Hacettepe University, Yeditepe University (Турция), Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН (Россия), Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии (Россия), Государственном научном центре лекарственных средств и медицинской продукции (Украина).

Степень изученности проблемы. К настоящему времени исследованы флавоноиды более 80 видов *Scutellaria*, из которых выделено и установлено химическое строение около 420 соединений. Самым распространенным и поэтому детально изученным является *S. baicalensis*. Большой вклад в исследование флавоноидов растений рода *Scutellaria* внесли ученые S. Shibata, Y. Kikuchi, Y. Miyaichi, T. Tomimori, J. Miao, Z.H. Zhou, C.R. Yang, X. Shang, Y.Y. Zhang, В.И. Литвиненко, Д.Н. Оленников, И.И. Чемесова и др.

В Республике Узбекистан проведены многочисленные исследования в этом направлении осуществлены химиками В.М. Маликовым, Э.Х. Ботировым, М.П. Юлдашевым, Ш.В. Абдуллаевым, З.А. Кулиевым, К.А. Эшбаковой и фармакологами В.Н. Сыровым, З.А. Хушбаковой, Ю.Р. Мирзаевым и др. Ими проведены исследования по выделению фенольных соединений из местных лекарственных растений, изучению их строения и биологической активности. В результате проведенных исследований

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах».

² Обзор зарубежных исследований по теме диссертации <http://www.scholar.google.com>, <http://www.sciencedirect.com> и подготовлен на основе других исходных материалов.

установлено, что биологически активными компонентами многих видов растений рода *Scutellaria* являются флавоны байкалеин, вогонин и соответствующие им глюкурониды байкалина и вогонина. Так, байкалин подавляет перекисное окисление липидов в 375 раз сильнее, чем витамин Е, а ороксиллин, скутеллареин, байкалин, вогонин, хризин обладают противоопухолевым действием. Вогонин проявляет нейропротекторное и анксиолитическое действие, обладая выраженным сродством к активным бензодиазепиновым центрам ГАМК-эргических рецепторов. Диапазон фармакологической активности экстрактов растений рода *Scutellaria* и отдельных флавонов чрезвычайно широк и до сих пор полностью не изучен, что указывает на актуальность и значимость научно-практических работ в этом направлении.

Настоящая диссертационная работа является продолжением систематических исследований диссертанта по изучению флавоноидов и других биологически активных компонентов растений рода *Scutellaria* флоры Узбекистана.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ. Диссертационная работа выполнена в Институте химии растительных веществ АН РУз в рамках фундаментальных и прикладных проектов ФА-Ф7-Т184 «Химия терпеноидов и фенольных соединений растений флоры Узбекистана» (2012-2016 гг.) и ПЗ-20170928194 «Разработка технологии получения субстанции и лекарственной формы антигипоксического и антиоксидантного препарата «Геранил» (2018-2020 гг.)

Цель исследования: Изучение химического состава флавоноидов и неполярных соединений семи видов растений рода *Scutellaria*, произрастающих в Узбекистане, выделение и установление строения новых, идентификация известных соединений и изучение их фармакологических свойств с целью создания на их основе эффективных лекарственных препаратов.

Задачи исследования:

Проведение анализа данных по степени изученности и хеморазнообразию флавоноидов растений рода *Scutellaria* мировой флоры;

экстракция надземных частей и корней семи видов растений рода *Scutellaria*, разделение экстрактов на фракции, выделение индивидуальных флавоноидов колоночной хроматографией и другими методами;

установление молекулярного и пространственного строения выделенных флавоноидов химическими и современными физико-химическими методами;

определение компонентов эфирных масел и летучих соединений гексановых и хлороформных экстрактов растений методом ГХ-МС;

определение биологической и фармакологической активности выделенных флавоноидов с целью выявления веществ, перспективных в плане создания новых лекарственных препаратов;

разработка методов спектрофотометрического и ВЭЖХ методов количественного определения биологически активных флавоноидов в растениях рода *Scutellaria*;

разработка лабораторных регламентов получения выявленных биологически активных соединений.

Объектами исследования являются виды растений рода *Scutellaria* флоры Узбекистана: *S. adenostegia* Briq., *S. comosa* Juz., *S. haematoclora* Juz., *S. immaculata* Nevski ex Juz., *S. intermedia* Popov, *S. nepetoides* Popov ex Juz. и *S. ocellata* Juz.

Предметами исследования являются флавоноиды, эфирные масла и летучие соединения растений рода *Scutellaria* и их химические, физико-химические свойства, а также биологическая активность.

Методы исследования. При выполнении исследования использовались методы экстракции, фракционирования, осаждения, колоночной, тонкослойной и бумажной хроматографии, химические (качественные реакции, кислотный и ферментативный гидролиз, ацетилирование), физические (УФ, ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ), а также биологические методы исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

-проведен наукометрический анализ данных по степени изученности и хеморазнообразию флавоноидов видов рода *Scutellaria* мировой флоры, систематизирована и представлена информация о составе флавоноидов более 80 видов *Scutellaria*, о распространении в растениях, химической структуре, источниках получения около 420 флавоноидов, на основе полученных результатов подготовлена и издана монография «Флавоноиды растений рода *Scutellaria*»;

-продолжая исследование флавоноидов растений рода *Scutellaria* флоры Узбекистана, проведено сравнительное изучение состава флавоноидов, эфирных масел и экстрактов трех видов растений рода *Scutellaria* (*S. adenostegia*, *S. comosa*, *S. intermedia*), впервые определены компонентные составы эфирных масел 2-х видов и химический состав флавоноидов одного вида *Scutellaria*;

-в результате химического изучения трех видов растений рода *Scutellaria* выделены и идентифицированы 35 индивидуальных флавоноидов, в том числе 14 флавонов, 4 флаванона, 2 флавонола и 15 гликозидов флавонов, из которых 2 вещества являются новыми, 33 идентифицированы с известными соединениями;

-на основании изучения химических превращений и спектральных данных установлено строение новых соединений - 5,7,2'-тригидроксифлавоно-2'-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозида и скутевулин-2'-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозида; 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозиды изоскутеллареина и гиполаетина впервые выделены из растений изученного рода;

- из *S. adenostegia* и *S. comosa* выделены гликозиды редко встречающихся в природе 5,8-дигидроксипроизводных флавонов – норвогонина, изоскутеллареина и гиполаетина, для которых выявлены противовоспалительные и противогипоксические свойства;

-рентгеноструктурным анализом установлено молекулярное и пространственное строение 5-гидрокси-3,6,7,8-тетраметоксифлавона в кристалле;

-впервые изучен компонентный состав эфирного масла надземной части *S. adenostegia* и идентифицировано 33 летучих соединения;

- впервые изучены компонентные составы эфирного масла, летучих соединений гексанового и хлороформного экстрактов надземной части и корней *S. comosa*, в которых идентифицированы 34, 57 и 20 соединений, соответственно;

- в результате фармакологических исследований выявлено, что сумма флавоноидов надземной части растения *S. comosa* обладает адаптогенным и противогипоксическим, а сумма флавоноидов надземной части *S. adenostegia* – противогипоксическим, противовоспалительными и дофаминопозитивными действиями.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

-выявлен флавоноидный состав ряда перспективных растений рода *Scutellaria* флоры Узбекистана, которые могут быть использованы в качестве сырья для создания высокоэффективных лекарственных препаратов;

-разработан спектрофотометрический метод количественного определения суммы флавоноидов в надземной части *S. adenostegia*;

-выявлено, что сумма флавоноидов из надземной части *S. adenostegia* обладает выраженной анальгетической, противовоспалительной, противогипоксической активностью, а также проявляет Д-дофаминостимулирующее действие, не влияя при этом на α -адренорецепторы, и по фармакологической активности в 2 раза превосходит широко применяемые препараты из растения Гинкго билоба;

-установлено, что сумма флавоноидов надземной части *S. comosa* обладает адаптогенной и противогипоксической активностями, существенно превосходящими широко применяемый в медицине экстракт элеутерококка;

-на основе флавоноидов надземной части *S. comosa* предложен антигипоксический и адаптогенный препарат “Адаптен,” разработан лабораторный регламент получения субстанции препарата и получен патент на способ получения средства, обладающего адаптогенным действием;

-издана монография “Флавоноиды растений рода *Scutellaria* L.,” которая рекомендована к использованию специалистами и студентами, обучающимися по специальностям биорганическая химия, фармацевтика и фармакология.

Достоверность полученных результатов подтверждена использованием современных хроматографических, аналитических, физико-химических и биологических методов анализа, экспертными оценками специалистов и практической реализацией результатов исследований, обсуждением результатов исследований на республиканских и международных научных конференциях, а также публикациями в рецензируемых зарубежных научных изданиях и получением патента РУз.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что проведен наукометрический анализ данных по степени изученности и хемотропности флавоноидов видов рода *Scutellaria* мировой флоры. Изучен состав флавоноидов, эфирных масел и экстрактов трех видов растений рода *Scutellaria* флоры Узбекистана, методом ГХ-МС изучен состав

эфирных масел, летучих соединений гексанового и хлороформного экстрактов *S. adenostegia* и *S. comosa*.

Монография «Флавоноиды растений рода *Scutellaria* L.» и другие опубликованные работы рекомендованы для использования в учебных и научно-исследовательских работах по биоорганической, фармацевтической химии и фитохимии, а также в качестве справочного пособия молодыми исследователями, преподавателями вузов, докторантами, аспирантами и магистрантами при проведении научных исследований в соответствующих областях.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что в результате фармакологических испытаний выявлены флавоноиды, обладающие выраженной адаптогенной, дофаминопозитивной, противовоспалительной и противогипоксической активностью и на основе суммы флавоноидов из надземной части *S. comosa* создано адаптогенное и противогипоксическое лекарственное средство «Адаптен». Разработан лабораторный регламент получения субстанции препарата «Адаптен».

Разработан спектрофотометрический метод количественного определения суммы флавоноидов в надземной части *S. adenostegia*, а также ВЭЖХ метод количественного определения содержания флавоноидов в субстанции созданного нами препарата Адаптен в пересчете на норвогонин-*O*- β -*D*-глюкопиранозид, которые будут использованы при разработке ВФС на сырье и субстанцию лекарственного средства.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по исследованию флавоноидов и эфирных масел растений рода *Scutellaria*, произрастающих на территории Узбекистана:

-получен патент на изобретение (№ IAP 06277, 2020 г.) АИС РУз: «Способ получения средства, обладающего адаптогенным действием». В результате появилась возможность создания лекарственного средства на основе местного растительного сырья;

-полученные диссертантом результаты использованы в проекте фундаментальных исследований № ТА-ФА-Ф7-008, выполненных в 2016-2020 гг, и включены в отчеты (справка Академии наук РУз №4/1255-3262 от 22 ноября 2021 г), в результате были обнаружены вещества, обладающие противогипоксической и противовоспалительной действиями;

-научные результаты по исследованию флавоноидов и компонентов эфирных масел растений рода *Scutellaria* были использованы в более 50 публикациях ведущих иностранных научных журналов с высоким импакт фактором при идентификации природных соединений, установлении их структуры, а также для получения необходимой научной информации: [Front. Pharmacol., 2020, V.11. RG, IF-4.65; J. Ethnopharmacol., 2021, V. 265, RG, IF-3.52; Pharm. Biol., 2018, V. 56 (1), RG, IF-2.49; RSC Advances, 2019, 9(44), RG, IF-2.57; Holzforschung, 2020, 74 (2), RG, IF-1.78; Arab. J. Chem., 2016, 9, S411, RG, IF-1.02; J. Immunoassay Immunochem., 2017, 38 (5), RG, IF- 0.91 и др.]. Полученные диссертантом научные результаты использованы при доказательстве структуры и выявлении биологической активности фенольных соединений, выделенных из различных растений;

- установленные химические структуры и физико-химические свойства новых флавоноидов внесены в справочник «Natural Compounds: Flavonoids».

Plant Sources, Structure and Properties» (Springer, 2013, с. 57, 59) и в международный словарь «Dictionary of Flavonoids» (Taylor & Francis Group CRC Press, 2015) под номерами 442201-59-4, 866621-11-6 и рекомендованы к использованию докторантами и магистрантами при описании структур и химических свойств новых природных соединений;

-результаты наукометрического анализа данных по степени изученности и хеморазнообразию флавоноидов растений рода *Scutellaria* изложены в обзорной статье (Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2017, V.43, №7, Pp. 691-711), а также в монографии «Флавоноиды растений рода *Scutellaria* L.» (Ташкент: “Fan va texnologiya”, 2016, 180 с.). Материалы монографии и опубликованных работ используются на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ в учебном процессе и при подготовке курсовых и дипломных работ (справка Самарского государственного медицинского университета № 1230/109-23-4721 от 19 ноября 2021 г). В результате создана возможность получения необходимой научной информации аспирантами и магистрантами при подготовке диссертаций и выпускных квалификационных работ

Апробация результатов работы. Результаты данного исследования изложены на 34 научно-практических конференциях и симпозиумах, в том числе на 18 международных и 16 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 39 научных работ, из них 1 монография, 1 патент РУз, 13 научных статей в изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций ВАК при КМ Республики Узбекистан, в том числе 7 статей опубликованы в международных и 6 - в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 182 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются теоретическая и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Общая характеристика, классификация, биосинтез и методы установления строения флавоноидов**» приведены сведения о современном состоянии изученности флавоноидов. Приведена классификация флавоноидов, способы их выделения и разделения, установление строения с использованием химических и спектральных (УФ-, ИК-, ¹H- и ¹³C ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия) методов анализа.

Во второй главе диссертации «**Структурное разнообразие и степень изученности флавоноидов растений рода *Scutellaria***» приведены результаты наукометрического анализа данных по степени изученности и хеморазнообразию флавоноидов видов рода *Scutellaria* мировой флоры.

В третьей главе диссертации «**Флавоноиды и компоненты эфирных масел и экстрактов растений рода *Scutellaria***» описаны методы выделения индивидуальных флавоноидов и анализа компонентов эфирных масел и экстрактов.

Исследованию подвергнуты семь видов растений рода *Scutellaria*: *S. adenostegia* Briq., *S. comosa* Juz., *S. haematochlora* Juz., *S. immaculata* Nevski ex Juz., *S. intermedia* Popov, *S. nepetoides* Popov ex Juz., *S. ocellate* Juz. При выборе объектов исследования принимались во внимание сырьевая база растений, их продуктивность и другие экономические факторы с целью дальнейшего практического использования при получении биологически активных веществ.

Измельченное воздушно-сухое растительное сырье обрабатывали согласно общей схеме 1. При этом, в хлороформную фракцию переходят неполярные агликоны флавоноидов, в этилацетатную - полярные агликоны флавоноидов и моногликозиды, а в *n*-бутанольную - полярные моно-, дигликозиды и глюкурониды флавоноидов. Отдельные фракции хроматографировались на колонке с различными сорбентами (силикагель, полиамид, сефадекс LH-20) в градиентной системе растворителей (схема 1).

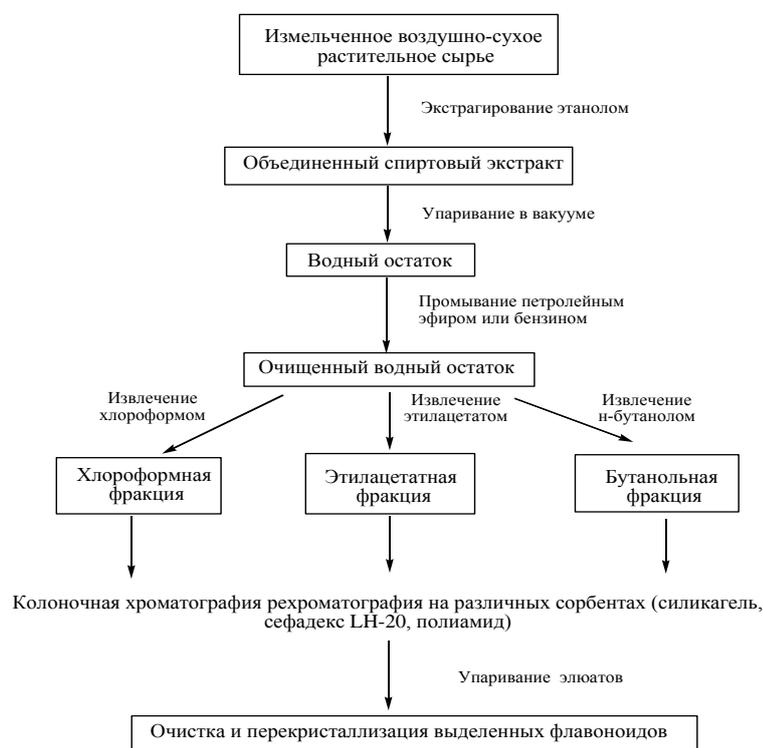


Схема 1. Общая схема выделения и разделения флавоноидов растений рода *Scutellaria*

Установление строения новых и идентификация известных соединений проведена изучением спектральных данных и осуществлением химических превращений, а также сравнением физико-химических констант с

литературными сведениями и непосредственным сравнением с подлинными образцами флавоноидов. В таблице 1 приведены перечень изученных растений и названия выделенных веществ.

Таблица 1.

Флавоноиды, выделенные из изученных видов рода *Scutellaria*

№	Выделенные флавоноиды	Растения						
		<i>S. adenostegia</i>	<i>S. comosa</i> Juz.	<i>S. intermedia</i>	<i>S. haematoclhora</i>	<i>S. immaculata</i>	<i>S. nepetoides</i>	<i>S. ocellata</i>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	ороксилин А (1)	нк		н			н	н
2	апигенин (2)	н		н		к	н	н
3	норвогонин (3)	н						
4	лютеолин (4)	н		к				
5	гиспидулин (5)	н	н	к				
6	скутеллареин (6)	н				к		
7	кверцетин (7)	н						
8	норвогонин 7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкопиранозид (8)	н	н			к		
9	изоскутеллареин 7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкопиранозид (9)	н	н					
10	скутелларин (10)	н					к	
11	(±)-5,2'-дигидрокси-6,7,6'-триметоксифлаванон (11)	к			н	к		
12	(-)-5,2'-дигидрокси-6,7,8,6'-тетраметоксифлаванон (12)	к				к		
13	хризин (13)	к		н		к		
14	вогонин (14)	к		к		к	н	н
15	хризин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -метилглюкуронид (15)	к						
16	ороксилозид (16)	к				н		
17	вогонозид (17)	к		н		н		н
18	гиполаетин (18)		н					
19	скутеллареин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкопиранозид (19)		н			н		
20	гиполаетин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкопиранозид (20)		н					
21	7- <i>O</i> -метилнорвогонин (21)			н				н
22	5,7,2'-тригидроксифлаванон (22)			н				
23	2(S)-5,7,2'-тригидроксифлаванон (23)			н				
24	байкалеин (24)			н				
25	скутевулин (5,7,2'-тригидрокси-8-метоксифлаванон) (25)			н				
26	хризин 7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкуронид (26)			н				
27	байкалеин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкуронид (байкалин) (27)			н		н	н	н
28	5,7,2'-тригидроксифлаванон 2'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкуронопиранозид (28)			н				
29	скутевулин-2'- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкуронопиранозид (29)			н				
30	5,6-дигидрокси-7-метоксифлаванон (30)			к				
31	5-гидрокси-7-метоксифлаванон (пиностробин) (31)			к				
32	5,7,4'-тригидрокси-6-метоксифлаванон (дигидрогиспидулин) (32)			к				
33	5,6,7,4'-тетрагидроксифлаванон (дигидроскутеллареин) (33)			к				
34	7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -этилглюкуронид вогонина (34)			к				
35	байкалеин 7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -этилглюкуронид (35)			к				
36	ривулярин (5,2'-дигидрокси-7,8,6'-триметоксифлаванон) (36)				н			
37	5,2',6'-тригидрокси-6,7,8-триметоксифлаванон (37)				н			
38	диосметин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкопиранозид (38)				н			
39	норвогонозид (39)				н		к	
40	байкалеин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкопиранозид (40)					н		
41	космосин (41)					н		
42	иммакулозид (42)					н		
43	изоскутеллареин (43)					к		
44	вогонин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкопиранозид (44)					к		
45	непетозид А (45)						нк	
46	апигенин-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкуронид (46)						к	
47	5-гидрокси-3,6,7,8-тетраметоксифлаванон (47)						н	
48	7- <i>O</i> -метилвогонин (48)							н
49	3,7,4'-тригидроксифлаванон (49)							н
50	цинарозид (50)							н

Примечания: новые соединения выделены жирным шрифтом, н-вещества, выделенные из надземной части, к- вещества, выделенные из корней, нк-флавоноиды, выделенные из надземной части и корней соответствующих растений.

Из изученных видов растений рода *Scutellaria*, выделены 50 флавоноидов, в том числе, 18 флавонов, 6 флаванонов, 3 флавонолов и 23 гликозидов флавонов. Новыми являются флавоноиды **28, 29, 42, 44, 45**, соединения **9** и **20** впервые выделены из растений изученного рода.

Флавоноиды надземной части и корней *Scutellaria adenostegia*

При анализе спиртового извлечения надземной части растения методом ВЭЖХ установлено наличие не менее 15 флавоноидов.

Из этилацетатной фракции надземной части выделили ороксиллин А (**1**), апигенин (**2**), норвогонин (**3**), лютеолин (**4**), гиспидулин (**5**), skutеллареин (**6**) и кверцетин (**7**), а из бутанольной - норвогонин 7-*O*-гликозид (**8**), изоскутеллареин 7-*O*-гликозид (**9**) и skutелларин (**10**). Из хлороформной фракции корней методом колоночной хроматографии выделили (\pm)-5,2'-дигидрокси-6,7,6'-триметоксифлаванон (**11**), (-)-5,2'-дигидрокси-6,7,8,6'-тетраметоксифлаванон (**12**), хризин (**13**), вогонин (**14**), из этилацетатной - апигенин и хризин-7-*O*- β -*D*-метилглюкуронид (**15**), из *n*-бутанольной - хризин-7-*O*- β -*D*-метилглюкуронид (**15**), ороксилосид (**16**) и вогонозид (**17**).

Флавоноиды **1, 3, 5, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 16, 17** выделены впервые из *S. adenostegia*, а флавоноид **9** впервые обнаружен в растениях рода *Scutellaria*.

При кислотном гидролизе флавоногликозида (**9**) получили изоскутеллареин (**43**) и *D*-глюкозу.

Сумма флавоноидов из надземной части *S. adenostegia* проявила дофаминпозитивное и противогипоксическое действие.

Для оценки количественного содержания флавоноидов в надземной части *S. adenostegia* разработана методика дифференциальной УФ-спектрофотометрии. Методика основана на проведении реакции комплексообразования с 1% спиртовым раствором AlCl₃. В качестве стандартного вещества для пересчета содержания флавоноидов выбран изоскутеллареин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (**9**), являющийся по данным ВЭЖХ, доминирующим в надземной части *S. adenostegia* флавоноидом. Измерение оптической плотности исследуемых спиртовых извлечений и раствора стандартного образца после реакции с раствором AlCl₃ проводили при 346 нм, т.к. максимумы поглощения при указанной длине волны практически совпадали. Суммарное содержание флавоноидов в пересчете на изоскутеллареин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (**9**) в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \times K^V}{m} \frac{m_s}{D_s K_s^V} \frac{100}{100 - W} 100$$

где, **D** – оптическая плотность исследуемого раствора; **D_s** – оптическая плотность раствора стандартного образца изоскутеллареин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид; **m** – масса сырья, г; **m_s** – масса стандартного образца изоскутеллареин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид, г; **K^V** – коэффициент разбавления исследуемого раствора; **K_s^V** – коэффициент разбавления раствора

стандартного образца изоскутеллареин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид; **W** – потеря в массе при высушивании сырья, %.

Суммарное содержание флавоноидов в надземной части составляет 9.30%, с дифференциальным методом анализа составляет 8,13 % (среднее значение из трех независимых определений).

Флавоноиды надземной части *Scutellaria comosa*

В составе спиртового экстракта надземной части *S. comosa* методом ВЭЖХ установлено наличие около 15 флавоноидов. Из надземной части растения методом колоночной хроматографии выделили гиспидулин (**5**), норвогонин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (**8**), изоскутеллареин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (**9**), гиполаетин (**18**), скутеллареин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (**19**) и гиполаетин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (**20**). В растениях рода *Scutellaria* L. флавоноид (**20**) обнаружен впервые. В составе суммы флавоноидов методом ВЭЖХ в присутствии подлинных образцов установлено наличие ороксилена (**1**) норвогонина (**3**), скутеллареина (**6**), хризина (**13**) и вогонина (**14**).

В результате фармакологических исследований показано, что гликозид гиполаетина обладает противовоспалительным, антиоксидантным и противоязвенным свойствами.

Способ получения суммы флавоноидов. В результате фармакологических исследований установлена адаптогенная и противогипоксическая активность суммы флавоноидов надземной части *S. comosa* (СФСС). Поэтому нами разработан способ получения суммы флавоноидов (субстанция препарата «Адаптен») из растительного сырья. Метод включает экстракцию воздушно-сухого и измельченного растительного сырья растворителем, упаривание экстракта, очистку экстракта и извлечение целевого продукта. Целевой продукт представляет собой кристаллический порошок желтого цвета с содержанием суммы флавоноидов 57,4% в пересчете на норвогонин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид. Содержание суммы флавоноидов определяли методом ВЭЖХ. Установлено, что в состав субстанции препарата «Адаптен» входят норвогонин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид, изоскутеллареин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид и гиполаетин 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид.

Получен патент на «Способ получения средства, обладающего адаптогенным действием».

Флавоноиды надземной части и корней *Scutellaria intermedia*

Флавоноиды *S. intermedia* ранее не исследовались. Из этилацетатной фракции спиртового экстракта надземной части растения выделили ороксилена А (**1**), апигенин (**2**), хризин (**13**), 7-*O*-метилнорвогонин (**21**), 5,7,2'-тригидроксифлаванон (**22**), 2(S)-5,7,2'-тригидроксифлаванон (**23**), байкалеин (**24**), скутевулин (**25**), а из *n*-бутанольной - вогонин 7-*O*- β -*D*-глюкуроид (**17**), хризин 7-*O*- β -*D*-глюкуроид (**26**), байкалеин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид

(28), 5,7,2'-тригидроксифлавоон 2'-*O*-β-*D*-глюкуронопиранозид (28) и скутевулин 2'-*O*-β-*D*-глюкуронопиранозид (29).

Из этилацетатной и *n*-бутанольной фракций 80%-ного спиртового экстракта корней *S. intermedia* впервые выделили гиспидулин (5), лютеолин (4), вогонин (14), 7-*O*-метилновогонин (21), 5,6-дигидрокси-7-метоксифлавоон (30), пиностробин (31), дигидрогиспидулин (32), дигидроскутеллареин (33), вогонин 7-*O*-β-*D*-этилглюкуронид (34) и байкалеин 7-*O*-β-*D*-этилглюкуронид (35). Указанные флавоноиды впервые выделены из изученного растения.

Строение 5,7,2'-тригидроксифлавоон-2'-*O*-β-*D*-глюкуронопиранозид (28). Флавоноид состава C₂₁H₁₈O₁₁ имеет УФ-спектр (λ_{max} 254, 260, 268, 326 нм), характерный для производных флавона. Изучением спектров, снятых в присутствии CH₃COONa и AlCl₃ установлено наличие свободных фенольных гидроксильных групп в положениях 5 и 7 флавонового ядра. В ИК-спектре флавоноида (28) проявляются полосы поглощения гидроксильных групп, карбонильных групп -COOH и γ-пирона, а также ароматических С=С-связей. В спектре ¹H-ЯМР флавоноида (28) в ДМСО-*d*₆ проявляются сигналы протонов 5,7,2'-тризамещенного флавонового ядра, хелатной 5-ОН группы (12.84 м.д.), аномерного протона (δ 5.12 м.д., 1H, д, 7.4 Гц) и других протонов углеводного остатка. Хроматографическая подвижность на ТСХ и данные ИК, ¹H и ¹³C ЯМР-спектров свидетельствуют о гликозидной природе флавоноида (28), наличие в ИК-спектре полосы поглощения карбонильной группы при 1742 см⁻¹ позволяет предположить, что углеводная часть представлена остатком уроновой кислоты. Действительно, при кислотном гидролизе соединения (28) получили 5,7,2'-тригидроксифлавоон (22) и *D*-глюкуроновую кислоту.

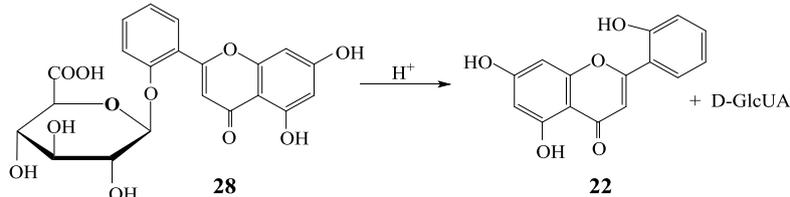


Схема 2. Кислотный гидролиз 5,7,2'-тригидроксифлавоон 2'-*O*-β-*D*-глюкуронопиранозид (28)

Сигналы атомов углерода остатка *D*-глюкуроновой кислоты в спектре ¹³C ЯМР флавоноида (28) проявляются при 99,2 (C-1''), 72.8 (C-2''), 75.4 (C-3''), 71.3 (C-4''), 75.7 (C-5''), 170.1 (C-6'') м.д. Гликозилирование ОН-группы в положении C-2' агликона установлено на основании сравнительного изучения спектров ¹³C ЯМР соединения (28) и 5,7,2'-тригидроксифлавона (22), а также вышеуказанных данных УФ-спектров. Таким образом, флавоноид (28) имеет строение 5,7,2'-тригидроксифлавоон 2'-*O*-β-*D*-глюкуронопиранозид и является новым гликозидом 5,7,2'-тригидроксифлавона. Гликозиды 5,7,2'-тригидроксифлавона часто встречаются в растениях рода *Scutellaria* L., так из корней *S. amabilis* выделен

2'-*O*-глюкопиранозид, а из *S. ramosissima* -7-*O*-глюкопиранозид 5,7,2'-тригидроксифлавона.

Строение скутевулин-2'-*O*-β-*D*-глюкуронопиранозида (29). ИК-спектр соединения **29** имеет полосы поглощения гидроксильных, двух карбонильных групп и ароматических C=C-связей. Его УФ-спектр (λ_{\max} 223, 275, 316, 345 нм) характерен для производных флавона, а батохромный сдвиг поглощений при добавлении CH₃COONa и AlCl₃ свидетельствуют о наличии свободных фенольных гидроксильных групп в положениях 5 и 7. В спектре ¹H-ЯМР рассматриваемого флавоноида присутствуют сигналы протонов 5,7,8,2'-тетразамещенного флавонового ядра, метоксильной группы, фенольных гидроксильных групп в положениях 5 и 7, аномерного протона и других протонов углеводной части. Наличие в спектре ¹³C ЯМР сигналов углерода при 99.1 (C-1''), 72.6 (C-2''), 75.3 (C-3''), 71.3 (C-4''), 75.4 (C-5''), 170.3 (C-6'') свидетельствует о присутствии β-*D*-глюкуронопиранозильного остатка в составе флавоногликозида **29**. Это подтверждено получением в результате кислотного гидролиза скутевулина (**25**) и *D*-глюкуроновой кислоты. Место присоединения остатка глюкуроновой кислоты к фенольной гидроксильной группе в положении C-2' агликона установлено на основании сравнительного изучения спектров ¹³C ЯМР скутевулина (**25**) и флавоногликозида **29**.

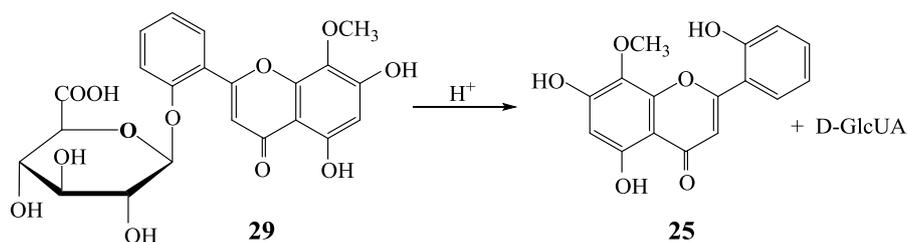


Схема 3. Кислотный гидролиз скутевулин 2'-*O*-β-*D*-глюкуронопиранозида (29)

Таким образом, соединение **29** является новым природным гликозидом скутевулина и имеет строение скутевулин 2'-*O*-β-*D*-глюкуронопиранозида. 7-*O*- и 2'-*O*-глюкопиранозиды скутевулина ранее были выделены из *S. amabilis*, а скутевулин 7-*O*-глюкуронопиранозид обнаружен в трех видах *Scutellaria*.

Флавоноиды надземной части *Scutellaria haematochlora*

Надземная часть растения *S. haematochlora* собрана в районе поселка Шахимардон Ферганской области в период цветения. Флавоноиды данного вида ранее не были исследованы. Из этилацетатной фракции этанольного экстракта надземной части растения выделили (±)-5,2'-дигидрокси-6,7,6'-триметоксифлаванон (**11**), ривулярин (**36**), 5,2',6'-тригидрокси-6,7,8'-триметоксифлаванон (**37**), диосметин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозид (**38**) и норвогонозид (**39**).

Флавоноиды надземной части и корней *Scutellaria immaculata*

Из этилацетатной фракции спиртового экстракта надземной части *S. immaculata* Nevski. с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в градиентной системе растворителей CHCl_3 -MeOH выделили ороксилосид (16) и хризин-7-*O*- β -*D*-глюкуронид (26), а из *n*-бутанольной фракции - норвогонин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (8), вогнозид (17), скутеллареин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (19), хризин-7-*O*- β -*D*-глюкуронид (26), байкалеин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (40), космосиин (41) и иммакулозид (42).

Из этилацетатной фракции 90%-ного этанольного экстракта корней *S. immaculata* выделили индивидуальные флавоноиды апигенин (2), скутеллареин (6), хризин (13), изоскутеллареин (43), (-)-5,2'-дигидрокси-6,7,8,6'-тетраметоксифлаванон (12), (\pm)-5,2'-дигидрокси-6,7,6'-триметоксифлаванон (11), вогонин (14), и вогонин-7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид (44).

Из надземной части *S. immaculata* впервые выделили 8, из корней 8 флавоноидов.

Анализ нового флавоноида иммакулозида (42). Соединение имеет состав $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$ и т. пл. 197-199 °С. УФ-спектр флавоноида 42 характерен для производных флавона (λ_{max} 270, 331 нм; + CH_3COONa 271, 332 нм). В спектре ^1H ЯМР флавоноида 42, снятом в ДМСО- d_6 , обнаружены сигналы протонов двух метоксильных групп (3.85, 3.92 м.д., 3H, с, каждый), H-3 (6.81 м.д. 1H, с), H-6 (6.72 м.д. 1H, с, H-6), незамещенного кольца *B* (7.52-7.74 м.д.,

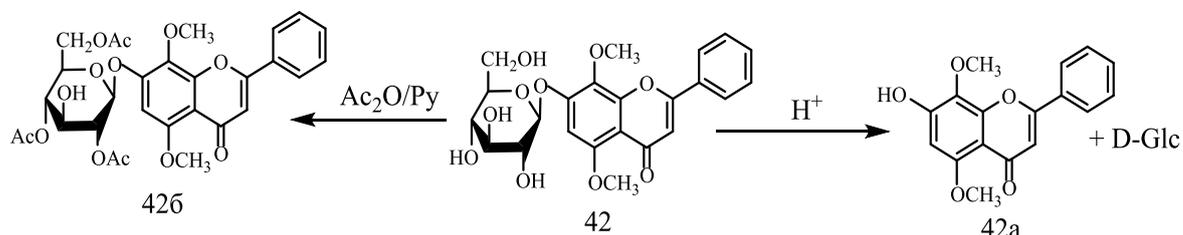


Схема 4. Химические превращения иммакулозида (42)

3H, м, H-3', H-4', H-5'; 7.92-8.15 м.д. 2H, м., H-2', H-6'), аномерного протона (5.44 м.д., 1H, д, $J=6,5$ Гц, H-1") и других протонов углеводного остатка (3.38-4.00 м.д.). Данные спектров ИК- и ^1H ЯМР-спектров свидетельствуют о гликозидной природе рассматриваемого флавоноида. Действительно, при его кислотном гидролизе получили 7-гидрокси-5,8-диметоксифлаван (42a) состава $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (т.пл. 259-262 °С, M^+298) и *D*-глюкозу (схема 4). Агликон флавоногликозида 42 - 7-гидрокси-5,8-диметоксифлаван ранее был обнаружен в корнях *S. luzonica* Rolfe. При ацетилировании флавоноида (42) уксусным ангидридом в пиридине образуется тетраацетильное производное 426, в масс-спектре которого наряду с пиком молекулярного иона с m/z 628 присутствуют пики ионов с m/z 331, 271, 169, 109, характерные для остатка тетра-*O*-ацетилгексапиранозы. Следовательно, соединение 42 является монозидом. Сигнал аномерного протона в спектре ^1H ЯМР флавоногликозида 42 проявляется в виде дублета с КССВ $J=6.5$ Гц, что свидетельствует о β -гликозидной связи углеводного остатка с агликоном.

На основании вышеприведенных данных для иммакулозида (**42**) установлено строение 5,8-диметокси-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозилфлавона.

Строение вогонин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозиды (44**).** Соединение состава C₂₂H₂₂O₁₀ с т. пл. 147-149 °С выделено из корней *S. immaculata*. УФ-спектр рассматриваемого вещества (λ_{max} 276, 340 нм) характерен для производных флавона. В спектре ¹H ЯМР соединения (**44**) присутствуют сигналы протонов Н-3 (7.05 м. д., 1Н, с), Н-6 (7.12 м.д, 1Н, с), сигналы пяти протонов незамещенного кольца В при 7.57 (3Н, м, Н-3', Н-4', Н-5') и 8.02 м.д. (2Н, м, Н-2', Н-6'), а также хелатной гидроксильной группы 5-ОН при 12.83 м.д. (1Н, уш. с). Наличие в спектре сигнала аномерного протона остатка *D*-глюкозы (5.30 м.д., 1Н, д, J=7.0 Гц, Н-1'') и протонов углеводной части (4.00-4.50 м.д., м) свидетельствует о гликозидной природе рассматриваемого соединения.

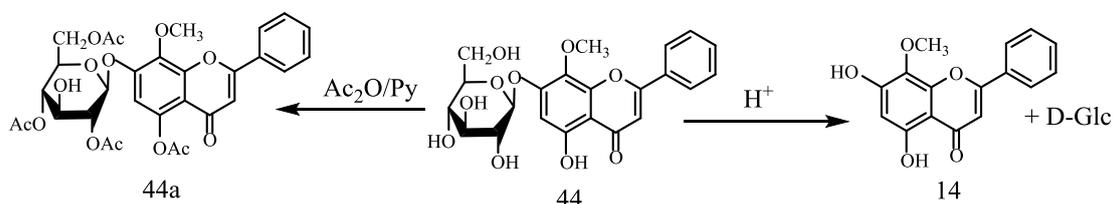


Схема 5. Химические превращения вогонин-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозиды (44**)**

В результате кислотного гидролиза гликозида **44** получили вогонин (**14**), в гидролизате обнаружили *D*-глюкозу (схема 5). Ацетилирование гликозида **44** уксусным ангидридом в пиридине привело к пентаацетильному производному **44a** (схема 5), в масс-спектре которого наряду с пиком молекулярного иона с *m/z* 656 имеются интенсивные пики фрагментных ионов остатка тетраацетилгексозы с *m/z* 331, 271, 169 и 109, что указывает на пиранозную форму сахарного остатка. Следовательно, вещество **44** является моногликозидом.

В УФ-спектре **44**, в отличие от спектра агликона (**14**), в присутствии ацетата натрия не наблюдается bathochromic shift полосы II. Указанный факт, а также наличие сигнала протона хелатной гидроксильной группы 5-ОН при 12.75 м.д. (уш.с.) в спектре ¹H ЯМР свидетельствуют о присоединении углеводного остатка к 7-ОН группе вогонина.

Сигнал аномерного протона в спектре ¹H ЯМР гликозида **44** проявляется при 5.30 м.д. в виде дублета с КССВ J=7.0 Гц, что указывает на C1-конформацию моносахаридного цикла и, следовательно, β-конфигурацию гликозидного центра *D*-глюкозы. Таким образом, гликозид **44** имеет строение 5-гидрокси-8-метокси-7-*O*-β-*D*-глюкопиранозилфлавона.

Для исследования кристаллической структуры вогонина (**14**) проведен рентгеноструктурный анализ (РСА). В результате обнаружена новая форма кристаллогидрата в стехиометрическом соотношении вогонин:вода (1:1.37) (рисунок. 1).

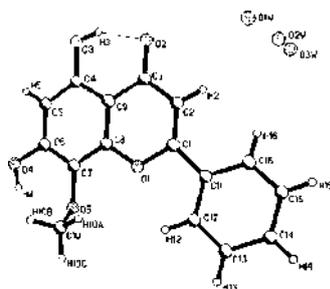


Рис.1. Структура вогонина (14) в кристалле

В кристаллах моногидрата вогонина, согласно литературным сведениям, молекулы воды связываются между собой и молекулами вогонина водородными связями, образуя бесконечные пространственные сетки. В кристаллах нашего образца вогонина имеются широкие каналы, в которых размещаются молекулы воды. Результаты РСА депонированы в Кембриджском банке кристаллоструктурных данных под депозитным номером CCDC 1521113.

Флавоноиды надземной части и корней *Scutellaria nepetoides*

Из хлороформной фракции 80%-ного спиртового экстракта надземной части *S. nepetoides* выделили 5-гидрокси-3,6,7,8-тетраметоксифлавонон (47), из этилацетатной - ороксилин А (1), апигенин (2), вогонин (14), а из *n*-бутанольной - байкалин (27) и непетозид А (45). Из корней выделены скутелларин (10), норвогонозид (39), непетозид А (45) и апигенин-7-*O*-β-*D*-глюкуронид (46).

Строение непетозид А (45). УФ-спектр вещества 45 состава C₂₁H₁₈O₁₁, т. пл. 204-206°C, [λ_{max} (этанол) 277, 314 нм] характерен для производных флавонона. В ИК спектре вещества (45) обнаружены полосы поглощения гидроксильных групп, С=О карбоксильной группы, С=О γ-пирона, ароматических С-О связей гликозидов.

В спектре ¹H ЯМР непетозид А (45) проявляются сигналы протонов, характерные для 5,7,8-трехзамещенного флавонового ядра: Н-6 (6.77 м.д., 1Н, с), Н-3 (6.85 м.д., 1Н, с), Н-3',4',5' (7.39 м.д., 3Н, м) и Н-2', 6', (7.70 м.д., 2Н, м). В спектре также обнаружены сигнал аномерного протона моносахаридного остатка Н-1" (5.95 м.д., 1Н, д, J=7.0 Гц), сигналы протонов углеводной части: Н-2", Н-3", Н-4" (4.00-4.70 м.д., 3Н, м), Н-5" (4.87 м.д., 1Н, д, J=8.5 Гц) и сигнал протона хелатной гидроксильной группы 5-ОН (12.85 м.д., 1Н, уш. с).

Данные ИК- и ¹H ЯМР-спектров позволили сделать вывод о том, что соединение (45) является монозидом. Кислотный гидролиз непетозид А привел к получению норвогонина (3), в гидролизате обнаружили *D*-галактуроновую кислоту (схема б).

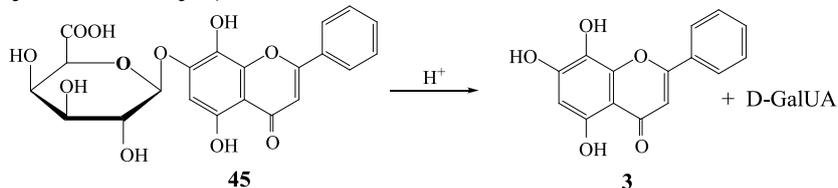


Схема 6. Кислотный гидролиз непетозида А(45)

Непетозид А (45) дает положительную госсипетиновую пробу с раствором *n*-бензохинона, что свидетельствует о наличии в его составе свободных ОН-групп в положениях С-5 и С-8. Место присоединения углеводного остатка к агликону в молекуле непетозида А установлено в результате сравнительного изучения УФ-спектров соединений 45 и 3 в присутствии ацетата натрия. В отличие от спектра гликозида 45, в спектре агликона (3), снятого в присутствии ацетата натрия, наблюдается bathochromный сдвиг коротковолновой полосы на 8 нм. Это указывает на гликозилирование гидроксильной группы в положении С-7 гликозида 45. Наличие в спектре ¹Н ЯМР непетозида А (45) сигнала протона хелатной гидроксильной группы 5-ОН и положительная госсипетиновая проба подтверждают данное заключение. Сигнал аномерного протона в спектре ¹Н ЯМР гликозида (45) проявляется при 5.95 м.д. в виде дублета с КССВ J=7,0 Гц, что указывает на С1-конформацию моносахаридного цикла и, следовательно, β-конфигурацию гликозидного центра D-галактурановой кислоты.

Таким образом, непетозид А имеет строение норвогонин-7-О-β-D-галактуронидопиранозида.

Проведен РСА кристаллов 5-гидрокси-3,6,7,8-тетраметоксифлавона (47) результаты которого представлены на рисунке 2.

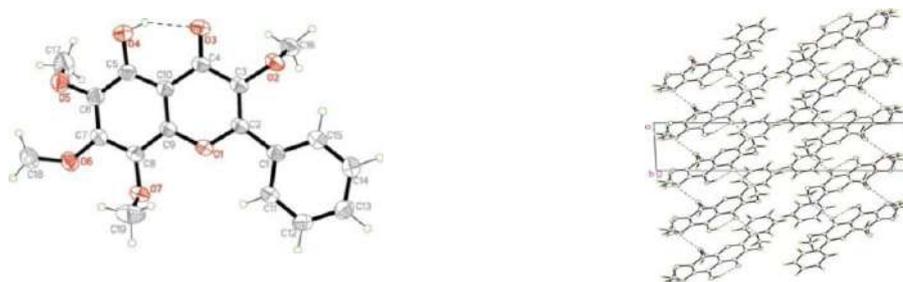


Рис.2. Молекулярная и кристаллическая структура 5-гидрокси-3,6,7,8-тетраметоксифлавона (47)

Молекула флавона 47 почти плоская, с двугранным углом между плоскостями бензопирана-4-она и присоединённого к С-2 фенольного кольца 6.4 (4)°. Гидроксильная группа в положении С-5 образует сильную внутримолекулярную водородную связь с карбонильной группой, в результате чего образуется шестичленное кольцо с водородными связями. Кристаллическая структура имеет триклинную (P1) симметрию. В кристалле молекулы связаны водородными связями С-Н...О в двумерную сеть, параллельную плоскости *ab*. Анализ поверхности Хиршфельда показывает, что наиболее важные вклады в кристаллическую упаковку получены из взаимодействий Н...Н (53,9 %) и Н...О/О...Н (20,9 %).

Флавоноиды надземной части *Scutellaria ocellata*

Флавоноиды *S. ocellata* ранее не были исследованы. Из надземной части растения, собранной в период цветения выделили ороксиллин А (1), апигенин

(2), вогонин (14), вогонозид (17), 7-*O*-метилнорвогонин (21) байкалин (27), 7-*O*-метилвогонин (48), 3,7,4'-тригидроксифлавоноид (49) и цинарозид (50). Указанные флавоноиды из изученного растения выделены впервые.

Исследование состава эфирных масел и вытяжек из *Scutellaria adenostegia* и *Scutellaria comosa*

В литературе имеются сообщения об изучении состава эфирных масел растений рода *Scutellaria* L., однако эфирные масла *S. adenostegia* и *S. comosa* ранее не исследованы. С целью и поиска биологически активных соединений был изучен состав эфирных масел вышеуказанных растений. Выделение эфирного масла из измельченных воздушно-сухих наземных частей, собранных в период цветения, осуществляли методом гидродистилляции при атмосферном давлении в течение 3 ч. Качественный и количественный состав эфирных масел определяли на хромато-масс-спектрометре Agilent 5975C inert MSD/7890A GC.

Всего в эфирном масле *S. adenostegia* охарактеризовано 33 соединения, что составляет 94,4% от общего количества масла. В составе эфирного масла преобладают альдегиды и кетоны (35.2%), фенолы (16.0%), спирты (12.4%), сесквитерпеновые углеводороды (12.3%) и окисленные сесквитерпены (11.0%). Главными компонентами эфирного масла являются ацетофенон (24,2%), эвгенол (12,3%), оксидкариофиллена (8,9%), (*E*)- β -кариофиллен (7,0%), 1-гексанол (3,8%), фурфурол (3,3%), гексагидрофарнезил ацетон (3,0%), фитол (2,8%), γ -химачален (2,7%), бензиловый спирт и 2,3-дигидробензофуран (по 2,1%). Общее содержание фенолов в эфирном масле *S. adenostegia* составляет 13.3%, из них 11.8% приходится на долю эвгенола. Эфирное масло *S. adenostegia* содержит незначительное количество окисленных монотерпенов (3.0%).

В эфирном масле *S. comosa* преобладают спирты (26.1%), альдегиды и кетоны (19.2%), сесквитерпеновые углеводороды (17,9%), окисленные монотерпены (17.4%) и окисленные сесквитерпены (10.9%). Всего в эфирном масле *S. comosa* охарактеризовано 34 компонента, что составляет 97.0% от общего количества масла. В качестве основных компонентов обнаружены (*E*)- β -кариофиллен (12.5%), линаллол (11.1%), ацетофенон (10.4%), фитол (11.4%), оксид кариофиллена (6.6%), 1-гексанол (5.3%), (*E*)-2-гексеналь (5.1%), 1-октен-3-ол (3.9%), γ -химачален (2,4%).

Также проведено исследование неполярных природных компонентов гексанового и хлороформного экстрактов надземной части и корней *S. comosa* Juz. Доминирующими компонентами гексанового экстракта надземной части и корней являются углеводороды, эфиры карбоновых кислот и фитостерины, причем в надземной части обнаружено значительное количество стигмаста-3,5-диен-7-она (18.25%). В составе хлороформного экстракта корней преобладают (*Z*)-14-метил-8-гексадеценаль (44.85%), ацетованиллон (11.49%) и 7-метоксикумарин (5.65%).

Главный компонент хлороформного экстракта корней - (Z)-14-метил-8-гексадеценаль (тригодермаль, 44.85%) обнаружен в составе половых феромонов жуков рода *Trogoderma*. Тригодермаль играет основную роль в регуляции привлечения и репродуктивного поведения насекомых.

Четвертая глава диссертации «Биологическая активность выделенных флавоноидов» посвящена изучению биологического действия выделенных флавоноидов. Исследование биологической активности суммы флавоноидов из надземной части *S. comosa* проводилось в отделе фармакологии и токсикологии ИХРВ АН РУз. Установлено, что сумма флавоноидов *S. comosa* (СФС) при введении в организм животных (мыши массой 18-20 г) не проявляет токсических эффектов ($LD_{50} > 5000$ мг/кг при оральном введении).

Выявлено, что СФС представляет значительный интерес как средство, повышающее общую неспецифическую сопротивляемость организма к различным экстремальным воздействиям, то есть проявляющее адаптогенное действие. Так в опытах на мышах-самцах, подвергавшихся 18-часовому стресс-подвешиванию, у контрольных животных наблюдалась характерная картина аларм-реакции: инволюция тимуса и селезёнки, гипертрофия надпочечников. Предварительное однократное введение суммы флавоноидов в дозе 50 мг/кг препятствовало гипертрофии надпочечников, оказывало нормализующее влияние на массу тимуса и селезёнки. Взятый для сравнения экстракт элеутерококка (известное адаптогенное средство) действовал значительно слабее. Кроме этого, в проведенных экспериментах были получены положительные результаты по влиянию СФС на продолжительность принудительного плавания мышей.

Важно отметить, что, как и в первом случае, эффект экстракта элеутерококка был достоверно ниже, чем действие СФС (табл. 2).

Данные, подтверждающие значительное адаптогенное действие СФС были получены и при изучении их действия на модели тканевой гипоксии. Предварительное однократное введение СФС в дозе 50 мг/кг увеличивало продолжительность жизни мышей на 54% при внутрибрюшинном введении им натрия нитропрусида в дозе 25 мг/кг. Эффект референс-препарата экстракта элеутерококка составлял только 23.2%.

Таблица 2. Влияние СФС и экстракта элеутерококка на продолжительность плавания мышей ($M \pm m$, $n=10$)

Условия эксперимента	доза	время плавания, мин	эффект в %
Контроль	-	30.3±1.9	
СФС	50 мг/кг	40.7±1.5*	34.3
Экстракт элеутерококка	0.2 мл/20г	36.3±0.91* ¹	19.8

Примечание. *-Достоверно к интактным животным, ¹- достоверно между двумя опытными группами ($p < 0.05$)

Результаты проведенных исследований показывали, что сумма флавоноидов из наземной части шлемника хохлатого обладает значительной адаптогенной, актопротекторной активностью, проявляет антигипоксическое действие и представляет интерес для разработки на её основе новых эффективных лекарственных препаратов.

Установлено, что сумма флавоноидов из наземной части *S. adenostegia* (СФСА) обладает выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью и может найти применение в медицинской практике в качестве ненаркотического анальгетика.

Методом компьютерного моделирования с использованием метода QSAR сделан прогноз противовоспалительной активности 7-*O*-глюкопиранозил-5,8-диметоксифлавона, 7-*O*-глюкопиранозида изоскутеллареина, 7-*O*-глюкопиранозида гиполаетина, а также 2'-*O*-глюкуронопиранозидов 5,7,2'-тригидроксифлавона и 5,7,2'-тригидрокси-8-метоксифлавона. Сделано предположение о том, что адаптогенное и противогипоксическое действие Адаптана обусловлено наличием 5,8-дигидроксигрупп в молекулах флавоногликозидов, входящих в состав препарата.

При недельном введении в малых дозах 3 и 10 мг/кг СФСА усилил двигательную активность мышей во все дни введения от 15 до 40% по сравнению с контрольной группой (рис. 3). СФСА проявил антагонизм к галоперидоловой каталепсии, т.е. проявил Д-дофаминостимулирующее действие, но не влиял на α -адренорецепторы.

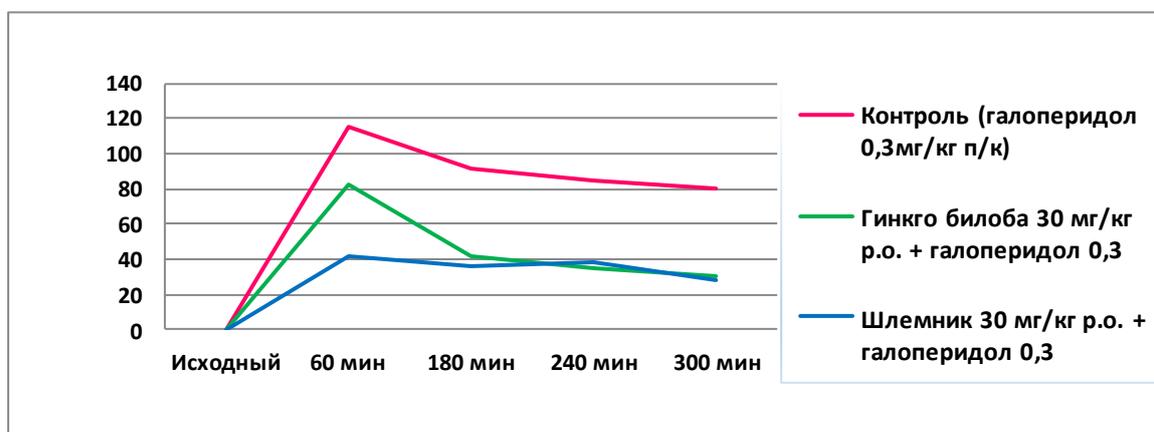


Рис.3. Действия экстрактов шлемника и гинкго билоба на галоперидоловой каталепсии

Гинкго билоба обладал аналогичным действием, но в 2 раза менее выраженным. Сравнение тонизирующих свойств Гинкго билоба и СФСА показало некоторое превосходство СФСА по влиянию на двигательную активность и более выраженное превосходство в тесте антагонизма к галоперидоловой каталепсии. Таким образом, проведенные исследования показали определённое превосходство экстракта шлемника над Гинкго билоба.

В пятой главе диссертации «Методы выделения флавоноидов, эфирных масел и экстрактов из растений рода *Scutellaria* L.» приведены данные по выделению из растительных объектов фенольных и терпеноидных соединений, физико-химические свойства и спектральные (УФ, ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, а также РСА) данные. В случае новых соединений, для которых были доказаны строение и конфигурация, проведены реакции полного и частичного кислотного и ферментативного гидролиза, ацетилирования. Подробно описаны методы КХ, БХ и ТСХ для определения и анализа продуктов реакций, системы органических растворителей, которые применялись в экспериментах.

ВЫВОДЫ

1. Проведен наукометрический анализ данных по степени изученности и хеморазнообразию флавоноидов видов рода *Scutellaria* мировой флоры. Систематизирована и представлена информация о составе флавоноидов более 80 видов *Scutellaria*, о распространении в растениях, химической структуре, источниках получения около 420 флавоноидов. На основе полученных результатов подготовлена и издана монография «Флавоноиды растений рода *Scutellaria*», которая рекомендована к использованию учеными соответствующих областей.

2. Изучен состав флавоноидов трех видов растений рода *Scutellaria* (*S. adenostegia*, *S. comosa*, *S. intermedia*). Из вышеуказанных растений выделены 35 индивидуальных флавоноидов, в том числе 14 флавонов, 4 флаванона, 2 флавонола и 15 гликозидов флавонов. Химический состав флавоноидов *S. intermedia* изучен впервые, из которого выделены 2 новых флавоногликозида.

3. На основании изучения химических превращений и спектральных данных установлено строение двух новых соединений - 5,7,2'-тригидроксифлавоон-2'-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозид и 5,7,2'-тригидрокси-8-метоксифлавоон-2'-*O*- β -*D*-глюкуронопиранозид. 7-*O*- β -*D*-Глюкопиранозид изоскутеллареина и 7-*O*- β -*D*-глюкопиранозид гиполаетина впервые обнаружены в растениях изученного рода. Из *S. adenostegia* и *S. comosa* выделены гликозиды редко встречающихся в природе 5,8-дигидрокси-производные флавонов норвогонина, изоскутеллареина и гиполаетина, для которых выявлены противовоспалительные и противогипоксические свойства.

4. Сведения о химической структуре и физико-химических свойствах новых флавоноидов включены в справочники «Natural Compounds: Flavonoids. Plant Sources, Structure and Properties» (Springer, США, 2013 г) и «Dictionary of Flavonoids» (Taylor & Francis Group CRC Press) под специальными номерами.

5. Методом хроматомасс-спектрального анализа эфирных масел *S. adenostegia* и *S. comosa*, полученных методом гидродистилляции, а также гексановой и хлороформной вытяжек из наземной части и корней *S. comosa* впервые идентифицировано 144 природных соединения, относящихся к

классу терпеноидов, альдегидов, кетонов, спиртов, фенолов, углеводов, жирных кислот и их эфиров.

6. Разработаны спектрофотометрический метод количественного определения суммы флавоноидов в надземной части *S. adenostegia*, а также ВЭЖХ метод количественного определения содержания флавоноидов в субстанции препарата «Адаптен» в пересчете на норвогонин-*O*- β -*D*-глюкопиранозид, которые будут рекомендованы к использованию при подготовке ВФС на сырье и субстанцию лекарственного средства.

7. В результате фармакологических испытаний среди выделенных веществ обнаружены соединения, обладающие выраженным адаптогенным, дофаминопозитивным, противовоспалительным и противогипоксическим действиями, имеющими преимущества перед соответствующими импортируемыми аналогами, используемыми в медицинской практике. Показано, что адаптогенное и противогипоксическое действия «Адаптена» могут быть обусловлены наличием 5,8-дигидроксигрупп в молекулах флавогликозидов, входящих в состав препарата.

8. Методом компьютерного моделирования с использованием метода QSAR сделан прогноз о противовоспалительной активности 7-*O*-глюкопиранозил-5,8-диметоксифлавона, 7-*O*-глюкопиранозид изоскутеллареина, 7-*O*-глюкопиранозид гиполаетина, а также 2'-*O*-глюкуронопиранозидов 5,7,2'-тригидроксифлавона и 5,7,2'-тригидрокси-8-метоксифлавона.

9. Разработан лабораторный регламент получения суммы флавоноидов - субстанции препарата «Адаптен» из надземной части *S. comosa*, обладающей адаптогенным действием и противовоспалительного и противогипоксического препарата из надземной части *S. adenostegia*. Получен патент на способ получения средства, обладающего адаптогенным действием из надземной части *S. comosa* (№ IAP 06277).

**SCIENTIFIC COUNCIL ON THE 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

KARIMOV ABDURASHID MUSAKHANOVICH

**FLAVONOIDS AND NON-POLAR COMPOUNDS OF PLANTS OF THE
GENUS SCUTELLARIA L FLORA OF UZBEKISTAN AND PROSPECTS
FOR THE CREATION OF EFFECTIVE MEDICINES ON THEIR BASIS**

02.00.10 – Bioorganic chemistry

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

Tashkent – 2022

The title of the doctoral dissertation (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2020.3.DSc/K88

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

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

Scientific advisor: **Botirov Erkin Khojiakbarovich**
Doctor of sciences in chemistry, professor

Official opponents: **Boboev Bahrom Nurillaevich**
Doctor of chemical sciences

Normakhamatov Nodirali Sakhobatalievich
Doctor of chemical sciences

Rakhmanberdyeva Rano Karimovna
Doctor of chemical sciences

Leading organization: **Institute of Bioorganic chemistry AS RUz**

Defense will take place on «__» _____ 2022 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: 71 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48), e-mail: plant.inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

Dissertation is registered at the Information Resource Centre of Chemistry of Plant Substances (registration number ____). (Address: 100170, Tashkent, 77 M. Ulugbek street. Phone: (+99871) 262-59-13, Fax: (+99871) 262-73-48), e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «__» _____ 2022.

(Protocol at the register №__ dated _____ 2022.)

Sh.Sh. Sagdullaev
Chairman of Scientific Council on awarding of
Scientific degrees, Dr.T.Sc., professor

N.K. Khidirova
Secretary scientific of Scientific Council on awarding of
Scientific degrees, Cand.Ch.Sc.

S.F. Aripova
Deputy Chairman of scientific seminar at
the Scientific Council on awarding of a scientific degrees,
Doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research work is to study chemical composition of flavonoids and essential oils of seven species of plants of the genus *Scutellaria* growing in Uzbekistan, to isolate and establish the structure of new compounds, identify known ones and study their pharmacological properties in order to create effective medicines of their basis.

The objects of the study are plant species of the genus *Scutellaria* of the flora of Uzbekistan: *S. adenostegia* Briq., *S. comosa* Juz., *S. haematochlora* Juz., *S. immaculata* Nevski ex Juz., *S. intermedia* Popov, *S. nepetoides* Popov ex Juz. and *S. ocellata* Juz.

The Scientific novelty of the dissertation research is as follows:

- a scientometric analysis of data on the degree of study and chemical diversity of flavonoids of the species of the genus *Scutellaria* of the world flora was carried out, information on the composition of flavonoids of more than 80 species of *Scutellaria* was systematized and presented, about the distribution in plants, chemical structure, sources of about 420 flavonoids which was prepared and published on the basis of the obtained results the monograph "Flavonoids of the *Scutellaria* genus plants";

- continuing the study of flavonoids of plants of the genus *Scutellaria* of the flora of Uzbekistan, a comparative study of the composition of flavonoids, essential oils and extracts of three species of plants of the genus *Scutellaria* (*S. adenostegia*, *S. comosa*, *S. intermedia*) was carried out, the component compositions of essential oils of 2 species and the chemical composition of flavonoids of one species of *Scutellaria* were studied for the first time.

- as a result of chemical study of three plant species of the *Scutellaria* genus, 35 individual flavonoids were isolated and identified, including 14 flavones, 4 flavanones, 2 flavonols and 15 flavone glycosides, of which 2 substances are new, 33 were identified with known compounds.

- based on the study of chemical transformations and spectral data, the structure of new compounds was established - 5,7,2'-trihydroxy-flavone-2'-*O*- β -*D*-glucuronopyranoside and scutevulin-2'-*O*- β -*D*-glucuronopyranoside; 7-*O*- β -*D*-glucopyranosides of isoscutellarein and hypolaetine for the first time isolated from plants of the studied genus;

- glucosides rarely found in nature 5,8-dihydroxy-derivatives of flavones - norvogonin, isoscutellarein and hypolaetin were isolated from *S. adenostegia* and *S. comosa*, for which anti-inflammatory and anti-hypoxic properties were revealed;

- the molecular and spatial structure of 5-hydroxy-3,6,7,8-tetramethoxyflavone in the crystal form established by X-ray diffraction analysis;

- the component composition of the essential oil from the aerial part of *S. adenostegia* was studied for the first time, 33 volatile compounds were identified;

- for the first time, the component compositions of essential oil, volatile compounds of hexane and chloroform extracts of the aerial part and roots of *S.*

somosa were studied, in which 34, 57 and 20 compounds were identified, respectively;

- as a result of pharmacological studies, it was revealed that the sum of flavonoids of the aerial part of the *S. comosa* plant has adaptogenic and antihypoxic activity, and the sum of flavonoids of the aerial part of *S. adenostegia* has antihypoxic, anti-inflammatory and dopamine-positive activities.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the study of Flavonoids and non-polar compounds of plants of the genus *Scutellaria* L flora of Uzbekistan and prospects for the creation of effective medicines on their basis:

- patent for invention No. IAP 06277, 2020 AIS RUz: "Method for obtaining a remedy with an adaptogenic effect". As a result, it became possible to create a medicinal product based on local plant raw materials;

- the results obtained by the dissertation were used in the project of fundamental research No.TA-FA-F7-008, carried out in 2016-2020, and included in the reports (certificate of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan No. 4/1255-3262 dated November 22, 2021), as a result, substances with antihypoxic and anti-inflammatory effects were found;

- scientific results on the study of flavonoids and components of essential oils of plants of the genus *Scutellaria* have been used in more than 50 publications of leading foreign scientific journals with a high impact factor in identifying natural compounds, establishing their structure, as well as to obtain the necessary scientific information: [Front. Pharmacol., 2020, V.11. IF-4.65; J. Ethnopharmacol., 2021, V. 265, RG, IF-3.52; Pharm. Biol., 2018, V. 56 (1), RG, IF-2.49; RSC Advances, 2019, 9(44), RG, IF-2.57; Holzforschung, 2020, 74 (2), RG, IF-1.78; Arab. J. Chem., 2016, 9, S411, RG, IF-1.02; J. Immunoassay Immunochem., 2017, 38 (5), RG, IF-0.91, etc.]. The scientific results obtained by the dissertation were used to prove the structure and identify the biological activity of phenolic compounds isolated from various plants;

- the established chemical structures and physico-chemical properties of new flavonoids are included in the handbook "Natural Compounds: Flavonoids. Plant Sources, Structure and Properties" (Springer, 2013, pp. 57, 59) and in the international dictionary "Dictionary of Flavonoids" (Taylor & Francis Group CRC Press, 2015) under the numbers 442201-59-4, 866621-11-6 and recommended for use by doctoral students and undergraduates in describing the structures and chemical properties of new natural compounds;

- the results of scientometric analysis of data on the degree of study and chemical diversity of flavonoids of plants of the *Scutellaria* genus are presented in a review article (Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2017, V.43, No. 7, Pp. 691-711), as well as in the monograph "Flavonoids of plants of the genus *Scutellaria* L." (Tashkent: "Fan va texnologiya", 2016, 180 p.). The materials of the monograph and published works are used at the Department of Pharmacognosy with Botany and the basics of Phytotherapy of the Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation in the educational process and in the preparation of term papers and theses. As a result, it is possible

for graduate students and undergraduates to obtain the necessary scientific information when preparing dissertations and final qualifying works (reference of Samara State Medical University no. 1230/109-23-4721 dated November 19, 2021).

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 182 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть; Part)

1. Каримов А.М., Ботиров Э.Х., Маматханов А.У., Сагдуллаев Ш.Ш. Флавоноиды растений рода *Scutellaria* L. // - Монография. - Ташкент: «Fan va texnologiya», - 2016. 180 с.
2. Каримов А.М., Юлдашев М.П. Ботиров Э.Х. Флавоноиды *Scutellaria adenostegia* Briq. // *Химия растительного сырья*. – Барнаул. –2015. – № 1. – С. 63-68 (02.00.00; №3).
3. Karimov A.M., Botirov E.Kh., Flavonoids from the aerial part and roots of *Scutellaria adenostegia* // *Chemistry of Natural Compounds*. – Springer, USA. – 2015. -V. 51 №4. - P. 764-765. (02.0000 №3 IF-0.7; №11 IF-0.8; №40, RG, IF-0.52).
4. Karimov A.M., Drenin A.A., Vasina N.A., Botirov E.Kh., GC-MS study of nonpolar constituents from *Scutellaria comosa* // *Chemistry of Natural Compounds*. - Springer, USA. - 2015, -V. 51, № 6. P.1188-1190 (02.0000 №3 IF-1.0; №11 IF-0.8; №40, RG, IF-0.52).
5. Karimov A.M., Botirov E.Kh., 7-O-glucosides of norwogonin and isoscutellarein from the aerial part of *Scutellaria adenostegia* // *Chemistry of Natural Compounds*. - Springer, USA. - 2016, -V.52 № 5. - P. 907-908 (02.0000 №3 IF-0.9; №11 IF-0.8; №40, RG, IF-0.46).
6. Karimov A.M., Slobodyanyuk T.N., Botirov E.Kh. Flavonoids from the aerial part of *Scutellaria intermedia*. // *Chemistry of Natural Compounds*. - Springer, USA. - 2017. -V.53. № 4. - P. 745-746. (02.0000 №3 IF-0.9; №11 IF-0.8; №40, RG, IF-0.46)
7. Karimov A.M., Slobodyanyuk T.N., Botirov E.Kh.. New flavonoid glicuronides from the aerial part of of *Scutellaria intermedia* // *Chemistry of Natural Compounds*. - Springer, USA. - 2017. -V. 53. № 4. - P. 638-641. (02.0000 №3 IF-1.0; №11 IF-0.8; №40, RG, IF-0.46)
8. Karimov A.M., Botirov E.Kh., Structural Diversity and State of Knowledge of Flavonoids of the *Scutellaria* L. Genus. // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2017, Vol. 43, No. 7, Pp. 691–711. (02.0000 №3 IF-1.2;) IF-0.82
9. Botirov E.Kh., Karimov A.M. Flavonoids from Roots of *Scutellaria intermedia*. // *Chemistry of Natural Compounds*. - Springer, USA. – 2018. -V. 54. № 3, -P. 577-578. (02.0000 №3 IF-0.8; №11 IF-0.8; №40, RG, IF-0.46)
10. Каримов А.М., Попков А.С., Остроушко Ю.В., Туртаева Р.И., Ботиров Э.Х. Исследование флавоноидов корней *Scutellaria intermedia*. // *Химия растительного сырья*. – Барнаул. –2018. –№ 4. –С. 89-94. (02.00.00; №3 IF-0.20).
11. Karimov A.M., Ostroushko Yu.V., Botirov E.Kh. Flavone glucosides from the aerial part of *Scutellaria comosa*. // *Chemistry of Natural Compounds*. -

Springer, USA. - 2019. -V. 55. №. 3, P. 545-546. (02.0000 №3 IF-1.0; №11 IF-0.8; №40, RG, IF-0.79).

12. Aisa H. A., Izotova L., Karimov A., Botirov E., Mamadrahimov A., Ibragimov B. Crystal, molecular structure and Hirshheld surface analysis of 5-hydroxy-3,6,7,8-tetramethoxyflavone. // *Acta Crystallogr. E. Crystallogr Commun.* 2020. -V. 76. -№.-11. P.1748-1751. (02.0000 № 3).IF-1.2

13. Эргашева Ш.А, Маматханова М.А., Набиев А., Каримов А.М., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Разработка технологической схемы получения и изучение антигипоксической активности сухих экстрактов из наземной части *Scutellaria adenostegia*. // *Химико-фармацевтический журнал.* 2021. - Т.55. -№6. -С. 28-33. (02.0000; № 3 IF-0.9; №11 IF-0.83).

14. Karimov A.M., Bobakulov Kh.M., Ostroushko Yu.V., Botirov E.Kh., Mamadrahimov A.A., Abdullaev N.D. Essential oil composition of two species of *Scutellaria* aerial parts. // *Химия растительного сырья.* –Барнаул. -2021. –№ 4. С. 139-144 (02.00.00; №3).

15. Патент UZ № IAP 06277 (2020 й). Каримов А.М., Маматханова М.А., Ботиров Э. Х., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Сагдуллаев Ш.Ш., Сыров В.Н., Сасмаков С.А., Эгамова Ф.Р., Хушбактова З.А., Эргашева Ш.А. «Способ получения средства, обладающего адаптогенным действием». 21.07.2017.

II бўлим (II часть, II part)

16. Karimov A.M., Yuldashev M.P. Flavonoids of two species of *Scutellaria* genus // 4th International symposium on the Chemistry of natural compounds. Turkey, June 6-8. –Isparta, 2001. – P. 25-26.

17. Сиддиков Г., Каримов А.М., Абдуллаев Ш.В. Фенольные соединения шлемников Узбекистана. // *Материалы V Республиканской конференции молодых химиков.* –Наманган, 2006. -С.88-91.

18. Сиддиков Г., Каримов А.М., Абдуллаев Ш. В. Фенольные соединения шлемников Узбекистана. // *Сборник научных и методических трудов.* - Санкт-Петербург, 2006, -С. 60-64.

19. Юлдашев М.П., Каримов А.М. Флавоноиды *Scutellaria immaculata* Nevski. Наука и инновации XXI века: XII Окружная конференция молодых ученых Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Том 2. – Сургут: ООО «Таймер», 2011. С. 140-142.

20. Muradov M., Karimov A.M., Siddiqov G. Flavanoids of plants to *Lamiaceae* family (*Scutellaria*) of Central Asia (Chatkal) 2nd International scientific conference “European Applied Sciences: modern approaches in scientific researches” 18-19 th February 2013 Volume 1. Stuttgart, Germany. 222-224h

21. Каримов А.М., Ботиров Э.Х. Хромато-масс-спектрометрическое изучение неполярных компонентов наземной части *Scutellaria comosa* Juz. Конференция молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвященный памяти академика С.Ю.Юнусова, Ташкент, 2015, с. 226.

22. Karimov A.M., Botirov E.Kh., Shamy'anov I.D. Gas Chromatography /mass-spectral studies of *Scutellaria comosa* (тезисы) // XIth Inter. Symp. on the

Chemistry of Natur. Compounds: Abstracts. -Antalya, Turkey, October 2015. –P. 171.

23. Каримов А.М., Ботиров Э.Х., Абдуллаев Н.Д., Абдуллаев Ш.В., Тўрабоев А. Спектры ^{13}C ЯМР 7-О-глюкозиды норвогонина и изоскутеллареина из наземной части *Scutellaria adenostegia* Briq. V Международная конференция. “Актуальные проблемы молекулярной спектроскопии конденсированных сред” Самарканд 22-24 сентябрь 2016. с.63

24. Каримов А.М., Слободянюк Т.Н., Ботиров Э.Х. Флавоноиды наземной части *Scutellaria intermedia* Popov. В сборнике: Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: Материалы VII Всероссийской конференции с международным участием. – Барнаул, 2017. С. 148-149.

25. Ботиров Э.Х., Каримов А.М. Флавоноиды растений рода *Scutellaria* L.: Строение, свойства и биологическая активность. В сборнике научных статей по материалам X Международного симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва, 14-19 мая 2018 г. С. 232-237.

26. Каримов А.М., Попков А.С., Остроушко Ю.В., Туртаева Р.И., Ботиров Э.Х. Исследование флавоноидов корней *Scutellaria intermedia*. В сборнике научных статей по материалам X Международного симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты», Москва, 14-19 мая 2018 г. С. 283-288.

27. Каримов А.М., Остроушко Ю.В., Ботиров Э.Х. Биологически активные флавоноиды из шлемника хохлатого, произрастающего в Наманганской области. “Фарғона водийси худудларидаги маҳаллий хом-ашёлардан фойдаланиш асосида импорт ўрнини босувчи маҳсулотлар ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” мавзусида Халқаро конференция материаллари тўплами. Наманган, 27-28 Октябр, 2018, Р. 504-506.

28. Остроушко Ю.В., Каримов А.М., Ботиров Э.Х. Флавоноглюкозиды наземной части *Scutellaria comosa* Juz. Наука и инновации XXI века. Сборник статей по материалам V Всероссийской конференции молодых ученых. В 3-х томах. 2018. Т.1. С. 117-120.

29. Янышева Т.Н., Каримов А.М. Исследование флавоноидов наземной части *Scutellaria intermedia*. Наука и инновации XXI века. Сборник статей по материалам V Всероссийской конференции молодых ученых. В 3-х томах. 2018. Т.1. С. 128-130.

30. Каримов А.М., Остроушко Ю.В., Ботиров Э.Х. Флавоноглюкозиды наземной части *Scutellaria comosa*. XI Всероссийская научная конференция с международным участием и школа молодых ученых «Химия и технология растительных веществ». Тезисы докладов. Май, 2019 г. Сыктывкар, С. 115.

31. Каримов А.М., Ботиров Э.Х. Биологически активные компоненты растений рода *Scutellaria* L. IX Республиканская конференция «Проблемы предмета биоорганической химии», посвященная памяти академика А. С. Садыкова. Наманган, 26-27 апреля 2019 г. Том. 1. С. 13-16.

32. Каримов А.М., Остроушко Ю.В. Флавоноиды и неполярные компоненты *Scutellaria comosa*. Программа и тезисы научно-практической конференции молодых ученых, посвященный 110-летию академика С.Ю. Юнусова «Актуальные проблемы химии природных соединений», Ташкент, 2019, с. 53.

33. Karimov A.M., Nekhoroshev S.V., Nekhorosheva A.V., Botirov E.Kh. Gas chromatography-mass-spectral studies of *Scutellaria adenostegia* Briq. XIII International Symposium “Actual problems of Chemistry, Biology and Technology of Natural Compounds” October, 2019, Shanghai, P.132

34. Каримов А.М., Бобакулов Х.М., Остроушко Ю.В., Ботиров Э.Х. “Исследование состава эфирных масел двух видов растений рода *Scutellaria*” В сборнике: Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы VII Всероссийской конференции. Барнаул, 2020. С. 63-65 с.

35. Каримов А.М., Остроушко Ю.В., Мулюкин М.А., Ботиров Э.Х. Количественное определение флавоноидов в надземной части *Scutellaria adenostegia*, “Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожига ва келажаги” илмий-амалий конференцияси материаллари туплами, Тошкент, 27 май 2021 й., 206-207 б.

36. Каримов А.М., Остроушко Ю.В., Мулюкин М.А., Маматханова М.А., Эргашева Ш.А., Аскарлова О.К., Ботиров Э.Х. Биологически активные производные 5,8-дигидроксифлавонов из надземной части *Scutellaria comosa* Международная научно-практическая конференция «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы». Томск, сентябрь, 2021. С. 124-126.

37. Ergasheva Sh.A., Mamatkhanova M.A., Karimov A. M., Khalilov R. M., Botirov E. N., Mamatkhanov A.U. Study of the extraction process of the sum of flavonoids from the aerial part of *Scutellaria comosa*. 14th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent. 2021. October 7-8, P.87.

38. Каримов А.М., Жураев М.У., Эргашева Ш.А., Маматханова М.А., Ботиров Э.Х., Пулатова Ф. Количественное определение флавоноидов надземной части *Scutellaria comosa*. Международная научно-практическая конференция «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» г. Ташкент, 18–19 ноября 2021 г. С. 231-232.

39. Каримов А.М., Эгамова Ф.Р., Эргашева Ш.А., Маматханова М.А., Ботиров Э.Х., Сыров В.Н., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Получение, химический состав и фармакологические свойства адаптогенного препарата из надземной части *Scutellaria comosa*. Материалы международной научной и научно-технической конференции «Современные проблемы биоорганической химии», Фергана, 23 ноября 2021 года, стр. 143-148.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди. Унинг ўзбек, рус ва инглиз тили матнлари мос келади.

Босишга рухсат этилди: 13.04.2022
Бичими: 60x84 $1/16$ «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 3,8. Адади 100. Буюртма: № 85
Тел: (99) 3832 99 79; (97) 815 44 54
Гувоҳнома reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Манзил: Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6 уй.