

**АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ  
ХИМИИ ИМ. АКАДЕМИКА  
А.С. САДЫКОВА**

**МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНОЙ  
КОНФЕРЕНЦИИ**

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
РАЗВИТИЯ  
БИООРГАНИЧЕСКОЙ  
ХИМИИ**

**13 – 14 ноября 2023 г.**

**г. Ташкент**



**Редакционная коллегия:**

Ощепкова Ю.И. – д.х.н., профессор, заместитель директора по научной работе ИБОХ АН РУз; Зиявитдинов Ж.Ф. – д.х.н., профессор, заведующий лабораторией; Матчанов А.Д. – д.х.н., профессор, заведующий лабораторией; Ашуров Ж.М. – д.х.н., профессор, заведующий лабораторией; Шомуратов Ш.А. – д.х.н., заведующий лабораторией; Тагайалиева Н.А. – к.б.н., заведующий лабораторией; Гафуров М.Б. – д.х.н., профессор; Хашимова Н.Р. – д.б.н.; Хашимова З.С. – д.б.н.; Махмудов С.Р. – к.т.н., заведующий лабораторией; Гайибов У.Г. – к.б.н.

**Ответственный редактор:**

Ощепкова Ю.И. – д.х.н., профессор, заместитель директора по научной работе ИБОХ АН РУз.

Сборник трудов международной научной конференции «Актуальные проблемы развития биоорганической химии»: материалы конференции (13–14 ноября 2023 г.). — Ташкент, 2023. — 483 с.

В сборник вошли материалы выступлений, докладов и тезисы публикаций ученых по итогам международной научной конференции, посвященные обсуждению современного состояния и актуальных проблем развития биоорганической химии, молекулярной медицины и биотехнологии.

*Материалы публикуются в авторской редакции. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, собственных имен, статистических данных и прочих сведений.*

# ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

## ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Салихов Ш.И., Абдурахманов И.Ю., Егоров А.М., Ощепкова Ю.И.,  
Зиявитдинов Ж.Ф., Бердиев Н.Ш., Зияев Х.Л.

Институт биоорганической химии АН РУз, Узбекистан, г. Ташкент,  
ул. Мирзо Улугбека 83, E-mail: [joshepkova05@rambler.ru](mailto:joshepkova05@rambler.ru)

Инфекционные болезни, в том числе и новые, составляют угрозу для человечества, поскольку являются причиной трети общего ежегодного количества смертей в мире. Среди огромного количества возбудителей инфекционных болезней особое место принадлежит вирусам. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) объявила 21 век столетием вирусов. Грипп и острые инфекции верхних дыхательных путей среди всех инфекционных болезней имеют наибольшее влияние на состояние здоровья населения земного шара. Кроме того, они занимают первое место среди причин временной потери работоспособности.

В настоящее время медицина располагает сравнительно небольшим количеством средств специфической противовирусной терапии. Многие из применяемых в практике здравоохранения противовирусных препаратов имеют ряд существенных недостатков, среди них такие, как высокая нефротоксичность, низкая биодоступность, быстрое развитие устойчивости штаммов вирусов к препаратам. Все это обуславливает необходимость создания более эффективных противовирусных препаратов, в том числе и на основе биологически активных веществ (БАВ) природного происхождения.

В связи с этим поиски новых природных источников БАВ, обладающих противовирусной активностью, как и расширение уже существующей базы фармакопейных лекарственных растений, в настоящее время по-прежнему актуальны.

Институтом биоорганической химии АН РУз на протяжении двадцати лет разрабатываются противовирусные лекарственные препараты из растительного сырья, большим достоинством которых является широкий спектр биологической активности, практическое отсутствие токсичности и высокая эффективность.

Ряд противовирусных препаратов создан на основе госсипола – специфического альдегидонафтола, получаемого из черного хлопкового масла, продукта переработки хлопковых семян или из коры корней хлопчатника *Gossipium sp.* семейства *Malvaceae*.

Противовирусное действие госсипола проявляется в малых концентрациях препарата в отношении целого ряда миксо- и герпесвирусов и практически полностью инактивирует все РНК-содержащие вирусы (вирус гриппа А/PR-8/34 (HON1), А2/Гонконг/1/68 (H2N2), А2/Англия/42/72 (H3N2), В/Токио, вирусы гриппа птиц и болезни Ньюкасла) и ДНК-содержащие вирусы (кератогенный «1С», «9С» и дерматотропный «64» штаммы вируса герпеса, вирус болезни Ауески), что указывает на широкий диапазон его действия.

Госсипол относится к IV классу малотоксичных веществ.

**3%-ый линимент Госсипола** применяется при герпетических поражениях кожи, слизистых оболочек и псориазе.

На основе госсиполуксусной кислоты разработан препарат **Мегосин**, проявляющий свое противовирусное действие в отношении герпесвирусов. Противовирусное действие мегосина проявляется в прямом вирулицидном действии и в способности индуцировать в организме человека образование высоких титров интерферона. Мегосин относится к V классу практически нетоксичных веществ. Применение **мази Мегосин 1%** наиболее



эффективно в ранние сроки заболевания при наличии отечности, гиперемии, единичных герпетических пузырьков. Мегосин разрешен для широкого медицинского применения в качестве антигерпетического средства для лечения вирусных заболеваний кожи и слизистых оболочек у взрослых.

На основе иминопроизводного госсипола разработан препарат **Рагосин**. Рагосин индуцирует синтез эндогенного интерферона в организме, стимулирует иммунную систему и обладает прямым противовирусным действием. Рагосин относится к IV классу малотоксичных веществ. Проведенные клинические испытания Рагосина свидетельствуют о безвредности его использования по сравнению с другими гепатопротекторами. Рагосин разрешен для широкого медицинского применения для профилактики и лечения вирусных гепатитов В, С, D.

На основе комплекса иминопроизводного госсипола с N-поливинилпирролидоном разработан препарат **Гозалидон**, обладающий антихламидийным свойством. Гозалидон стимулирует образование эндогенных  $\alpha$ - и  $\gamma$ - интерферонов в организме, обладает пролонгированным антихламидийным действием, что приводит к подавлению роста хламидийной инфекции. Гозалидон относится к V классу практически нетоксичных веществ. В результате проведенных клинических исследований разрешен к применению для лечения хламидийной инфекции.

На основе комплекса мегосина с N-поливинилпирролидоном разработан препарат **Рометин**, обладающий интерферон индуцирующим действием. Рометин индуцирует синтез эндогенного интерферона в организме, стимулирует иммунную систему и обладает прямым противовирусным действием. Препарат относится к VI классу относительно безвредных веществ и разрешен к применению для лечения и профилактики ОРЗ и ОРИ (гриппа).

Дополнительно, в Институте биоорганической химии АН РУз ведутся работы по разработке противовирусных препаратов на основе растительных объектов, богатых гидролизуемыми танинами [1-4]. Так, в период пандемии коронавирусной инфекции было определено, что **Рутан**, представленный суммой полифенолов из *Rhus coriaria*, зарегистрированный в 2015 году МЗ РУз и разрешенный к применению в медицинской практике в качестве противовирусного препарата для лечения вирусов гриппа А-Н3N2 и H1N1, гриппа В, эффективно ингибирует две жизненно важные ферментные системы вируса SARS-CoV-2: 3CL pro и РНК-зависимую РНК-полимеразу [5] и может быть использован в качестве противовирусного препарата для лечения коронавирусной инфекции.

Результаты доклинических токсикологических исследований позволили провести клинические исследования препарата Рутан у взрослых и детей для выявления возможности рекомендации препарата для клинического применения в Республике Узбекистан у больных коронавирусной инфекцией SARS-COV-2 в соответствии с действующими законами РУз и этическими принципами Хельсинской декларации.

Клинические испытания препарата успешно были проведены на взрослых и детях на базе ГУ «Специализированной больницы Зангиота №1 для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией» и доказана эффективность его применения [6, 7, 8]. По результатам клинических испытаний противовирусный препарат Рутан Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан разрешен к широкому применению для лечения больных легкой и средней степени тяжести COVID-19 (Рег. удостоверение №DV/M 03750/03/21 от 01.03.2021г.). Дополнительными проведенными клиническими исследованиями было установлено, что у пациентов с COVID-19 легкой и среднетяжелой

формы после применения препарата Рутан частота постковидных проявлений регистрируется значительно реже, чем у пациентов контрольной группы [6, 7].

Литература

[1] Мавлянов С.М., Абдулладжанова Н.Г., Пирниязов А.Ж., Далимов Д.Н., Салихов Ш.И. Патент UZ IAP 04577 «Средство, проявляющее антигипоксическую активность»

[2] Салихов Ш.И., Мавлянов С.М., Карамов Э.В., Абдулладжанова Н.Г., Корнилаева Г.В., Сидорович И.Г., Хаитов Р.М. Патент UZ IAP 04523 «Средство, проявляющее анти-ВИЧ-активность»

[3] Салихов Ш.И., Мавлянов С.М., Карамов Э.В., Абдулладжанова Н.Г. Патент UZ № IAP 04524 «Средство, обладающее противогриппозным действием»

[4] Салихов Ш.И., Мавлянов С.М., Карамов Э.В. Патент UZ № IAP 04666 «Средство, проявляющее анти-ВИЧ-активность»

[5] Средство, блокирующее протеазу 3CLpro и РНК-полимеразу RdRp РНК-вирусов. Патент IAP 06574 от 21.09.2021 г.

[6] Ибадова Г.А., Мусабаев Э.И., Ражабов И.Б., Байназаров М.М. Оценка эффективности препарата Рутан в комплексной терапии COVID-19 и постковидных состояний у детей. // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2022. – №4.1 (138). – С. 39-45.

[7] Ибадова Г.А., Мусабаев Э.И., Ражабов И.Б., Кадырова Н.Э., Каримов Д.А., Байназаров М.М., Мардонова Х.А. Отечественный препарат Рутан и его возможности при лечении COVID-19 у детей. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2022. – №4. – С. 102-104.

[8] Саматова И.Р., Байжанов А.К., Хикматуллаева А.С. Эффективность комплексной терапии больных с легким и среднетяжелым течением COVID-19 // Инфекция. Иммунология и фармакология. – 2021. - №4. – С. 90-94.

**КОМБИНАТОРНАЯ ХИМИЯ И БИОЛОГИЯ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ  
БИОМЕДИЦИНЫ**

**Габибов А.Г.**

*Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова  
Российской академии наук, ИБХ РАН,  
Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, [office@ibch.ru](mailto:office@ibch.ru),  
[www.ibch.ru](http://www.ibch.ru)*

Биомедицина XXI века призвана решать проблему борьбы с онкологическими, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями. Во многом успех зависит от умения работать с большими данными, как в области биоинформатики, так и в области совершенствования скрининговых технологий. Различные микрофлюидные платформы позволяют обеспечивать скрининг гигантских массивов индивидуальных клонов и обеспечивать исследование функциональности на уровне единичных клеток и молекул. Данная технология была нами применена для анализа микробиоты ротовой полости диких животных с целью поиска продуцентов антибиотиков. Была показана принципиальная возможность выделения регуляторных элементов, ферментативных кластеров, ответственных за антибиотиковую резистентность. Применение микрофлюидных технологий и подходов комбинаторной химии и биологии позволили разработать новые иммунобиологические препараты на основе антител и Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR-T), необходимых для борьбы с онкологией.

Предложена технология получения индивидуальных терапевтических антител из крови переболевших или вакцинированных индивидов. Получены нейтрализующие антитела высокой эффективности к SARS-CoV-2, получена их трехмерная структура и на ген-модифицированных мышах со 100% летальностью при заражении вирусом показана протективная эффективность. Методами машинного обучения и QM/MM получены новые эффективные биокатализаторы на основе ферментов и антител.

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ  
И ЕЕ ПОДАВЛЕНИЕ ИНГИБИТОРАМИ**

**Егоров А.М.**

*Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр.3; e-mail: alex.m.egorov@enz.chem.msu.ru*

Проблема резистентности патогенных бактерий к антибиотикам приобрела характер глобальной мультифакторной угрозы, что вызывает необходимость ее разностороннего изучения. В реализации разнообразных механизмов резистентности участвуют суперсемейства бактериальных ферментов, совокупность которых получила название «энзистом». Важнейшей составляющей «энзистомы» являются бета-лактамазы (БЛ), обуславливающие устойчивость бактерий к бета-лактамным антибиотикам. БЛ разрушают структуру антибиотиков, гидролизуя амидную связь в их бета-лактамном кольце. В настоящее время бета-лактамные антибиотики разделяются на четыре группы, включающие сотни вариантов молекул. Общая численность БЛ, выделенных из клинических штаммов патогенных бактерий и полученных в экспериментальных лабораториях, достигла более 7000 вариантов ферментов. Они различаются по структуре, каталитической активности, специфичности и стабильности и содержат в активном центре серин или цинк.

В эволюции БЛ основную роль играют мутации аминокислот, которые делятся на ключевые и сопутствующие, влияющие на их активность, специфичность и стабильность. Особое внимание уделяется мутациям пептидных петель. Мутации  $\Omega$ -петли, входящей в структуру активного центра, влияют на изменение его конформации.

Основным методом борьбы с БЛ являются ингибиторы этих ферментов. В настоящее время проводятся широкие научные исследования ингибиторов для создания новых антибактериальных препаратов на основе комплексов антибиотиков и ингибиторов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова 123032300028-0.*

## АДРЕСНЫЕ СТРУКТУРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ РАКА

Деев С.М.

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
Россия, г. Москва 117997, ул. Миклухо-Маклая, 16/10  
e-mail: [biomem@mail.ru](mailto:biomem@mail.ru)

Проблема поиска новых высокотехнологичных подходов к терапии опухолевых новообразований особенно остро стоит на фоне ежегодного прироста регистрации новых случаев онкологических заболеваний и увеличения летальных исходов. Несмотря на значительные успехи в усовершенствовании методов лечения рака, не существует надежных универсальных подходов, позволяющих одновременно элиминировать первичный узел и отдаленные метастазы, зачастую оказывающиеся более устойчивыми к терапии. Наряду с эффективностью разрабатываемых препаратов важную роль играет избирательность доставки терапевтического агента к клеткам-мишеням с целью снижения общей токсической нагрузки на организм. Нами предложен ряд подходов для персонифицированного лечения пациентов с онкологическими заболеваниями на основе инновационных многофункциональных структур, сочетающих в себе высокоселективные элементы для распознавания опухолевых клеток, и агенты для высокоточной диагностики и эффективной терапии рака.

Будут рассмотрены ключевые аспекты создания таргетных многофункциональных структур и проведено сравнение различных вариантов направляющих молекул по их способности выявлять патогенные очаги в организме, изложены новейшие направления онкотераностики, призванные существенно улучшить избирательность воздействия на опухоли, такие как соединение нацеливающих каркасных белков с альбумин-связывающим доменом и претаргетинг. Отдельное внимание будет уделено новому направлению – созданию адресных радионаноматериалов. Дан объективный анализ их преимуществ и недостатков, предложены решения, призванные снизить нежелательное воздействие на здоровые органы и ткани организма и улучшить доставку в патогенные очаги.

### Литература

- [1] Bragina, O., et al. (2023). Direct Intra-Patient Comparison of Scaffold Protein-Based Tracers, [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ADAPT6 and [<sup>99m</sup>Tc]Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3, for Imaging of HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers*, **15**(12), 3149.
- [2] Kalinovskiy, D. V., et al. (2023). Minibody-Based and scFv-Based Antibody Fragment-Drug Conjugates Selectively Eliminate GD2-Positive Tumor Cells. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(2), 1239.
- [3] Shipunova, V. O., et al. (2023). Targeted Two-Step Delivery of Oncotheranostic Nano-PLGA for HER2-Positive Tumor Imaging and Therapy In Vivo: Improved Effectiveness Compared to One-Step Strategy. *Pharmaceutics*, **15**(3), 833.
- [4] Xu, T., et al. (2023). Feasibility of Co-Targeting HER3 and EpCAM Using Seribantumab and DARPIn-Toxin Fusion in a Pancreatic Cancer Xenograft Model. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(3), 2838.
- [5] Bragina O., et al. (2022). Phase I trial of <sup>99m</sup>Tc-(HE)<sub>3</sub>-G3, a DARPIn-based probe for imaging of HER2 expression in breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, **63**(4), 528-535.
- [6] Zavestovskaya I. N., et al. (2023). Boron Nanoparticle-Enhanced Proton Therapy for Cancer Treatment. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, **13**(15), 2167.

[7] Komedchikova E. N., et al. (2023). Two-Step Targeted Drug Delivery via Proteinaceous Barnase-Barstar Interface and Doxorubicin-Loaded Nano-PLGA Outperforms One-Step Strategy for Targeted Delivery to HER2-Overexpressing Cells. *Pharmaceutics*, **15**(1), 52.

[8] Kalinovsky D.V., et al. (2022). Therapeutic efficacy of antibody-drug conjugates targeting GD2-positive tumors. *J. Immunother. Cancer*, **10**(6).

[9] Stepanov A.V., et al. Switchable targeting of solid tumors by BsCAR T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2022). **119**(46), e2210562119.

[10] Abakumova T.O., et al. (2022). Barnase-Loaded Vaterite Nanoparticles Functionalized by EpCAM Targeting Vectors for the Treatment of Lung Diseases. *ACS Applied Nano Materials*, **5**(8), 10744-10754.

[11] Tolmachev V.M., et al. (2022). Targeted nuclear medicine. Seek and destroy. *Russian Chemical Reviews*, **91**(3), RCR5034.

[12] Shramova E.I., et al. (2022). Genetically encoded BRET-activated photodynamic therapy for the treatment of deep-seated tumors. *Light: Science & Applications*, **11**(1), 1-13.

[13] Zelepukin I.V., et al. (2022). Direct photoacoustic measurement of silicon nanoparticle degradation promoted by a polymer coating. *Chemical Engineering J.*, **430**, 132860.

[14] Zelepukin I.V., et al. (2022). Flash drug release from nanoparticles accumulated in the targeted blood vessels facilitates the tumour treatment. *Nat Commun*. **13**(1), 6910.



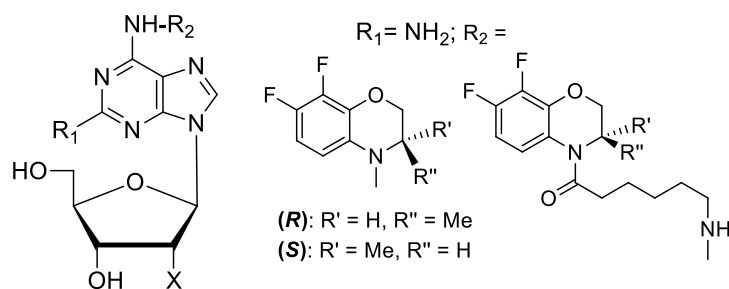
## ОСОБЕННОСТИ ХИМИКО-ФЕРМЕНТАТИВНОГО СИНТЕЗА МОДИФИЦИРОВАННЫХ НУКЛЕОЗИДОВ

**Константинова И.Д., Фатеев И.В., Елецкая Б.З., Берзина М.Я., Смирнова О.С.,  
Кнорре В.Д., Уранская Е.А., Мирошников А.И.**

*Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова  
Российской академии наук, ИБХ РАН,  
Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, [office@ibch.ru](mailto:office@ibch.ru),  
[www.ibch.ru](http://www.ibch.ru)*

Химико-ферментативный способ синтеза модифицированных нуклеозидов получил широкое распространение благодаря высокой эффективности генно-инженерных нуклеозидфосфорилаз, используемых на стадии ферментативного гликозилирования. Пуриннуклеозидфосфорилазы *E. coli* (ПНФ) являются ключевыми ферментами для осуществления реакций трансгликозилирования. Известно, что данная реакция характеризуется высокой стерео- и региоселективностью, экологически безопасна. ПНФ обладает широкой субстратной специфичностью: эффективно гликозилирует различные пурины, бензимидазольные основания и 1,2,4-триазолы. Фермент акцептирует в активном центре не только природные углеводные остатки – рибозу и 2-дезоксирибозу, но и способен гликозировать основания остатками D-арабинозы, 2-дезоксид-2-фторарабинозы и др. Превращение основания в нуклеозид зависит от сложности модификации основания и типа углеводного фрагмента, конверсия варьируется от 12 до 95%.

Наши экспериментальные данные подтверждают возможность использования в синтезе пуриновых нуклеозидов оснований, несущих объемные заместители различной природы по С6 атому. Причем синтез N9-модифицированных нуклеозидов идет региоселективно с пуринами, имеющими аминогруппы в С2 или С6 положениях пурина.

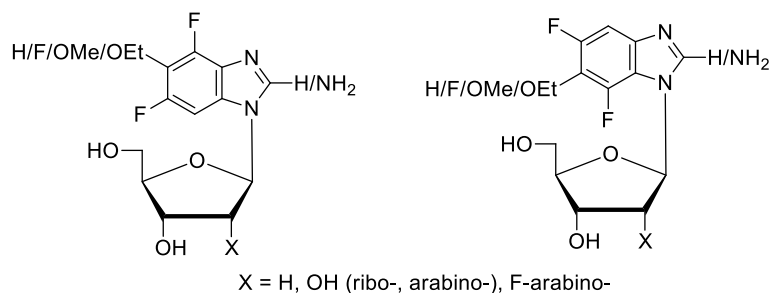


$R_1 = \text{H, NH}_2, \text{Cl, F}$

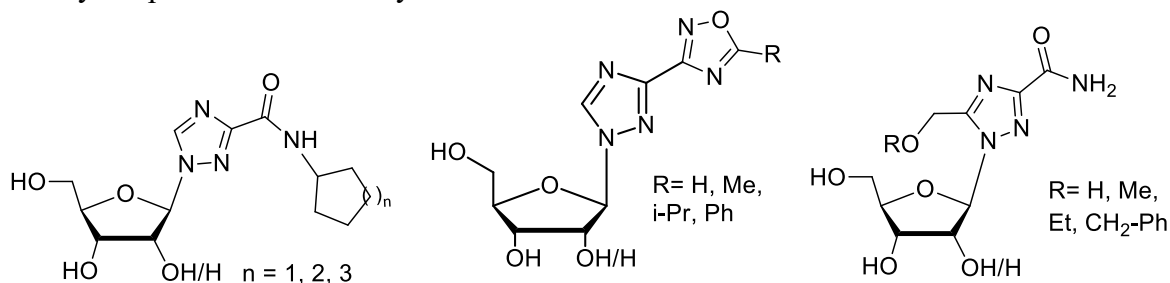
$R_2$  - from H to  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$ , alkyl, aryl, amino acids, etc

X = H, OH (ribo-, arabino-), F-arabino-

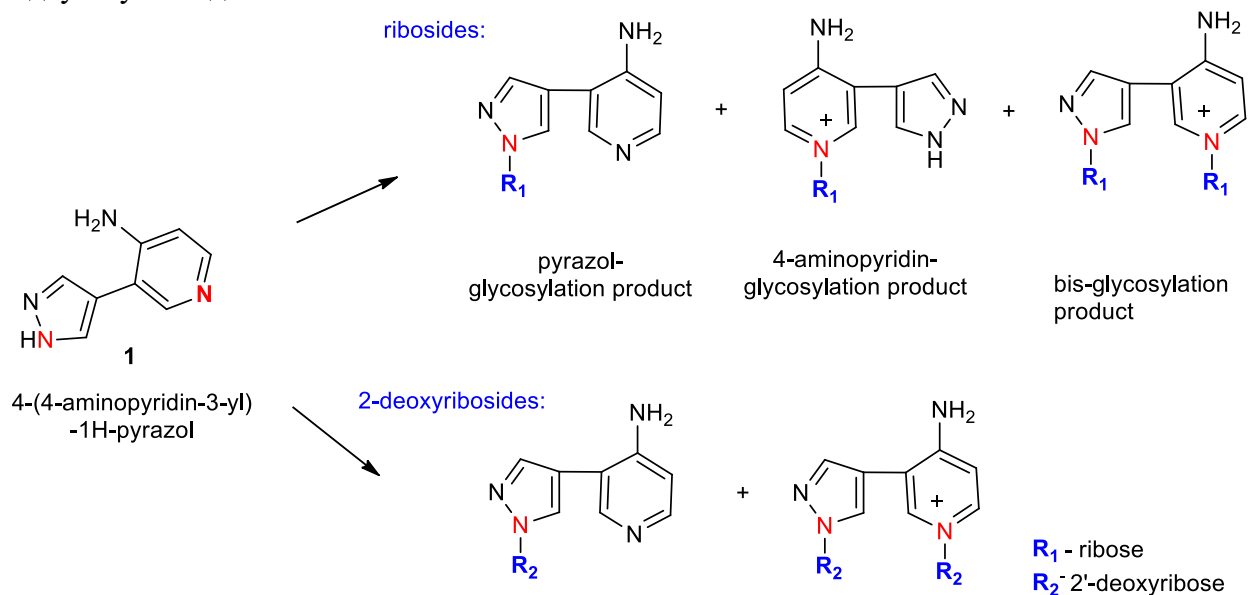
В случае замещенных оснований бензимидазола в реакции трансгликозилирования всегда образуется смесь N1-, N3-региоизомеров.



В случае синтеза нуклеозидов 1,2,4-триазола региоизмерия гликозилирования по N1 атому сохраняется в 99% случаев.



Самое большое число ошибок в синтезе нуклеозидов мы наблюдали в случае гликозилирования флексимерных гетероциклических оснований (1), у которых пуриновое и пиррольное/пиразольное кольца разделены одной С-С связью. Именно в случае ферментативного синтеза флексимерных нуклеозидов нами были обнаружены нуклеозиды с двумя углеводными остатками.



Несмотря на толерантное отношение пуриннуклеозидфосфорилазы к структуре гетероциклических субстратов, приводящее к получению нескольких продуктов, реакция ферментативного трансгликозилирования остается очень удобным способом синтеза новых модифицированных нуклеозидов.

## КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРЕПАРАТ БИОМАЙРИН НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С.

Институт биоорганической химии АН РУз, Узбекистан, г. Ташкент,  
ул. Мирзо Улугбека 83, E-mail: [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net)

В связи со спецификой лечения туберкулеза – комплексной терапией (одновременно несколькими противотуберкулезными препаратами), длительностью лечения, необходимостью назначения многократных приемов больших доз медикаментов и возникновением из-за этого токсико-аллергических осложнений, очень важно найти способ снижения дозировки противотуберкулезных препаратов. Одним из путей улучшения условий лекарственной терапии является создание и применение полимерных противотуберкулезных препаратов пролонгированного действия. Такие макромолекулярные лекарственные системы не только снижают дозы препаратов, но также уменьшают их побочные действия, увеличивают время действия в организме.

Одним из способов получения таких макромолекулярных препаратов является молекулярное конструирование, т.е. включение в макромолекулы полимер-носителя противотуберкулезных препаратов посредством различной химической связи.

В ходе проведенных исследований нами получен противотуберкулезный препарат Биомайрин путем химического присоединения к макромолекуле модифицированной полигалактуроновой кислоты трех противотуберкулезных препаратов: изониазида, этамбутола и рифампицина посредством различной химической связи. Биомайрин представляет собой макромолекулярную лекарственную систему, состоящую из полигалактуроновой кислоты, содержащей связанный через азометиновую связь изониазид 15 % (22 моль%) и посредством ионной связи этамбутол 15 % (30 моль%) и рифампицин 17 % (10 моль%) [1]. Структура и характеристика Биомайрина представлена на рис.1.

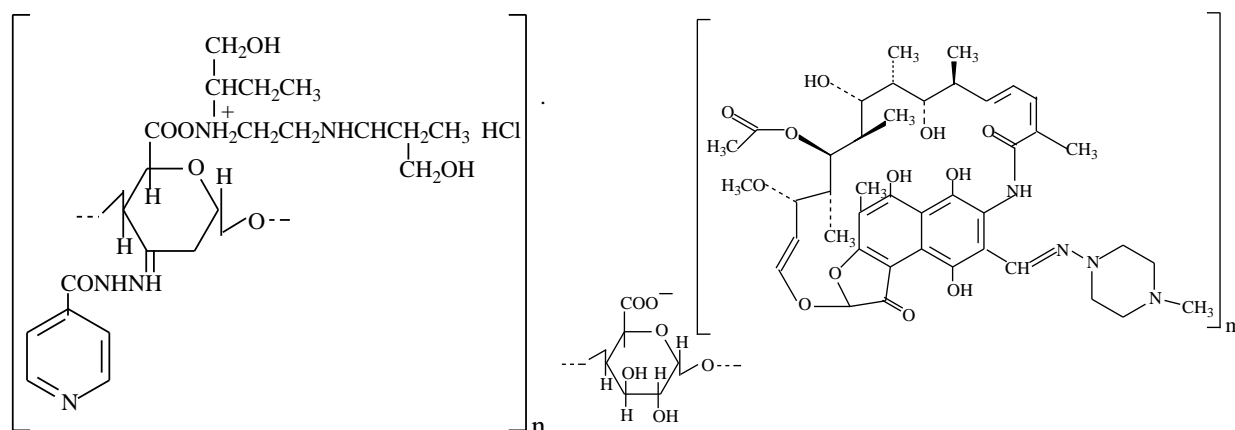


Рис.1. Биомайрин: ММ – 16 кДа,  
изониазид 15 % (22 моль%); этамбутол 15 % (30 моль%); рифампицин 17 % (10 моль%)

В результате комплексных доклинических исследований установлена эффективность препарата Биомайрин. В частности, специфическая активность Биомайрина была изучена сравнением с импортным комбинированным противотуберкулезным препаратом Майрином (состав: изониазид – 75 мг, этамбутол – 300 мг, рифампицин – 150 мг) в *in vitro* и *in vivo* условиях на штаммах микобактерий туберкулеза Bovis №8-03 и Humanis №7598. Установлено, что Биомайрин по активности в *in vitro* условиях не уступает Майрину, так как все исследованные штаммы проявляли чувствительность к обоим препаратам. А в исследованиях на животных (на кроликах и морских свинках по методу Войтека «поражения селезенки») показано, что Биомайрин в двукратной меньшей дозе в расчете на действующие вещества проявлял идентичную бактериостатическую активность с Майрином. Причем самая высокая бактерицидная активность наблюдалась против штамма Bovis №8-03, где индекс поражения составил 0,2 %. А у животных, зараженных штаммом Humanis №7598, индекс поражения составил 1,03 %. Индекс поражения животных, леченных изониазидом, составил 3,2 %, а в группе контрольных животных - 5,4 %.

Фармакокинетические исследования Биомайрина в сравнении с Майрином [2] показали, что при введении Биомайрина период полувыведения увеличивается для всех трех препаратов изониазида, этамбутола и рифампицина. Скорость элиминации уменьшается. Увеличивается период полубсорбции, уменьшается скорость абсорбции. Равновесная максимальная концентрация для этамбутола остается неизменной, для изониазида она уменьшается на 92 %. В составе Биомайрина общий клиренс увеличивается на 250 % для изониазида, на 320 % для этамбутола и на 615% для рифампицина. Подобная разница в величине клиренса связана с большей биодоступностью препаратов в составе макромолекулярной системы.

Токсикологические исследования показали, что Биомайрин относится к классу малотоксичных веществ и его LD<sub>50</sub> при пероральном введении составила более 5000 мг/кг, кроме того, Биомайрин не обладает кумулятивным действием и не проявляет раздражающие свойства, не влияет на элементарный состав крови и функциональное состояние печени и почек.

Клинические испытания Биомайрина прошли в трех клиниках: в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз, на кафедре фтизиатрии Ташкентской медицинской академии и в Городской клинической больнице фтизиатрии и пульмонологии. Результаты клинических испытаний показали, что Биомайрин является эффективным препаратом при лечении пациентов с диагнозом туберкулез начальной фазы легочного процесса, значительно улучшающий качество жизни пациентов за счет уменьшения основных симптомов болезни, а также влияния на показатели обсемененности выделений легких, клинические анализы. Препарат Биомайрин по клинической эффективности оказывает более существенное воздействие, а по переносимости сравним с Индийским препаратом, также имеющим в своем составе Рифампицин 150 мг/Изониазид 75 мг/ /Этамбутол гидрохлорид 275 мг (производства Macleods Pharmaceuticals Ltd Индия, Индия).

В настоящее время препарат Биомайрин разрешен к применению в медицинской практике для лечения больных туберкулезом.

#### Литература

[1] Shomurotov Sh.A., Akhmedov O.R., Mamatmusaeva N.E., Sagdullaev B.T., Turaev A.S. Modified derivatives of polysaccharides having antituberculosis activity // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences. 2017. №1-2, p.134-138.

[2] Шомуротов Ш.А., Султанова Э.М., Салахутдинова М.К., Ишимов У.Ж., Зиявитдинов Ж.Ф., Вешкурова О.Н., Тураев А.С. Исследование фармакокинетики протivotубекулезного препарата Биомайрин // Журнал “Фармакокинетика и фармакодинамика”. Москва, 2018. №4. С. 50-55

## MOLECULAR BASIS FOR MAMBALGIN-2 SELECTIVITY AMONG HETEROTRIMERIC AND HOMOTRIMERIC ACID-SENSING CHANNELS

<sup>1,2,3,4</sup>Lyukmanova E.N., <sup>2,3</sup>Zaigraev M.M., <sup>2</sup>Kulbatskii D.S., <sup>2,3</sup>Isaev I.B., <sup>3</sup>Kukushkin I.D.,  
<sup>2</sup>Bychkov M.L., <sup>1</sup>Shulepko M.A., <sup>2,3</sup>Chugunov A.O., <sup>2,4</sup>Kirpichnikov M.P.

<sup>1</sup>Faculty of Biology, MSU-BIT Shenzhen University, Shenzhen 518172, China;

<sup>2</sup>Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997, Russia; <sup>3</sup>Phystech School of Biological and Medical Physics, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Institutsky Lane 9, Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russia; <sup>4</sup>Interdisciplinary Scientific and Educational School of Moscow University «Molecular Technologies of the Living Systems and Synthetic Biology», Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia, lyukmanova\_ekaterina@smbu.edu.cn.

Cancer progression is characterized by a microenvironment acidification. Tumor cells adapt to low environmental pH by activating of acid-sensing trimeric ion channels of the DEG/ENaC family. The  $\alpha$ -ENaC/ASIC1a/ $\gamma$ -ENaC heterotrimeric channel is tumor specific acid-sensing channel and its targeting can be considered new strategy for cancer therapy. Mambalgin-2 from the *Dendroaspis polylepis* venom inhibits the  $\alpha$ -ENaC/ASIC1a/ $\gamma$ -ENaC heterotrimer more effectively than the homotrimeric ASIC1a channel, initially proposed as the target of mambalgin-2. However, the molecular basis of such mambalgin's selectivity remained unclear.

Here, we studied the Mamb-2 interaction with the homotrimeric ASIC1a and heterotrimeric  $\alpha$ -ENaC/ASIC1a/ $\gamma$ -ENaC channels by MD simulations and revealed that the toxin forms additional ionic and hydrophobic contacts with the complementary  $\gamma$ -ENaC(–) subunit. The importance of the ‘head’ loop region of mambalgin-2 for the interaction with the heterotrimeric channel, but not with the homotrimeric channel was confirmed by site-directed mutagenesis and electrophysiology. New mode of allosteric regulation of the ENaC channels by linking of the thumb domain of the ASIC1a subunit with the palm domain of the  $\gamma$ -ENaC subunit was proposed. Moreover, our data confirmed previous hypothesis that mambalgin-2 stabilizes the desensitized state of the acid-sensing channels. The data obtained provide new insights into the regulation of acid-sensing ion channels and in demand for rational design of new anti-cancer drugs targeting the tumor-specific  $\alpha$ -ENaC/ASIC1a/ $\gamma$ -ENaC heterotrimer.

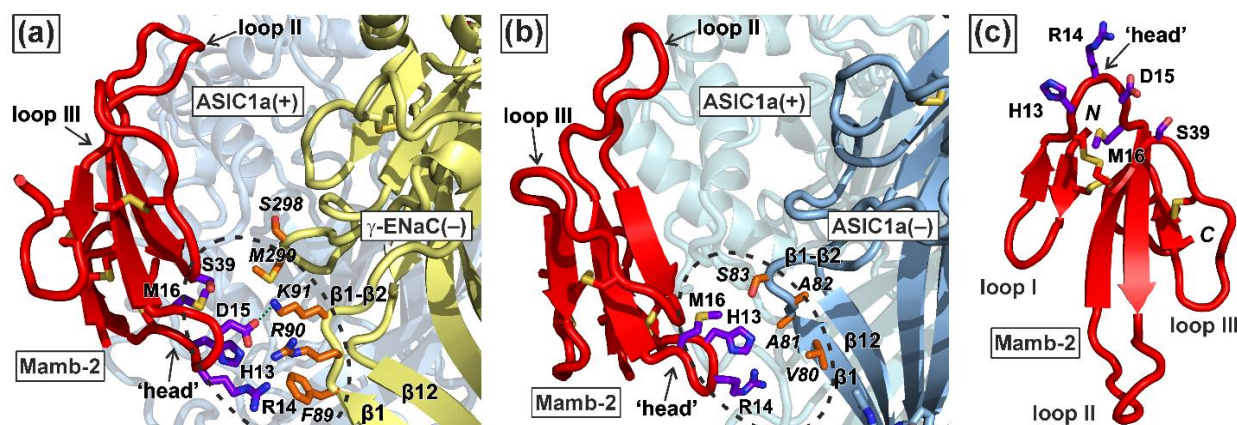


Figure. Amino-acid residues implicated in Mamb-2 interaction with the complementary (–) subunits in the  $\alpha$ -ENaC/ASIC1a/ $\gamma$ -ENaC heterotrimer (a) and ASIC1a homotrimer (b). Note that interactions with (–)-



subunits determine the difference between these two complexes, while the constant part of the Mamb-2/ASIC1a (+) binding interface is not shown for clarity. The binding sites Mamb-2/(–)-subunit are shown by dotted lines. The contacting residues from the (–)-subunits are shown in italics. (c). Mamb-2 model: loops and ‘head’ are subscribed, along with receptor-interacting residues in the latter.

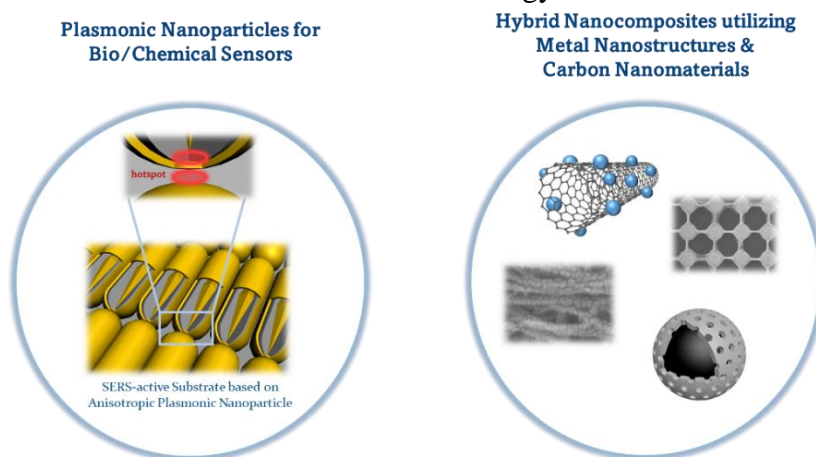
*The work was supported by the grant from the Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation (project № 075-15-2020-773).*

## BUILD-IP OF HYBRID NANOSTRUCTURED MATERIALS PLATFORM FOR NANO CONVERGENCE RESEARCH

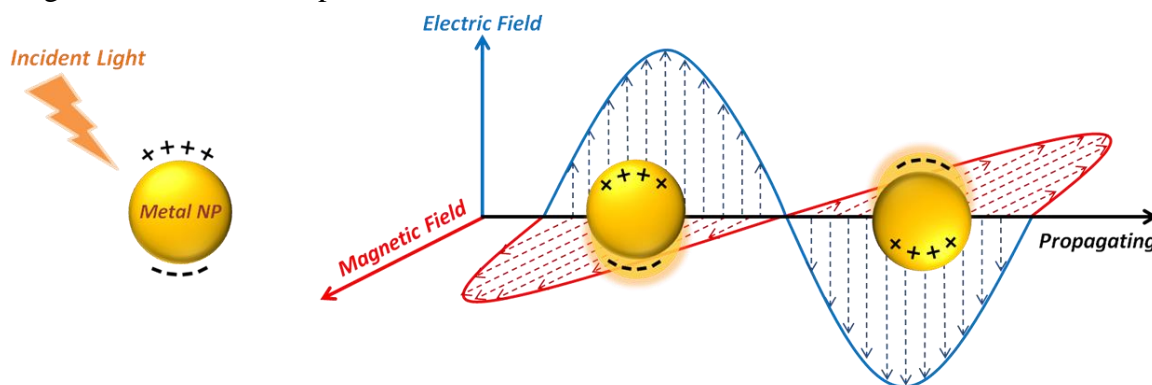
Seunghyun Lee

*Department of Chemical & Molecular Engineering, Hanyang University ERICA, Republic of Korea, [leeshyun@hanyang.ac.kr](mailto:leeshyun@hanyang.ac.kr)*

The hybrid nanostructured materials platform for nano convergence research is a pioneering initiative that spearheads groundbreaking research at the intersection of nanobio and nanoenergy fields. This platform represents a dynamic collaboration between experts in nanotechnology, biology, and energy science, with the goal of developing innovative hybrid nanostructured materials that revolutionize both the biomedical and energy sectors.



In nanobio research, plasmonic metal nanoparticles have attracted significant interest due to their optical properties known as localized surface plasmon resonances (LSPR), which is a phenomenon in which the free electrons on the surface of gold particles interact with light. Furthermore, when plasmonic nanoparticles are arranged in a regular array or pattern on a metal substrate, they form nanogaps that generate multiple hotspots capable of amplifying Raman signals. This unique optical property makes anisotropic gold nanoparticles and their arrays particularly useful in surface-enhanced Raman scattering (SERS). Our research has focused on developing highly sensitive SERS-active substrates by utilizing these optical properties and employing experimental methods. Furthermore, we will discuss not only SERS-active substrates that incorporate plasmonic-carbon hybrid nanostructures for molecular detection but also the integration of metal nanoparticles within nanostructured substrates.



In nanoenergy research, carbon- or metal oxide-based nanoparticles or nanostructures can also be used as low-cost, high-efficiency catalysts for green hydrogen production. We would like to introduce research that meets this purpose by giving a couple of examples of research conducted in our laboratory.



#### References

- [1] "Metal–Organic Framework–Derived Mesoporous B-Doped CoO/Co@N-Doped Carbon Hybrid 3D Heterostructured Interfaces with Modulated Cobalt Oxidation States for Alkaline Water Splitting", *Small* 2023, 19 (35), 2301405
- [2] "High-alkaline Water-splitting Activity of Mesoporous 3D Heterostructures: An amorphous-shell@crystalline-core Nano-assembly of Co-Ni-phosphate Ultrathin-nanosheets and V-doped Cobalt-nitride Nanowires", *Advanced Science* 2022, 9 (23), 2201311
- [3] "Effect of Reducing Agents on the Synthesis of Anisotropic Gold Nanoparticles", *Nano Convergence* 2022, 9:5
- [4] "Gold Nanoparticles Deposited on Conical Anodic Aluminum Oxide Substrate for Improved Surface-Enhanced Raman Scattering", *ACS Applied Nano Materials* 2021, 4 (12), 12905-12912
- [5] "Graphene Laminated Gold Bipyramids as Sensitive Detection Platforms of Antibiotic Molecules", *Chemical Communications* 2015, 51, 15494-15497

## ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ ДЛЯ КОНТРОЛЯ БОЛЕЗНЕЙ РАСТЕНИЙ

Мирошников К.А., Лукьянова А.А., Токмакова А.Д., Евсеев П.В.

*Российская Федерация, г. Москва 117997, ул. Миклухо-Маклая 16/10, Институт  
биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, kmi@ibch.ru*

Фитопатогенные бактерии наносят значительный ущерб ключевым сельскохозяйственным культурам, вызывая заболевания вегетирующих растений и порчу семенного материала и урожая. Использование бактериофагов (вирусов бактерий) считается перспективным методом биологической защиты растений от бактериозов. Однако, в силу высокой специфичности действия бактериофагов, их применение требует точной диагностики целевого патогена и разработки оптимизированных методов приложения.

В представленном докладе рассмотрены успешные случаи конструирования и применения фаговых препаратов для контроля поверхностных и сосудистых бактериозов картофеля и бобовых, вызванных *Pectobacterium*, *Pseudomonas* и *Curtobacterium* spp. Обсуждаются принципы поиска и характеристики бактериофагов, компоновки препаратов, а также их использование в различных биологических моделях. При наличии коллекций предварительно охарактеризованных фагов и информации о превалирующих видах и штаммовых группах патогенов представляется возможным создание фаговых препаратов для профилактической и терапевтической обработки растений, которая приводит к существенному снижению популяции бактерий и уменьшению частоты проявления и интенсивности симптомов заболеваний.

*Проект поддержан грантом РФФИ №21-16-00047*

## ULTRASENSITIVE OPTICAL SENSING SYSTEMS FOR TOXIC BIOCHEMICAL MOLECULES USING FUNCTIONALIZED HYBRID NANOMATERIALS

Sharipov M., Azizov S., Turaev A., Lee Y.I.

*Laboratory of Biological Active Macromolecular Systems, Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences Uzbekistan, Tashkent 100125, The Republic of Uzbekistan*

\*E-mail: [yong\\_ill\\_lee@biochem.uz](mailto:yong_ill_lee@biochem.uz)

Developing ultrasensitive, low-cost, and easy-to-use optical sensing systems for trace amounts of biochemical compounds is an attractive trend that should be seen as a rewarding challenge. Although several analytical methods have been used for these purposes, most of them are expensive, less sensitive, time-consuming, and complex to handle for on-site detection. Utilizing paper as a substrate to develop bio/chemical sensors is attractive because the resources required to produce them are minimal and the materials are ubiquitous and inexpensive. Enzyme-based assays have been extensively used for the early diagnosis of disease-related biomarkers. Thus, there is a strong demand for a biocompatible and potentially generalizable sensor that can rapidly detect cancer biomarkers at ultralow concentration. We have created an enzyme-free, cost-efficient, and easy-to-use assay based on a novel approach that entails fluorescent molecularly imprinting conjugated polythiophenes (FMICPs) for cancer biomarkers detection [1]. More importantly, the feasibility of integrating printed paper technology with a sensitive and cost-effective smartphone and portable prototype testing device that could be utilized for rapid point-of-care (POC) cancer diagnostics is successfully introduced. Significantly, the unique structure of FMICP nanofibers (FMICP NFs) displays superior performance with enhanced sensitivity that is 80 times higher than that of pristine FMICP. The principle of our method relies on signal amplification generated by green-emitting CP1 (PLQY as high as 35%), yellow-emitting CP2 (PLQY as high as 55%), and boronate-affinity strategy (Figure 1). This assay could lower the limits of detection to 15 fg/mL and 3.5 fg/mL for  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA), respectively, which are three orders of magnitude exceeding that of the standard enzyme-based assay. Moreover, the developed sensors are successfully applied to the fast diagnosis of AFP in liver cancer patients and the FMICP and FMICP NFs results are in excellent agreement with those of clinical ELISA.

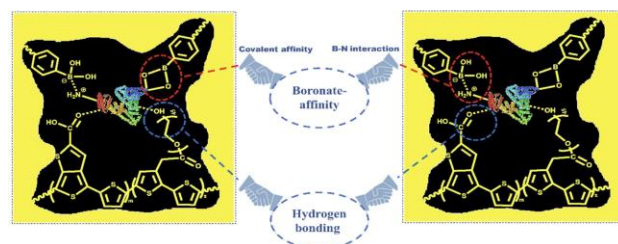


Figure 1. The mechanism of dual-emission CPs linked with boronate-affinity molecular imprinting strategy.

Paper-based surface-enhanced Raman scattering (SERS) optical nanoprobe provide ultrasensitive analyte detection; however, they lack selectivity, making them difficult to use in real-world sample analysis without a pretreatment process. We designed a microfluidic paper-based SERS substrate based on molecularly imprinted nanogels decorated with silver nanoparticles to simultaneously detect bisphenol A (BPA) and

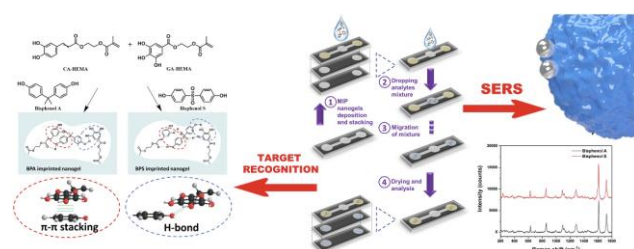
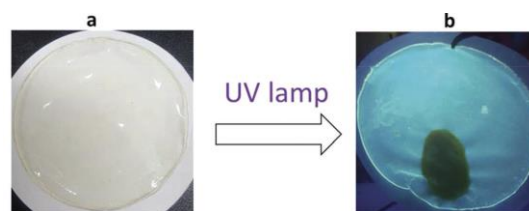


Figure 2. Target recognition mechanism and SERS strategy of paper-based microfluidics

bisphenol S (BPS) traces in plastic toys and receipts. The synthesized nanogels have two characteristics that boost SERS performance: molecularly imprinted cavities that allow for selective adsorption and a wrinkled surface that creates uniformly distributed hot spots. Simple paper-based sensor devices were built as 'drop and read' SERS substrates with a separate reservoir to detect a single target, while advanced SERS platforms were designed as a microfluidic chip with two reservoirs connected by a channel for simultaneous detection of BPA and BPS. The SERS platform with a single reservoir showed outstanding analytical performance for the detection of BPA and BPS, with low detection limits of 0.38 pM and 0.37 pM, respectively. The microfluidic paper-based sensor allowed simultaneous and selective detection of BPA and BPS with detection limits estimated at 0.68 nM and 0.47 nM, respectively. The developed sensors are successfully applied to detect BPA and BPS in plastic products and receipts. Finally, the results obtained with our method showed greater sensitivity than those of commercially available ELISA kits, and the acquired values within the ELISA detection range were in excellent agreement.

We also developed novel multiple emitting amphiphilic conjugated polythiophene-coated CdTe quantum dots for picogram level determination of the 2,4,6-trinitrophenol (TNP) explosive [3]. Four biocompatible sensors, cationic polythiophene nanohybrids (CPTQDs), nonionic polythiophene nanohybrids (NPTQDs), anionic polythiophene nanohybrids (APTQDs), and thiophene copolymer nanohybrids (TCPQDs), are designed using an in-situ polymerization method, which shows highly enhanced fluorescence intensity and quantum yield (up to 78%). All sensors are investigated for nitroexplosive detection to provide a remarkable fluorescence quenching for TNP and the quenching efficiency reached 96% in the case of TCPQDs. The fluorescence of the sensors is quenched by TNP through the inner filter effect, electrostatic,  $\pi$ - $\pi$ , and hydrogen bonding interactions. Under optimal conditions, the detection limits of CPTQDs, NPTQDs, APTQDs, and TCPQDs are 2.56, 7.23, 4.12, and  $0.56 \times 10^{-9}$  M, respectively, within 60 s. More importantly, portable, cost effective, and simple to use paper strips and chitosan film are successfully applied to visually detect as little as 2.29 pg of TNP. The possibility of utilizing a smartphone with a color-scanning APP in the determination of TNP is also established. Moreover, the practical application of the developed sensors for TNP detection in tap and river water samples is described with satisfactory recoveries of 98.02–107.50%. A coating of the TCPQD nanohybrid was applied to the surface of paper strips, which were then dipped into TNP solutions with various concentrations ( $1 \times 10^{-4}$  to  $1 \times 10^{-12}$  M). The emission of the TCPQD sensor was quenched right after adding different concentrations of TNP that could be observed under a 365 nm UV lamp (Figure 3). The paper strips can detect concentration down to  $1 \times 10^{-9}$  M (2.29 pg) from TNP which can be also tracked by the naked eye.



**Figure 3.** (a) TCPQDs-doped transparent chitosan film in daylight, and (b) visualization of TCPQDs-doped chitosan fluorescent film under UV light with dark spot resulting from left thumb impression with TNP residual (lamp excitation at 365 nm).

#### References

- [1] Tawfik, S.M.; Elmasry, E.R.; Sharipov, M.; Lee, Y.I. *Biosensors and Bioelectronics* **2020**, 160, 112211.
- [2] Sharipov, M.; Ju, T.; Azizov, S.; Turaev, A.; Lee, Y.I. *Journal of Hazardous Materials* **2024**, 461 132561.
- [3] Tawfik, S.M.; Sharipov, M.; Kakhkhorov, S.; Lee, Y.I. *Advanced Science* **2019**, 6, 1801467.



## NON-TARGET METABOLITE SCREENING FOR BIOACTIVE COMPOUNDS IN TROPICAL AND POLAR AREA USING ULTRA-HIGH-RESOLUTION AND CYCLIC ION MOBILITY MASS SPECTROMETRY

Sunghwan Kim

*Republic of Korea, 80, Daehak-ro, Buk-gu, Daegu, Department of Chemistry, Kyungpook National University, sunghwank@knu.ac.kr*

For more than fifteen years, the EEMSLab of Kyungpook National University has stood as a testament to relentless scientific endeavor and exploration. This haven of research has passionately pursued the intricate and expansive domain of organic mixture analysis methods. At the heart of this exploration lies the dynamic duo of chromatography and mass spectrometry. These advanced instruments have not only equipped our lab with the capability to investigate and understand the myriad of metabolite compounds found in plants but have also illuminated avenues for groundbreaking applications, especially within the medical and industrial arenas. The realm of mass spectrometry, especially when delved into with ultra-high-resolution, has been nothing short of revolutionary. Add to this the potency of ion mobility data, and you have a formidable combination that has transformed the way we approach non-target screening for metabolite analysis. As the scientific community globally pushes the boundaries of what's known and understood, our lab strives to be at the forefront, decoding the very principles that govern these advanced analytical tools. The universe of ultra-high-resolution mass spectrometry and cyclic ion mobility mass spectrometry is vast and deep. While it's easy to get lost in the complexities, our researchers at EEMSLab have strived to simplify, categorize, and harness this knowledge. Through rigorous research and practical applications, we have been able to create a repository of specific examples that aptly demonstrate the power, precision, and potential of these mass spectrometers, especially in the realm of non-target screening.

The world of flora is vast and varied, with each species offering a unique set of compounds and properties that have the potential to revolutionize various sectors. From our extensive collection of research topics, the study of the *Nymphaea rubra* flower and its leaves stands out. To truly understand and appreciate the depth of this plant's properties, we turned to the advanced UPLC-Q-cIM-TOF-MS and UPLC-TQ-MS tools. The NRF and NRL extracts were analyzed exhaustively with UPLC-Q-cIM-TOF-MS equipment in negative mode. The base peak ion chromatograms of NRF and NRL are displayed in Fig. 1. The MS/MS spectra of the observed compounds are provided in Fig. 2. These cutting-edge instruments facilitated a deep dive into the reactive oxygen and nitrogen species (ROS/RNS) of the plant, revealing their essential role in cellular homeostasis maintenance. However, like two sides of a coin, while ROS/RNS are vital for cellular balance, unchecked levels or imbalances in their redox reactions could potentially trigger a cascade of health challenges. These range from life-threatening conditions like cancer, diabetes, and cardiovascular diseases to more subtle, yet equally impactful concerns like melanin production. The enzyme Tyrosinase, a type-3 metalloenzyme, has emerged as a key player in melanin synthesis. Melanin, as we know, is nature's way of shielding against UV and ROS. This natural protective mechanism, while essential, has also led to challenges in the cosmetic sector. The industry, in its quest for skin perfection, is always on the lookout for effective solutions to combat melanin-induced concerns, such as wrinkles and hyperpigmentation.

Furthermore, the enzyme  $\alpha$ -glucosidase has come under the scientific radar for its pivotal role in breaking down oligosaccharides. This enzymatic process plays a crucial role in diabetic mellitus (DM) management. Any breakthrough understanding of this enzyme, especially in terms

of potential inhibitors, could reshape the way we approach DM treatment, offering new avenues for mitigating postprandial hyperglycemia. It's a globally acknowledged fact that plants have been humanity's primary source of medicine for millennia. Modern science has identified antioxidants, specifically phenolics, as the agents behind many of these therapeutic effects. The sheer chemical diversity within plant extracts makes them an invaluable resource, awaiting comprehensive exploration and potential drug development.

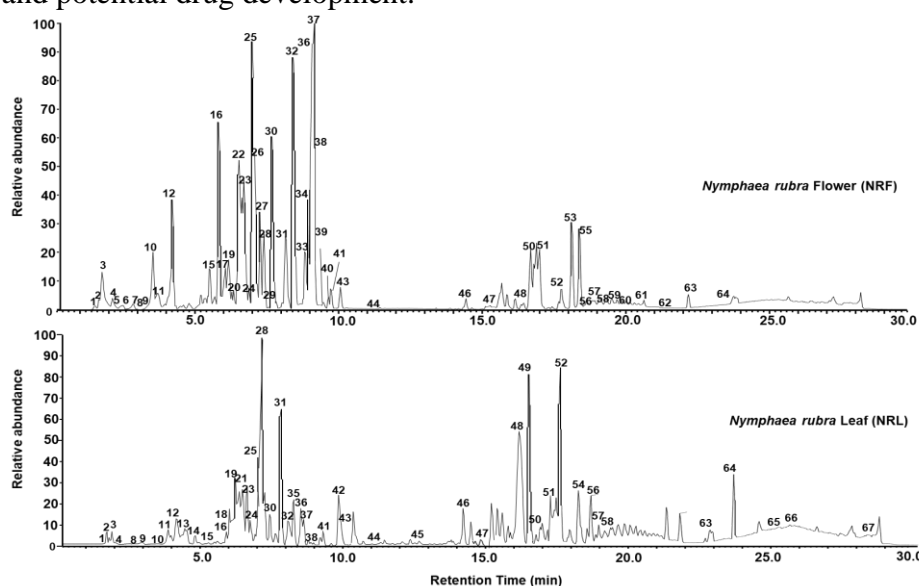


Fig. 1 Representative base peak ion chromatogram of NRF and NRL in negative ion mode.

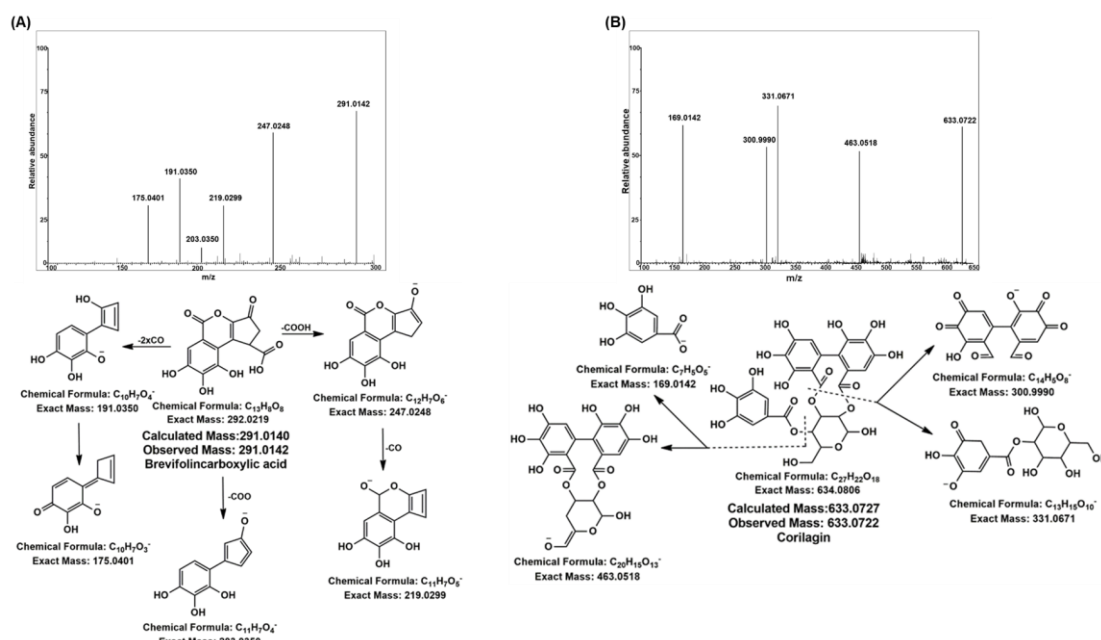


Fig. 2 MSMS spectra and fragmentation mechanism of observed compounds.

Within this vast kingdom of flora, the *Nymphaea* genus has evoked specific interest, especially due to its unique phytochemical composition. The *Nymphaea rubra* Roxb. Ex Andrews, colloquially known as the Red water lily or Lal shapla, is not just a visual treat during the monsoon season in regions like Bangladesh. Beyond its beauty and culinary use as a vegetable, this aquatic plant offers a reservoir of potential pharmacological properties, from anthelmintic to anti-insulin

resistance. Interestingly, while significant research has been centered around the flower, the leaves remain an uncharted territory. Our study is driven by the passion to bridge this research gap, striving to uncover the holistic spectrum of bioactive components and potential pharmacological applications from both the flower and the leaf extracts. Our belief in the Quadrupole Time-of-Flight (TOF) mass spectrometry as a pivotal tool for plant metabolite studies has only been strengthened with time and results. Our methodology, combining Q-cIM-TOF-MS with UPLC, is designed for optimum identification of secondary metabolites, especially from specimens like *Nymphaea rubra*.

This synergy of tools, with the mass spectrometer's superior resolving power and the extended flight path of the TOF, provides unparalleled precision. The analytical capabilities further amplify when one delves into the world of polyphenol quantification, employing the UPLC coupled with TQ-MS and the advanced MRM methods.

EEMSLab's legacy over the past decade and a half has been one of continual growth, exploration, and innovation. Our foray into the intricate world of plant metabolites, powered by state-of-the-art chromatography and mass spectrometry, is emblematic of our commitment to pioneering research. The exploration of *Nymphaea rubra* is not just an isolated research endeavor but a representation of our unwavering curiosity. Every finding, every revelation, adds a piece to the vast jigsaw puzzle that is the world of plants, a world with infinite potential waiting to be unlocked by scientific brilliance.

## ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛКАЛОИДОВ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ. ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ

**Азимова Ш.С., Терентьева Е.О., Хамидова У.Б., Умарова М.У., Пиякина Г.А.,  
Виноградова В.И., Журакулов Ш. Н., Кадирова Д.Б., Арипова С.Ф., Алимов Т.Р.,  
Бобоев К.Т.**

*Республика Узбекистан, г. Ташкент 100170, ул. Мирзо Улугбека 77, Институт Химии  
Растительных Веществ АН Руз, genlab\_icps@yahoo.com*

Изучена цитотоксичность тропановых алкалоидов, выделенных из растений рода *Convolvulus* семейства *Convolvulaceae* – вьюнковые (*C. subhirsutus*, *C. krauseanus*, *C. pseudocanthabrica*), и их синтетических производных (N-бензил конвольвин, N-хлорацетил конвольвин), а также алкалоидов, полученных синтетическим путем.

Изучена цитотоксическая активность этих соединений *in vitro* на клетках рака гортани (HEp-2), аденокарциномы молочной железы (HBL-100), рака шейки матки (HeLa), на лимфобластной лейкемии (CCRF-CEM), меланомы кожи (КМЛ). Исследована взаимосвязь между их структурой и функцией. Показано, что цитотоксическая активность зависит от наличия в молекуле галогенпроизводных и алифатических радикалов. С помощью ПЦР-анализа изучено влияние высокоактивных соединений на экспрессию генов апоптоза Bcl2, Bax и Casp3.

Кроме того, изучено влияние вышеперечисленных соединений *in situ* у больных ОЛЛ (острый лимфобластный лейкоз), ОМЛ (острый миелобластный лейкоз), Т-ОЛЛ (Т- острый лимфобластный лейкоз), В-ОЛЛ (В- острый лимфобластный лейкоз), ОММЛ (острый миеломонобластный лейкоз), ОМоЛ (острый моноцитарный лейкоз). Установлено, что галогенпроизводные алкалоидов оказывают более сильное цитотоксическое действие, чем используемый для лечения вышеперечисленных заболеваний препарат - цитазар.

## ПЕПТИДНЫЕ ТОКСИНЫ ДЛЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ И СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

Козлов С.А.

117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10,  
Государственный Научный Центр Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и  
Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, эл. почта: [serg@ibch.ru](mailto:serg@ibch.ru)

Исследования пептидных токсинов и рецепторов в Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова начались более 50 лет назад и одна из пионерских работ, по определению аминокислотной последовательности нейротоксина II среднеазиатской кобры *Naja oxiana* была опубликована в 1973 году. Далее при непосредственном участии академика Ю.А. Овчинникова тематика по изучению токсинов из ядов змей, пауков, скорпионов и морских обитателей стала активно развиваться под руководством известных биохимиков В.И. Цетлина и Е.В. Гришина. Первоначально поиск активных молекул в основном основывался на токсичности для млекопитающих или для насекомых, но далее были разработаны и внедрены модели *in vitro* для целенаправленного поиска селективных лигандов к рецепторам и ионным каналам. Очень много работ было проведено совместно с коллегами из Узбекистана и Казахстана по изучению компонентного состава местных ядовитых обитателей. В восьмидесятых годах из яда скорпионов *Buthus eupeus* и *Orthochirus scrobiculosus* было выделено множество различных токсинов, среди которых были инсектотоксины, токсины к млекопитающим и смешанные токсины.

Внедрение методов молекулярной биологии в химию белка и успехи в конструировании масс-спектрометров для анализа больших молекул сделало определение последовательности белков более технологичным и продуктивным. С помощью этих подходов в девяностых годах было определено гораздо больше последовательностей токсинов, включая последовательности протяженных токсинов из яда среднеазиатского паука каракурта «черная вдова», названных латротоксинами. Конструирование библиотеки кДНК ядовитых желез этого паука привело к определению первичной структуры предшественника  $\alpha$ -латротоксина из 1401 аминокислоты, а также  $\alpha$ -латроинсектотоксина, токсичного только для насекомых, из 1411 аминокислот.

Дальнейшее развитие масс-спектрометрической техники и снижение стоимости секвенирования нуклеиновых кислот сделали возможным проводить анализ мРНК из ядовитых желез через создание так называемых библиотек EST и подтверждать соответствие предсказанных последовательностей реальным через протеомику ядов. А последние достижения в NGS технологиях привели к возможности извлечения полногеномной информации об отдельных растениях и животных. Для успешного предсказания закодированных в геноме токсинов были разработаны специальные подходы и алгоритмы работы с банками больших данных.

Парадигма изучения токсинов только для борьбы с последствиями укусов ядовитых животных и разработкой антидотов для сельскохозяйственных животных и людей достаточно давно устарела после появления множества работ об использовании токсинов как прообразов лекарственных средств. Индивидуальные молекулы из природных ядов при направленном применении способны облегчать разные патологические состояния. Большое количество прикладных исследований проводилось на пептидах из природных ядов

различных животных и растений, и отдельные молекулы прошли клинические испытания успешно, но многие так и не смогли стать востребованными. Поэтому пока заметна роль токсинов при проведении разнообразных фундаментальных исследований. Поодиночке или в составе слитных белков с сигнальными/функциональными молекулами полипептидные токсины специфично включают или выключают клеточные мишени, к которым имеют структурное сродство. Такое целевое ингибирование или активация определенных процессов служит для изучения внутриклеточных и межклеточных взаимодействий, путей регуляции внутриклеточного сигналинга, проведения нервного импульса, а также успешно может быть использовано для поиска новых лекарств или разработки косметических средств. Как упоминалось выше, в области сельского хозяйства токсины сперва изучали для защиты сельскохозяйственных животных, но в настоящее время пептиды из природных ядов рассматриваются как кандидатные молекулы для введения в состав средств комплексной защиты растений от инфекций и насекомых вредителей.

*Работа поддержана грантом РФФИ 20-54-81015 ЕАПИ.*



## HUMAN PROTEIN SLURP-1 AND ITS SYNTHETIC PEPTIDE MIMETIC PROVIDE EFFICIENT AND PROLONGED THERAPY OF EPIDERMOID CARCINOMA IN VIVO

<sup>1,2,3</sup>Shenkarev Z.O., <sup>1,2</sup>Shlepova O.V., <sup>1,4</sup>Shulepko M.A., <sup>1</sup>Bychkov M.L., <sup>1,2</sup>Shipunova V.O.,  
<sup>1,5,6</sup>Deyev S.M., <sup>1,7</sup>Kirpichnikov M.P., <sup>1,2,4,7</sup>Lyukmanova E.N.

<sup>1</sup>*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, 16/10 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117997, Russia*

<sup>2</sup>*Phystech School of Biological and Medical Physics, Moscow Institute of Physics and Technology, 9 Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russia*

<sup>3</sup>*International Tomography Center SB RAS, Institutskaya, 3a, Novosibirsk, 630090, Russia*

<sup>4</sup>*Faculty of Biology, MSU-BIT Shenzhen University, Shenzhen, 518172, China*

<sup>5</sup>*Biomarker Research Laboratory, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia*

<sup>6</sup>*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia*

<sup>7</sup>*Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, 1-12 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia,*

*e-mail: [zakhar-shenkarev@yandex.ru](mailto:zakhar-shenkarev@yandex.ru)*

$\alpha 7$ -Type nicotinic acetylcholine receptor ( $\alpha 7$ -nAChR) promotes the growth and metastasis of solid tumors. Secreted Ly6/uPAR-Related Protein 1 (SLURP-1) is a specific negative modulator of  $\alpha 7$ -nAChR produced by epithelial cells. Here, we investigated mechanisms of antiproliferative activity of recombinant SLURP-1 in epidermoid carcinoma A431 cells and activity of SLURP-1 and synthetic 21 a.a. peptide mimicking its loop I (Oncotag) in a xenograft mice model of epidermoid carcinoma. SLURP-1 inhibited the mitogenic pathways and transcription factors in A431 cells, and its antiproliferative activity depended on  $\alpha 7$ -nAChR. Intravenous treatment of mice with SLURP-1 or Oncotag for 10 days suppressed the tumor growth and metastasis and induced sustained changes in gene and microRNA expression in the tumors. Both SLURP-1 and Oncotag demonstrated no acute toxicity. Surprisingly, Oncotag led to a longer suppression of pro-oncogenic signaling and down-regulated expression of pro-oncogenic miR-221 and up-regulated expression of KLF4 protein responsible for control of cell differentiation. Affinity purification revealed SLURP-1 interactions with both  $\alpha 7$ -nAChR and EGFR and selective Oncotag interaction with  $\alpha 7$ -nAChR. Thus, the selective inhibition of  $\alpha 7$ -nAChRs by drugs based on Oncotag may be a promising strategy for cancer therapy.

*This work was supported by the Russian Science Foundation (project no. 23-74-00040).*

**РАЗРАБОТКА ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ  
ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ МЕХАНОХИМИИ**

**Халиков С.С.**

*Российская Федерация, г. Москва 119334, ул. Вавилова 28 стр.1, Институт  
элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, [khalikov\\_ss@ineos.ac.ru](mailto:khalikov_ss@ineos.ac.ru)*

Современную жизнь нельзя представить без применения биологически активных препаратов (медицина, ветеринария, защита растений). Субстанции таких препаратов, в большинстве своем, представляют собой малорастворимые в воде органические вещества и для достижения необходимого биологического эффекта приходится заведомо завышать их дозировку, что приводит к экономическим, токсикологическим, экологическим и др. проблемам [1]. Для увеличения их растворимости разработаны различные методы [2]. Сотрудниками ИХРВ АН РУЗ для улучшения растворимости и биодоступности антигельминтика медамин была предложена технология его механохимической модификации с помощью яблочного пектина [3]. Полученная твердая дисперсия (ТД), названная авторами медапек, обладала не только повышенной растворимостью (до 45 раз), но и, сохранив высокую активность против нематод, проявила оригинальное свойство, не свойственное своему предшественнику- медамину- она была высокоактивна на модели личиночного эхинококкоза белых крыс, наиболее близкой к соответствующей человеческой патологии [4]. Такой результат авторы объяснили образованием комплекса включения при растворении медапека в воде.

Механохимическая технология модификации низко растворимых субстанций была применена для разработки препаратов для ветеринарии [5] и защиты растений [6].

Расширяя спектр бензимидазольных антгельминтиков, были получены ТД албендазола (АБЗ), фенбендазола (ФБЗ), триклабендазола (ТКБ), которые обладали повышенной растворимостью и были охарактеризованы методами РФА, термического анализа, СЭМ, ИК-спектроскопии [7]. Изучение антгельминтной активности этих ТД подтвердило их высокую эффективность при сниженных в 4-10 раз дозировках [8].

В сотрудничестве с российскими паразитологами были изучены ТД для субстанций других классов органических соединений [9,10], а также формуляции из нескольких субстанций [11-14]. Была показана возможность расширения спектра действия АБЗ после совместной обработки с арабиногалактаном (АГ); полученная при этом ТД обладала новым свойством, не характерным для исходной субстанции - проявляла высокую антигельминтную активность на модели описторхоза *O. felineus* [15]. Модифицируя субстанцию никлозамида, получили композиции, обладающие цитотоксическим действием [16].

Используя полисахарид хитозан для модификации АБЗ была получена ТД состава АБЗ: хитозан (1:9) с повышенной в 20 раз растворимостью и высокой эффективностью против различных видов гельминтов, выявленной сотрудниками УзНИИВ [17].

Нами впервые механохимическая технология была использована для модификации средств защиты растений. Так, совместная механообработка фунгицида тебуконазол (ТБК) с АГ позволила выявить синергизм биологических свойств при предпосевной обработке семян зерновых культур в лабораторных и полевых условиях. Наблюдалось ускорение роста культурного растения, снижение пораженности корневой системы яровой пшеницы и ярового ячменя обыкновенной корневой гнилью и увеличение их продуктивности при снижении нормы расхода ТБК [18]. Протравители на основе ТБК рекомендовали себя

эффективными для обработки клубней картофеля перед посадкой и на хранение, а именно, они значительно снижали развитие ризоктониоза в период всходов в 5,8-7,3 раза и в фазе бутонизации-цветения в 2,7-5,5 раза. Препараты обеспечили надежную прибавку урожая, а также снизили массовую долю непригодных клубней и значительно повысили урожай здоровых клубней [19].

Разработанный в стенах ИНЭОС РАН регулятор роста растений флороксан [20] был модифицирован с помощью полисахаридов. Полученные при этом ТД были изучены на различных культурах сотрудниками ИХРВ АН РУз и была выявлена их высокая эффективность [21-23].

По результатам исследований, проведенных в сотрудничестве с НИИ России и Узбекистана по разработке биологически активных композиций и изучению их эффективности в качестве потенциальных паразитоцидов и средств защиты растений, сделан вывод о перспективности технологии механохимической модификации для совершенствования свойств известных субстанций и получения перспективных препаратов для использования в ветеринарии и защите растений от болезней, вредителей и пр. Преимуществами предлагаемого метода являются:

- одностадийность технологии, т.е. процесс получения ТД проходит в одну стадию после загрузки исходных компонентов внутрь барабана шаровой мельницы и их обработки;
- возможность получать ТД из 2-х и более (нет ограничений) субстанций, для которых нельзя подобрать растворители с общей областью растворения;
- универсальность, т.к. метод приемлем для широкого класса органических соединений, используемых в медицине, ветеринарии и защите растений;
- в технологии исключается использование органических растворителей, которые взрывоопасны, горючи и приводят к образованию большого количества отходов;
- масштабируемость процесса механообработки и технологии.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-26-20055.*

#### Литература

- [1] Takagi T. et al. *Molecular Pharmaceutics*. 2006. 3 (6): 631-46.
- [2] Kalia A., Poddar M. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011, 3 (4): 9-19.
- [3] Khalikov S.S. et al. *Chem Nat Compd*. 1995. 31: 460-4.
- [4] Лопатина Н.Б. и др. Мед паразитология и паразитарные болезни. 2000. 3: 37-40.
- [5] Халиков С.С. и др. Химия в интересах устойчив. развития. 2011. 19 (6): 699-703.
- [6] Халиков С.С. и др. Фундамент.исследов. 2013. 10 (12): 2695-700.
- [7] Khalikov S.S. et al. *Rus Chem Bull*. 2019. 68 (10): 1924-32.
- [8] Архипов И.А., и др. Рос паразитолог. журн. 2022. 16 (3): 335-40.
- [9] Arkhipov I.A. et al. *Vet. Parasitology*. 2017. 246: 25-9.
- [10] Лимова Ю.В. и др. Рос паразитолог. журн. 2017. 49 (2): 188-91.
- [11] Marchenko V.A. et al. *J Adv Vet Animal Res*. 2020. 7 (4): 718-25.
- [12] Marchenko V.A. et al. *Iran J Parasitol*. 2021. 16 (2): 198-208.
- [13] Marchenko V.A. et al. *Iran J Parasitol*. 2023. 18 (1): 66-75.
- [14] Варламова А. И. и др. Рос паразитолог. журн. 2023. 17 (1): 142-50.
- [15] Мордвинов В.А. и др. Химия в интересах устойчив. развития. 2015. 23 (5): 579-84.
- [16] Khalikov S.S. et al. *INEOS OPEN*. 2022. 5 (5): 144-49.
- [17] Орипов А.О. и др. Успехи соврем. естествозн. 2019. 2 (3): 169-75.
- [18] Vlasenko N.G. et al. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci*. 2020 548: 082003.

- [19] Khalikov S.S. et al. J Agr Sci Technology A. 2019. 9: 338-43.
- [20] Khalikov S.S., Chkanikov N.D. INEOS OPEN. 2022. 5 (4): 85–90.
- [21] Курбанова Э.Р. и др. Агрохимия. 2019. 6: 27-33.
- [22] Закирова Р.П. и др. Агрохимия. 2022. 1: 46-9.
- [23] Закирова Р.П. и др. Агрохимия. 2023. 5: 35-41.

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ  
МЕСТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ (*LAGOCHILUS INEBRIANS*,  
*GLYCYRRHIZA GLABRA*)

<sup>1</sup>Матчанов А.Д., <sup>1</sup>Собирова Ф.А., <sup>3</sup>Бекпулатова Б.М., <sup>2</sup>Давлатбоева Д.О., <sup>1,2</sup>Эсанов Р.С.

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова АН РУз 100125,  
г.Ташкент, пр. Мирзо Улугбека, 83. e-mail: [olim\\_0172@mail.ru](mailto:olim_0172@mail.ru)

<sup>2</sup>Национальный университет Узбекистана, г. Ташкент

<sup>3</sup>Каракалпакский государственный университет, г. Нукус

Растения рода *Lagochilus* издавна известны своими ценными лечебными свойствами и входят в число широко используемых лекарственных растений Востока. Препараты, на основе *Lagochilus* успешно применяются для остановки различных видов кровотечений. Наиболее распространенным видом рода *Lagochilus* является *Lagochilus inebrians* - Лагохилус опьяняющий, основным действующим веществом которого является дитерпеноид - лагохилин [1,2].

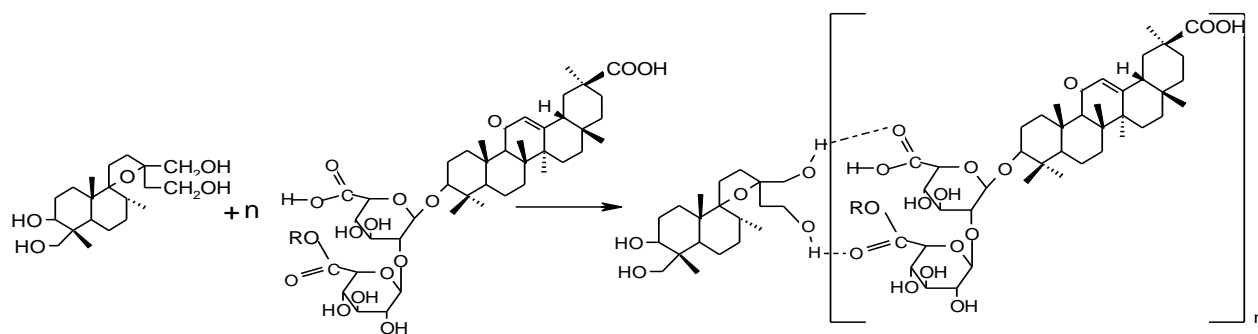
Растение Лагохилус опьяняющий подвергнуто тщательному химическому анализу в работах ученых И.Э.Акопова, А.С.Садыкова, Т.П.Пулатовой, М.И.Икрамова, И.И.Ибрагимова, Т.Р.Абдурахманова, С.Ауелбекова, М.М. Абрамова, У.Н. Зайнутдинова, Д.Н. Далимова и др. Но единственным недостатком производных лагохилина является его плохая растворимость в воде. Поэтому в литературе имеется ряд способов, которые применяются для улучшения растворимости не растворимых веществ.

Предпосылкой является природный тритерпеноид 3 $\beta$ -гидрокси-11-оксо-12-en-18 $\beta$ H, 20 $\beta$ -олеан-30 кислота, 3-O - (2'-O- $\beta$ -D глюкуронопиранозил) - $\beta$ -D-глюкуронопиранозид (глицирризиновая кислота, ГК) – является основным действующим началом корня солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.), на основе которого были получены водорастворимые супрамолекулярные комплексы с различными лекарственными средствами [3, 4].

Поэтому целью данной работы явилось разработка новых отечественных препаратов на основе растений *Lagochilus inebrians* и *Glycyrrhiza glabra*.

Для этого были выделены и очищены основные действующие вещества дитерпеноид лагохилин и глицирризиновая кислота и её соли.

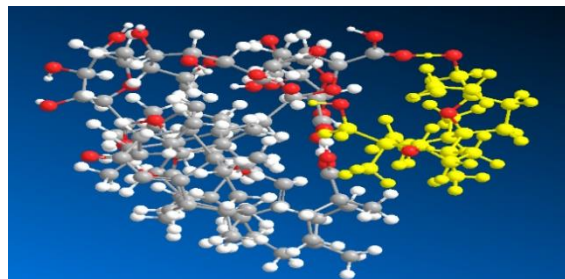
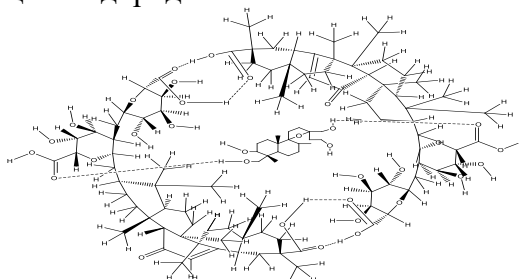
Схема 1. Общая схема получения супрамолекулярных комплексов лагохилина с ГК и её  
МАСГК МкалСГК



Где R: H (5-7), H<sub>4</sub>N (8-10), K (11-13), n: 2, 4, 9

На основе их были получены ряд супрамолекулярных комплексов, изучены их специфическая гемостатическая активность. Среди них самый оптимальный оказался супрамолекулярный комплекс лагохилина с моноаммониевой солью глицирризиновой кислоты молярном соотношений 1:2, который был назван-Глилагином.

Структура полученного супрамолекулярного комплекса было доказано спектральными и расчетными методами. Те данные, которые были доказаны методом ЯМР спектроскопии образование циклической конформаций 2 молекул тритерпеноида и расположение молекулы «гостя» внутри этой сферы не подтверждено. Молекула лагохилина находится вне сферы молекулярного комплекса «хозяина», стабилизировано с помощью водородных связей.



Присутствие водородных связей было доказано данными ИК спектроскопии. Были изучены физико-химические и спектральные характеристики, полные фармако-токсикологические исследования. Проведены клинические испытания как оригинальный препарат в трёх клинических центрах.

Были разработаны различные лекарственные формы таблетки, гели, мази, суппозитории и пленки. Таблетки Глилагина 0,005г №20 был выпущен в количестве 17000 упаковок. Разработаны НТД для гель гемостатический Глилагель, гемостатические пленки Глилакол, свечи Глилагин.

Разработаны соответствующие НТД. Разработан способ получения субстанции препарата для внутривенного применения названный Лаговином. Лекарственная форма «0,15% раствор Лаговина» для которого были проведены полные доклинические и клинические испытания.

На основе сухого экстракта растения *Lagochilus inebrians* разработан гемостатический препарат Инебрин и его таблеточная форма «Таблетки Инебрина 0,2г». Проведены клинические испытания и готов к выпуску.

Также разработан технология получения субстанции противовоспалительного препарата Глицирам, на основе основного действующего начало корня солодки- *Glycyrrhiza glabra*.

Таким образом, на основе растения *Lagochilus inebrians* и *Glycyrrhiza glabra* были разработаны и внедрены в практическую медицину ряд препаратов местного и внутривенного применения.

[1] Montoro P, Maldini M, Russo M, Postorino S, Piacente S, Pizza C. Metabolic profiling of roots of liquorice (*Glycyrrhiza glabra*) from different geographical areas by ESI/MS/MS and determination of major metabolites by LC-ESI/MS and LC-ESI/MS/MS. J Pharm Biomed Anal. 2011. №4. P.535–544.

[2] Nishino, H.; Kitagawa, K.; Iwashima, A. Antitumor-promoting Activity of Glycyrrhetic Acid in Mouse Skin Tumor Formation Induced by 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene plus Teleocidin. Carcinogenesis 1984. №5. P. 1529-1530.

[3] Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Толстиков Г.А., и др. Комплексные соединения глицирризиновой кислоты с противомикробными препаратами // Хим.-фарм. журн. Т.37. № 9. 2003. С. 32-35.

[4] Л.А.Балтина, Р.М.Кондратенко, Л.А.Балтина, и др. Перспективы создания новых противовирусных препаратов на основе ГК и её производных. //Хим фарм журнал. №10. 2009. С.132.



# УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

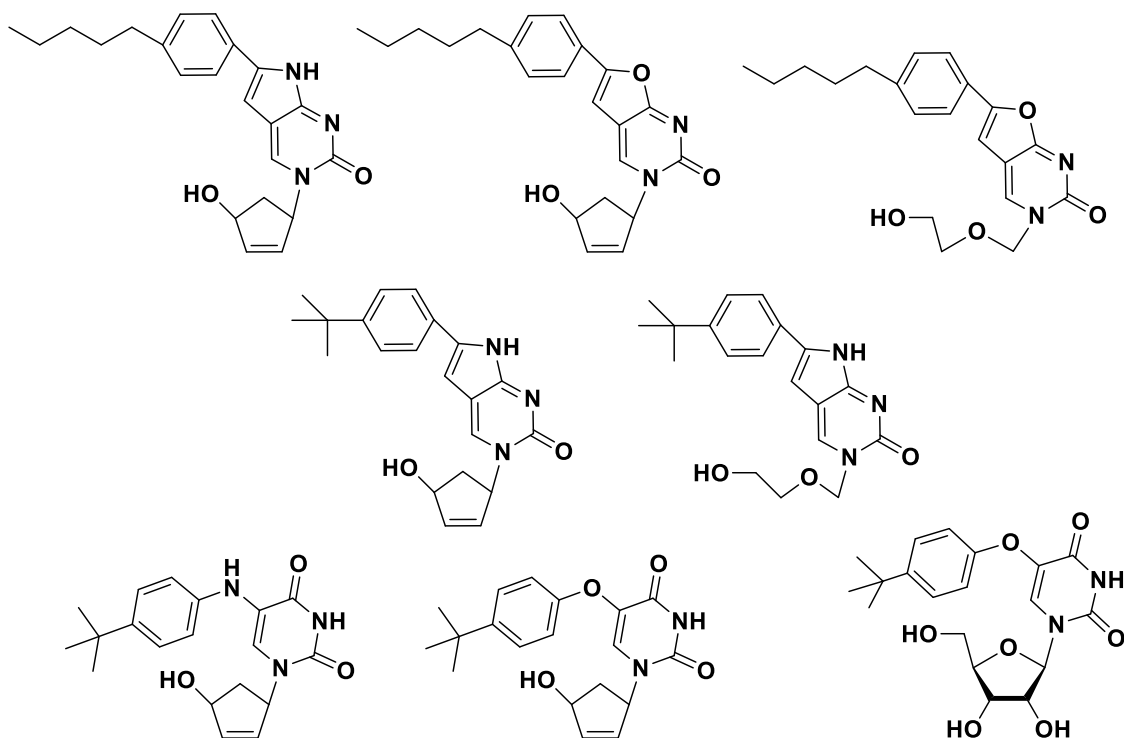
## ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОГО ПОТЕНЦИАЛА АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ В ОТНОШЕНИИ SARS-COV-2

Хандажинская А. Л., Матюгина Е. С., Маслова А. А., Кезин В. А., Кочетков С. Н.

*Россия, г. Москва, 119991, ул. Вавилова, 32, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, khandazhinskaya@bk.ru*

Пандемия, вызванная бетакоронавирусом SARS-CoV-2, к концу августа 2023г унесла почти 7 миллионов жизней [1]. Вирус поражает главным образом легкие и другие сегменты дыхательных путей, вызывая острую пневмонию [2,3]. Однако, в отличие от многих других респираторных вирусов, эта коронавирусная инфекция часто вызывает тяжелое воспаление — цитокиновый шторм, что в сочетании с гиперкоагуляцией может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома [4]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 часто наблюдаются признаки вне респираторной патологии, в том числе расстройства желудочно-кишечного тракта, дисфункция печени и поджелудочной железы, неврологические и психиатрические симптомы, признаки патологии сердца [5-9]. Интенсивные исследования привели к внедрению в клиническую практику вакцин различных типов [10]. В целом они снижают риски заражения и развития тяжелой формы COVID-19, хотя эффективность зависит от их типа. Однако, генетическое разнообразие вируса привело к появлению его новых вариантов, способных обходить ранее существовавший иммунный ответ, сформированный в результате вакцинации или предшествующего инфицирования [11]. Лечение COVID-19 основано преимущественно на использовании противовоспалительных средств (глюкокортикоидов, моноклональных антител к воспалительным цитокинам и их рецепторам, ингибиторов соответствующих сигнальных путей) и антикоагулянтных препаратов. Инфекция SARS-CoV-2 по-прежнему является серьезной проблемой мирового здравоохранения, в связи с чем создание специфических препаратов для лечения этого заболевания остается весьма актуальной задачей. Существуют различные подходы к созданию специфических лекарств: препараты на основе антител, ингибиторы вирусных ферментов (РНК-зависимой РНК полимеразы, протеаз и др.), ингибиторы проникновения вируса в клетку, и др. [12]. В рамках перепрофилирования существующих лекарственных средств во всем мире продолжают исследования препаратов, созданных для терапии других вирусных (грипп, ВИЧ инфекция, гепатит С, лихорадка Эбола и др.), бактериальных и паразитарных инфекций, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний [12].

В контексте данной стратегии проведен скрининг библиотеки аналогов гетероциклических оснований и нуклеозидов, полученных нами ранее и показавших противовирусную, антибактериальную, противопаразитарную или антипролиферативную активность. Противовирусную активность определяли по способности исследуемых соединений ингибировать гибель клеток Vero, индуцированную заражением штаммом ПИК35 вируса SARS-CoV-2. В качестве положительного контроля использовали N-гидроксицитидин. В результате скрининга выявлены соединения-лидеры, способные ингибировать размножение вируса SARS-CoV-2 со значениями  $EC_{50}$  в диапазоне 10-70 мкМ [13, 14]. Показано, что данные аналоги нуклеозидов являются ненуклеозидными ингибиторами РНК-зависимой РНК полимеразы SARS-CoV-2 [14]. Структуры активных соединений приведены на рисунке и могут быть использованы для дальнейшей оптимизации с целью создания противовирусного препарата.



*Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание по теме «Аналоги компонентов нуклеиновых кислот как потенциальные ингибиторы коронавируса»).*

Литература:

- [1] <https://covid19.who.int>
- [2] Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; et al. N. Engl. J. Med. 2020, 382, 727–733.
- [3] Budinger, G.R.S.; Misharin, A.V.; Ridge, K.M.; et al. J. Clin. Investig. 2021, 131, e149412.
- [4] Torres Acosta, M.A.; Singer, B.D. Eur. Respir. J. 2020, 56, 2002049.
- [5] Marjot, T.; Webb, G.J.; Barritt, A.S.; et al. Nat. Reviews. Gastroenterol. Hepatol. 2021, 18, 348–364.
- [6] Keyhanian, K.; Umeton, R.P.; Mohit, B.; et al. J. Neuroimmunol. 2020, 350, 577436.
- [7] Xie, Y.; Xu, E.; Bowe, B.; Al-Aly, Z. Nat. Med. 2022, 28, 583–590.
- [8] Groff, A.; Kavanaugh, M.; Ramgobin, D.; et al. Ochsner J. 2021, 21, 177–180.
- [9] Doroftei, B.; Ciobica, A.; Ilie, O.D.; Maftai, R.; Ilea, C. Diagnostics 2021, 11, 579
- [10] Reynolds, C.J.; Pade, C.; Gibbons, J.M.; et al. Science 2022, 377, eabq1841.
- [11] Acherjee, T.; Behara, A.; Saad, M.; Vittorio, T.J. Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2021, 15, 17539447211053470.
- [12] [https://covid-nma.com/living\\_data/index.php](https://covid-nma.com/living_data/index.php).
- [13] Matyugina E.S., Novikov M.S., Kozlovskaya L.I., et al. Acta Naturae. - 2021 - V.13(4) – P 78-81.
- [14] Matyugina, E.; Petushkov, I.; Surzhikov, S.; et al. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 3361. <https://doi.org/10.3390/ijms24043361>

## ВЛИЯНИЕ ЧАСТИЦ, ПОКРЫТЫХ БЕЛКОМ RBD SARS-COV-2, НА НЕЙТРОФИЛ-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ У МЫШЕЙ

Охрименко И.С.<sup>1</sup>, Болховитина Е.Л.<sup>2</sup>, Вавилова Ю.Д.<sup>2</sup>, Загрядская Ю.А.<sup>1</sup>,  
Сапожников А.М.<sup>2</sup>, Богородский А.О.<sup>1</sup>, Борщевский В.И.<sup>1</sup>, Шевченко М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российская Федерация, Московская область, г. Долгопрудный 141701,  
Институтский переулок 9, Московский физико-технический институт (национальный  
исследовательский университет);

<sup>2</sup>Российская Федерация, г. Москва 117997, ул. Миклухо-Маклая 16/10, Институт  
биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
e-mail: ivan.okhrimenko@phystech.edu

Основным рецептором, отвечающим за связывание и последующую интернализацию вирусной частицы SARS-CoV-2, как и SARS-CoV, является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) [1, 2]. Связываясь с рецептором ACE2, вирус воздействует на ренин-ангиотензиновую систему, нарушая баланс ACE/ACE2 и приводя к повышению экспрессии ACE. Повышенный уровень экспрессии ACE миелоидными клетками приводит к обострению воспалительного ответа, в частности, нейтрофилы с повышенной экспрессией ACE (CD143) обладают более выраженной способностью к продукции активных форм кислорода и образованию внеклеточных ловушек (NETs) [3]. Усиленная продукция активных форм кислорода является преимуществом в борьбе с патогенами, однако, неконтролируемый нейтрофил-опосредованный ответ ведет к повреждению тканей организма, гибели самих нейтрофилов некрозом и нетозом и последующей амплификации и без того агрессивного иммунного ответа. Повышение концентрации ангиотензина-II (AngII) также активирует нейтрофил-опосредованный ответ. Таким образом, повышение экспрессии ACE и/или повышение концентрации AngII может усиливать привлечение и активацию нейтрофилов, что может обуславливать повреждения наблюдаемые при SARS-CoV-2 инфекции. Гипертрофированная продукция активных форм кислорода нейтрофилами рассматривается как один из потенциальных триггеров цитокинового шторма. Известно, что нейтрофилы инфильтрируют легкие при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [4]. Острый воспалительный нейтрофил-опосредованный ответ является причиной закупорки легочных сосудов при летальном сепсисе, причем, в ряде случаев, причиной образования тромба становятся NETs. Поэтому, в некоторых публикациях, образование NETs связывается с тяжелым течением заболевания при SARS-CoV-2 инфекции [5]. Для исследования опосредованного нейтрофилами иммунного ответа у мышей с индуцированными RBD-специфичными антителами и без них были созданы модельные флуоресцентные частицы размером 100 нм покрытые белком RBD (рецептор-связывающий домен S-белка SARS-CoV-2). Было обнаружено, что ингаляция частиц размером 100 нм покрытых RBD увеличивает приток нейтрофилов в кровь и дыхательные пути мышей, иммунизированных RBD, а не у контрольных мышей. Анализ клеток костного мозга мышей с индуцированными RBD-специфическими антителами выявил увеличение популяции нейтрофилов CXCR2+CD101+. Эти нейтрофилы не демонстрировали повышенной способности к образованию NETs по сравнению с нейтрофилами контрольных мышей. Таким образом, индукция RBD-специфичных антител стимулирует активацию зрелых нейтрофилов, которые реагируют на частицы, покрытые RBD, не вызывая чрезмерного воспаления [6]. Полученные данные подтверждают

взаимодействие между специфической активацией адаптивного и нейтрофильно-опосредованного врожденного иммунного ответа.

Далее для создания прототипа рекомбинантной вакцины нами был создан штамм-продуцент рекомбинантного химерного белка состоящего из нуклеокапсидного белка гепатита В (HBsAg) [7] в слитной полипептидной цепи с доменом RBD S-белка SARS-CoV-2. Данный подход позволяет получать вирусоподобные частицы (ВПЧ) с экспонированным на своей поверхности белком RBD, содержащим мотив связывания с ACE2 подобно вирусной частице SARS-CoV-2. Это является иллюстрацией использования рекомбинантных ВПЧ как платформы, обеспечивающей высокую иммуногенность и высокую дозу антигена (240 или 180 белков на одну ВПЧ) [8, 9]. Известно, что размер такой ВПЧ составляет около 40 нм (зависит от размера целевого белка в слитной полипептидной цепи с носителем) [10, 11], что имеет один порядок с размером вирусной частицы SARS-CoV-2 (около 100 нм). Это было подтверждено с помощью динамического светорассеяния и электронной микроскопии. Таким образом, описанный подход позволяет получать частицы пригодные также и для исследования их распределения и клеточного ответа в тотальных образцах легких после введения модельным животным.

*Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (номер темы FSMG-2021-0002, соглашение 075-03-2023-106).*

#### Литература

- [1] Wang Q. et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 //Cell. – 2020. – Т. 181. – №. 4. – С. 894-904. e9.
- [2] Kuba K. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury //Nature medicine. – 2005. – Т. 11. – №. 8. – С. 875-879.
- [3] Bernstein K. E. et al. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity //Nature Reviews Nephrology. – 2018. – Т. 14. – №. 5. – С. 325-336.
- [4] Short K. R. et al. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome //The Lancet infectious diseases. – 2014. – Т. 14. – №. 1. – С. 57-69.
- [5] Barnes B. J. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps //Journal of Experimental Medicine. – 2020. – Т. 217. – №. 6.
- [6] Bolkhovitina E. L. et al. Short-Term Effect of SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor-Binding Domain-Specific Antibody Induction on Neutrophil-Mediated Immune Response in Mice //International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Т. 23. – №. 15. – С. 8234.
- [7] Pumpens P., Grens E. Hepatitis B core particles as a universal display model: a structure-function basis for development //FEBS letters. – 1999. – Т. 442. – №. 1. – С. 1-6.
- [8] Murray K., Shiao A. L. The core antigen of hepatitis B virus as a carrier for immunogenic peptides. – 1999.
- [9] Schödel F. et al. Hybrid hepatitis B virus core antigen as a vaccine carrier moiety: I. presentation of foreign epitopes //Journal of biotechnology. – 1996. – Т. 44. – №. 1-3. – С. 91-96.
- [10] Peyret H. et al. Tandem fusion of hepatitis B core antigen allows assembly of virus-like particles in bacteria and plants with enhanced capacity to accommodate foreign proteins //PLoS One. – 2015. – Т. 10. – №. 4. – С. e0120751.
- [11] Schödel F. et al. Hybrid hepatitis B virus core-pre-S proteins synthesized in avirulent *Salmonella typhimurium* and *Salmonella typhi* for oral vaccination //Infection and immunity. – 1994. – Т. 62. – №. 5. – С. 1669-1676.

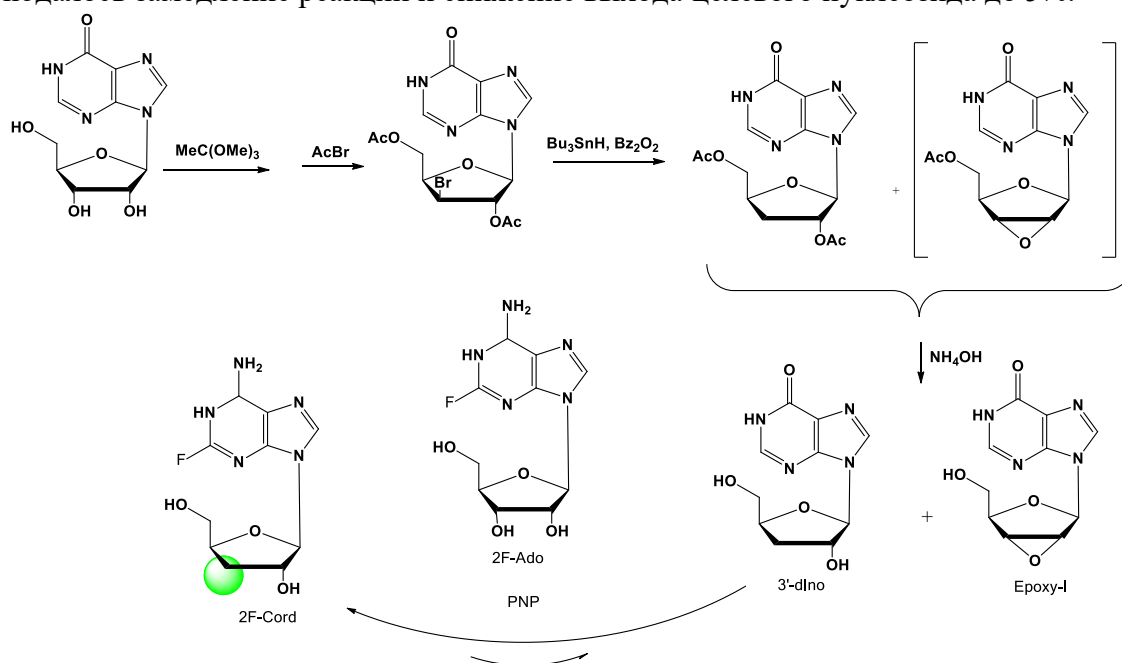
## РАДИКАЛЬНОЕ ДЕГАЛОГЕНИРОВАНИЕ И ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗА *E. coli*: КАК ПРИМЕСЬ 2',3'- АНГИДРОИНОЗИНА ПРЕПЯТСТВУЕТ СИНТЕЗУ 2-ФТОРКОРДИЦЕПИНА

Каюшин А.Л., Арнаутова А.О., Константинова И.Д., Мирошников А.И.

Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова  
Российской академии наук, ИБХ РАН,  
Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, [office@ibch.ru](mailto:office@ibch.ru),  
[www.ibch.ru](http://www.ibch.ru)

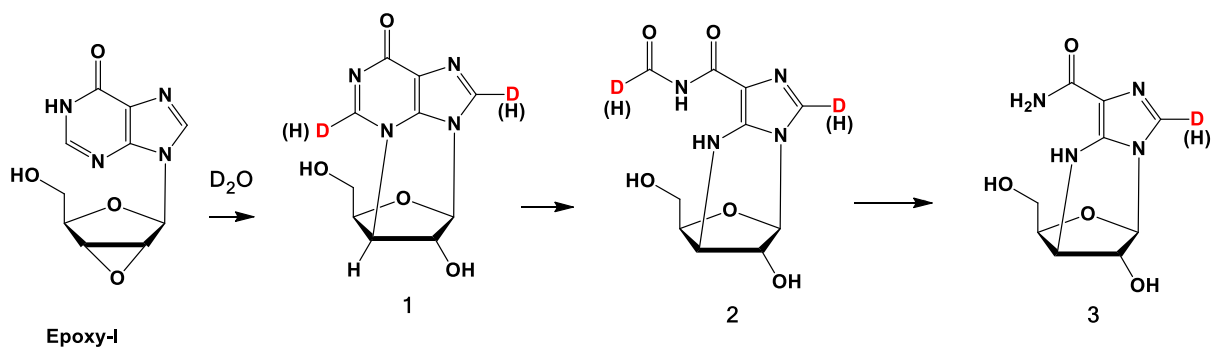
2-Фторкордицепин (2-фтор-3'-дезоксиаденозин, 2F-Cord) – аналог природного нуклеозида кордицепина – является потенциально эффективным противоопухолевым и противовирусным препаратом. Нами был разработан подход его получению с использованием реакции трансгликозилирования, катализируемой генно-инженерной пуриннуклеозидфосфорилазой (PNP).

При препаративном синтезе 2-фторкордицепина из 2-фтораденозина (2F-Ado) и 3'-дезоксиинозина (3'-dIno), катализируемом пуриннуклеозидфосфорилазой *E. coli*, наблюдалось замедление реакции и снижение выхода целевого нуклеозида до 5%.



В реакционной смеси был обнаружен неизвестный нуклеозид (**3**) и установлена его структура. Этот нуклеозид образуется из примеси 2',3'-ангидроинозина (Ероху-I) при получении 3'-дезоксиинозина. 2',3'-Ангидроинозин образуется при радикальном дегалогенировании 9-(2',5'-ди-О-ацетил-3'-бром-3'-дезоксисилофуранозил) гипоксантина. Продукты гидролиза 2',3'-ангидроинозина ингибируют образование 1-фосфо-3-дезоксирибозы при ферментативном синтезе 2-фторкордицепина.





Нами был исследован процесс гидролиза 2',3'-ангидроинозина. Реакции проводили в  $D_2O$  вместо  $H_2O$ , что позволило накопить промежуточные соединения **1** и **2** в достаточных количествах, необходимых для регистрации двумерных ЯМР спектров и изучения физико-химических характеристик. Были выделены два промежуточных продукта, их структура подтверждена методами масс- и ЯМР-спектроскопии. Таким образом, нами впервые полностью установлен механизм гидролиза 2',3'-ангидроинозина в  $D_2O$ .

Цитотоксичность синтезированного 2-фторкордицепина оценивали в отношении линии миеломоноцитарного лейкоза человека U937 (Т-лимфобластный лейкоз) и аденокарциномы толстой кишки LS174T. 2-Фторкордицепин показал высокую цитотоксичность ( $IC_{50}$  22.6 и 10 мкМ соответственно), сравнимую с активностью лекарственных препаратов, используемых для лечения этих заболеваний в клинике ( $IC_{50}$  3 мкМ для неларабина и 100 мкМ для 5F-урацила (Ebeve)).

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДОВ β-АМИЛОИДОВ, КАК НЕУПОРЯДОЧЕННЫХ БЕЛКОВ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Охрименко И.С.<sup>1</sup>, Волынский П.Е.<sup>2</sup>, Бершацкий Я.В.<sup>1,2</sup>, Злобина В.В.<sup>1</sup>, Долотова С.М.<sup>1,2</sup>, Кузьмичев П.К.<sup>1</sup>, Камынина А.В.<sup>1,2</sup>, Загрядская Ю.А.<sup>1</sup>, Павлов К.В.<sup>1</sup>,  
Ефремов Р.Г.<sup>1,2</sup>, Бочаров Э.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Российская Федерация, Московская область, г. Долгопрудный 141701, Институтский переулок 9, Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет);

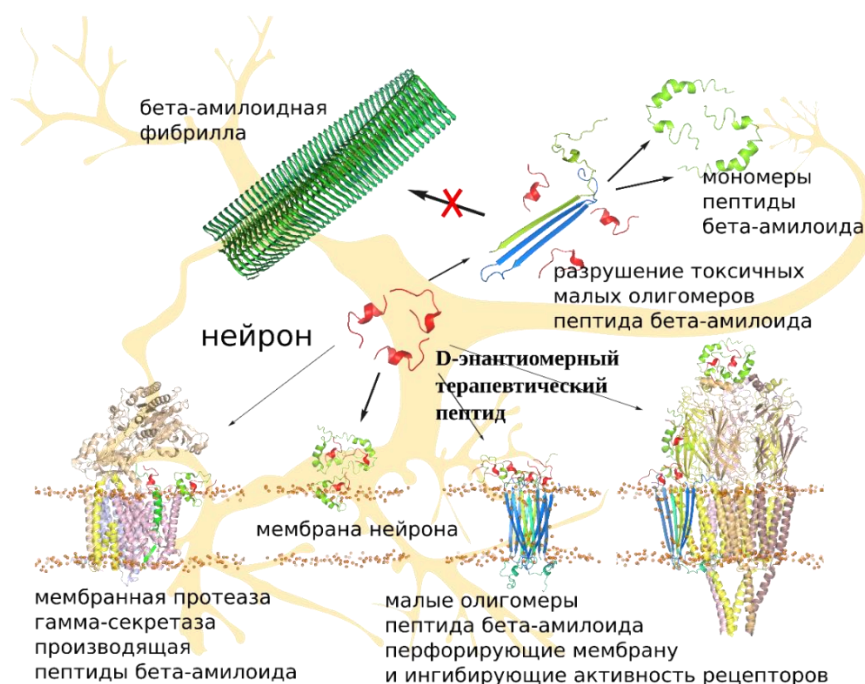
<sup>2</sup> Российская Федерация, г. Москва 117997, ул. Миклухо-Маклая 16/10, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, [bon@nmr.ru](mailto:bon@nmr.ru)

Болезнь Альцгеймера — разрушительное нейродегенеративное заболевание, приводящее к тяжелой деменции. Детальная информация о структуре, динамике и межмолекулярных взаимодействиях биомолекул, непосредственно участвующих в развитии болезни Альцгеймера, необходима для рациональной разработки новых биологически активных соединений и скрининга существующих с целью получения наиболее эффективных кандидатов в лекарственные средства [1]. Генетические данные убедительно свидетельствуют о том, что aberrantное образование, агрегация и/или клиренс нейротоксических пептидов амилоида-β (Aβ) запускает заболевание. Aβ аккумулируется в местах контакта нейронов в упорядоченные тяжи и фибриллы, образуя так называемые сенильные бляшки. При этом изоформы Aβ различной длины обнаруживаются в мозгу здоровых людей независимо от возраста и, по-видимому, играют роль в сигнальных путях в головном мозге и обладают нейропротекторными свойствами при низких концентрациях. Изоформы Aβ являются продуктом последовательного расщепления мембранного белка-предшественника амилоида (APP).

D-энантиомерный пептид D3 и его производные недавно были отобраны нашими коллегами из университета г. Дюссельдорф (Германия) с помощью фагового дисплея для прямого разрушения агрегатов цитотоксического Aβ [2]. В настоящее время одно из D3-подобных соединений должно пройти фазу II клинических испытаний, однако молекулярные детали его профилактического или фармакологического действия с высоким разрешением не совсем ясны. Для решения проблемы мы использовали комплексный подход, основанный на биохимических и биофизических методах, таких как белковая инженерия, микроскопический термофорез, флуоресцентная конфокальная микроскопия, флуоресцентная поляризация, калибровка микрофлюидной диффузии, круговой дихроизм, спектроскопия ядерного магнитного резонанса высокого разрешения (ЯМР) и компьютерное моделирование. В работе мы представляем экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что D3-пептид, будучи внутренне неупорядоченным пептидом (IDP), может динамически и специфически связываться IDP/IDP-подобным образом с внеклеточной частью мембраносвязанного Aβ-предшественника, трансмембранным CTFβ фрагментом белка-предшественника амилоида (APP<sub>672-726</sub>, Aβ<sub>1-55</sub> в нумерации β-амилоида). Гетероядерная ЯМР-спектроскопия показала, что D3-пептид напрямую связывается с амфифильной примембранным JM-участком Aβ<sub>17-26</sub>, который в зависимости от внешних условий способен претерпевать конформационный переход из α-спиральной в β-конформацию и участвует в свертывании β-амилоида в фибриллы. Полученные

структурные данные согласуются с данными ИФА и вестерн-блоттинга, которые показывают, что D3-пептид динамически связывается вблизи сайта узнавания  $\alpha$ -секретазы, расположенного между внеклеточным катионсвязывающим доменом и подвижной JM-спиралью APP. Также было протестировано влияние ряда патогенных мутаций БА, локализованных в различных структурных и функциональных частях APP, на связывание D3-пептида.

Полученные данные свидетельствуют о том, что D-энантиомерный пептид D3 распознает амилоидогенный участок мембранного белка APP и его фрагментов - A $\beta$  пептидов, ограничивая их конформационное разнообразие, не нарушая  $\alpha$ -спиральности и предотвращая образование межмолекулярных водородных связей (Рисунок 1). Это создаёт предпосылки для ингибирования ранних стадий превращения A $\beta$  пептидов в  $\beta$ -конформацию и последующей токсической олигомеризации, связанной с ранними стадиями развития болезни Альцгеймера [3]. Достигнутый прогресс в понимании молекулярного механизма действия D3-пептида является важным шагом на пути к разработке эффективной стратегии лечения и профилактики болезни Альцгеймера.



Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-74-00024, <https://rscf.ru/project/23-74-00024/>.

#### Литература

- [1] Urban A.S. et al. Structural Studies Providing Insights into Production and Conformational Behavior of Amyloid- $\beta$  Peptide Associated with Alzheimer's Disease Development. *Molecules*. 2021;26(10):2897.
- [2] Klein A.N., Gremer L., Kutzsche J., Willbold D. et al. Optimization of d-Peptides for A $\beta$  Monomer Binding Specificity Enhances Their Potential to Eliminate Toxic A $\beta$  Oligomers. *ACS Chemical Neuroscience*. 2017;8(9):1889-1900.
- [3] Bocharov E.V. et al. All-d-Enantiomeric Peptide D3 Designed for Alzheimer's Disease Treatment Dynamically Interacts with Membrane-Bound Amyloid- $\beta$  Precursors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;64(22):16464-16479.

## НОВЫЕ ФЛЕКСИМЕРНЫЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ: ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

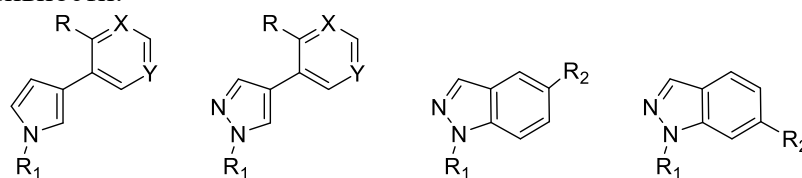
Матюгина Е.С., Елецкая Б.З., Фатеев И. В., Константинова И.Д.,  
Кочетков С.Н., Хандажинская А.Л.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, e-mail: matyugina@gmail.com

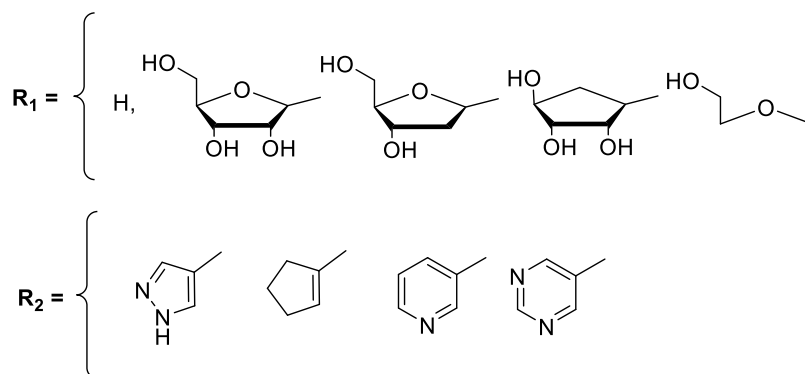
Компоненты нуклеиновых кислот в составе химиотерапевтических препаратов нашли широкое применение в медицине. Нуклеозидные аналоги эффективно используют в лечении вирусных инфекций и раковых заболеваний [1].

Подходы к разработке лекарственных средств на основе аналогов нуклеозидов развивались на протяжении многих лет. За это время были проведены и изучены самые разные модификации: начиная от удаления, перегруппировки или добавления функциональных групп или атомов в гетероциклическом основании или углеводном фрагменте, и заканчивая изменениями их формы и/или размера [2, 3]. Увеличение гибкости активной молекулы за счет внедрения дополнительной подвижности фрагментов является перспективным подходом к решению проблемы лекарственной устойчивости. Один из самых ярких примеров реализации данного подхода — это дизайн ациклических аналогов нуклеотидов и создание соответствующих депо-форм (ацикловир, тенофовир алафенамид и др.) [4, 5]. Другой группой аналогов нуклеозидов, обладающих дополнительной гибкостью за счет подвижного гетероциклического основания, являются флексимеры [6]. В таких соединениях пуриновое основание "расщеплено" на два связанных гетероцикла - имидазол и пиримидин. К флексимерам можно отнести и другие синтетические нуклеозиды, гетероциклическое основание которых содержит два (или более) связанных циклических фрагмента. Флексимеры показали широкий спектр биологической активности в том числе против многочисленных РНК-вирусов, включая SARS-Cov-2 [7].

В данной работе мы представляем дизайн и синтез пиррол-, пиразол и индазол-содержащих флексимерных аналогов нуклеозидов, а также исследование спектра их биологической активности.



R = OH, NH<sub>2</sub>; X = N, CH; Y = N, CH



Мы показали, что флексимерные аналоги 8-аза-7-дезазапуриновых оснований являются субстратами пуриннуклеозидфосфорилазы (ПНФ *E. coli*). Это позволило получить соответствующие рибо- и 2'-дезоксирибо- флексимеры не только химическим, но и химико-ферментативным методом [8]. Серию 5'-норкарбоциклических флексимеров получали в условиях реакции Троста. Ациклические флексимеры были получены гликозилированием по Форбрюггену.

Новые флексимерные аналоги нуклеозидов были изучены на широкой панели ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Некоторые соединения показали существенную противовирусную активность на вирусе желтой лихорадки (EC<sub>90</sub> 11,3 мкМ), норовирусе (EC<sub>50</sub> 4.2 мкМ), коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (EC<sub>50</sub> 20 мкМ) и вирусе клещевого энцефалита (EC<sub>50</sub> < 50 мкМ).

В настоящее время работы по изучению биологических свойств новых флексимерных аналогов нуклеозидов продолжаются, а также проводятся дополнительные исследования для понимания механизма их противовирусного действия.

*Работа была выполнена при поддержке Российского Научного Фонда, проект № 19-74-10048.*

#### Литература

- [1] Jordheim, L. P.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C., Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nat Rev Drug Discov* **2013**, 12, (6), 447-64.
- [2] Seley-Radtke, K. L.; Yates, M. K., The evolution of nucleoside analogue antivirals: A review for chemists and non-chemists. Part 1: Early structural modifications to the nucleoside scaffold. *Antivir Res* **2018**, 154, 66-86.
- [3] Yates, M. K.; Seley-Radtke, K. L., The evolution of antiviral nucleoside analogues: A review for chemists and non-chemists. Part II: Complex modifications to the nucleoside scaffold. *Antiviral Res* **2019**, 162, 5-21.
- [4] De Clercq, E., Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. *Clin Microbiol Rev* **2003**, 16, (4), 569-96.
- [5] Holy, A., Antiviral acyclic nucleoside phosphonates structure activity studies. *Antiviral Res* **2006**, 71, (2-3), 248-53.
- [6] Seley-Radtke, K., Flexibility-Not just for yoga anymore! *Antivir Chem Chemother* **2018**, 26, 2040206618756788.
- [7] Yates, M. K.; Raje, M. R.; Chatterjee, P.; Spiropoulou, C. F.; Bavari, S.; Flint, M.; Soloveva, V.; Seley-Radtke, K. L., Flex-nucleoside analogues - Novel therapeutics against filoviruses. *Bioorg Med Chem Lett* **2017**, 27, (12), 2800-2802.
- [8] Khandazhinskaya, A.; Eletskaia, B.; Fateev, I.; Kharitonova, M.; Konstantinova, I.; Barai, V.; Azhayev, A.; Hyvonen, M. T.; Keinänen, T. A.; Kochetkov, S.; Seley-Radtke, K.; Khomutov, A.; Matyugina, E., Novel fleximer pyrazole-containing adenosine analogues: chemical, enzymatic and highly efficient biotechnological synthesis. *Org Biomol Chem* **2021**, 19, (34), 7379-7389.



## БЕЛОК LYSTAR5 ИЗ МОРСКОЙ ЗВЕЗДЫ *ASTERIAS RUBENS* – СТРУКТУРНЫЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ГОМОЛОГ НЕЙРОМОДУЛЯТОРА МЛЕКОПИТАЮЩИХ LYNX2

**Черников А.М., Шулепко М.А., Парамонов А.С., Махонин А.М., Бычков М.Л.,  
Кульбацкий Д.С., Шабельников С.В., Шенкарев З.О., Люкманова Е.Н.**

Российская Федерация, г. Москва 117997, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10, Институт  
биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
chernikov.andrei.m@gmail.com

В ходе недавнего исследования протеома целомацитов морской звезды *Asterias rubens* было обнаружено 4 (Lystar 1-4) трехпетельных белка с неизвестной функцией [1]. В ходе биоинформатического анализа генома *Asterias rubens* нами было обнаружено 48 генов, кодирующих трехпетельные белки [2]. Один из белков, названный нами Lystar5, обладает высокой степенью гомологии с нейромодулятором человека Lynx2 (~ 54%). Это свидетельствует о чрезвычайной важности ортологов нейромодулятора Lynx2 и их вовлеченности в эволюционно значимые процессы жизнедеятельности.

В клетках *E. coli* были получены  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ -меченый и немеченый рекомбинантные аналоги белка Lystar5. С помощью ЯМР-спектроскопии была получена пространственная структура и подтверждена трехпетельная структурная организация Lystar5 (рис. 1).

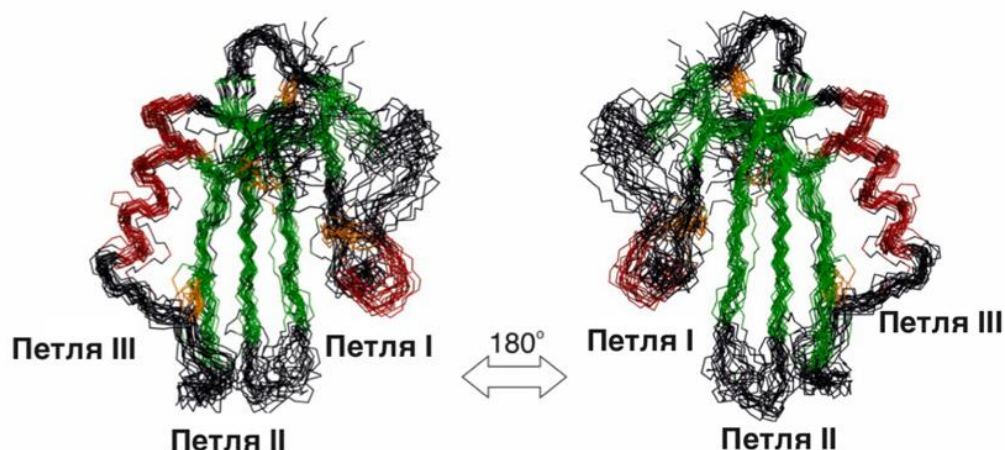


Рисунок 1. Пространственная структура Lystar5. Показаны 20 лучших рассчитанных структур белка Lystar5.

Были проведены эксперименты по влиянию Lystar5 на активность никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. С помощью электрофизиологических экспериментов показано, что, как и нейромодулятор человека Lynx2, Lystar5 является негативным модулятором  $\alpha 4\beta 2$ -никотинового ацетилхолинового рецептора (рис. 2).

С помощью PCR в реальном времени показано, что при инкубации Lystar5 с гиппокампами крыс значительно уменьшилась экспрессия ацетилхолинэстеразы и субъединиц  $\alpha 4$  и  $\alpha 7$  никотинового ацетилхолинового рецептора (рис. 3).



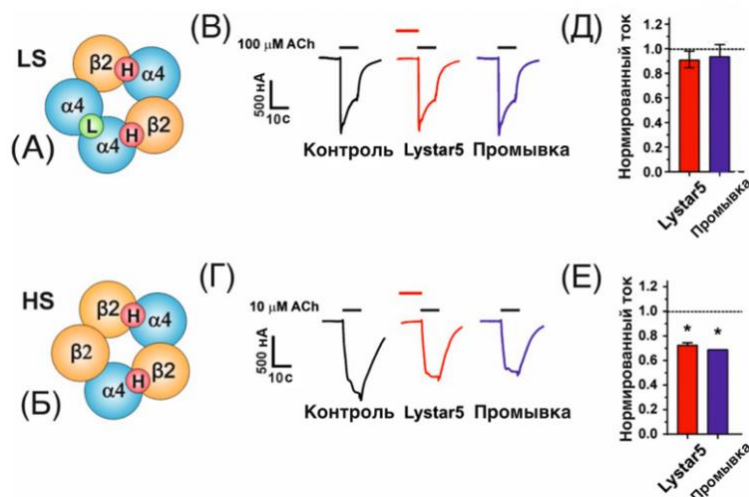


Рисунок 2. Влияние *Lystar5* на активацию  $\alpha 4\beta 2$ -никотинового ацетилхолинового рецептора.

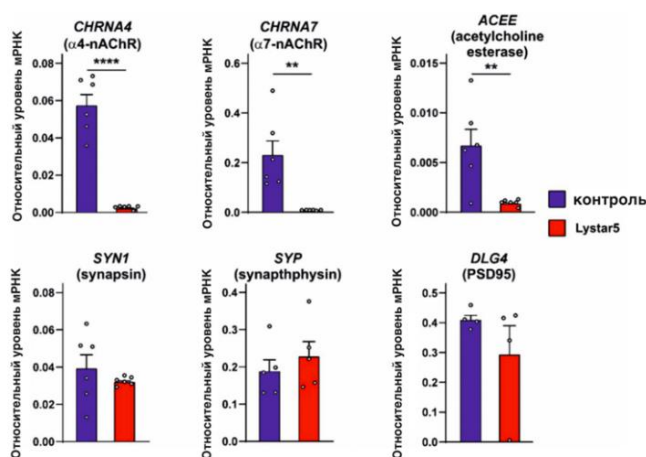


Рисунок 3. Влияние *Lystar5* на экспрессию  $\alpha 4$  и  $\alpha 7$  субъединиц nAChR, ацетилхолинэстеразы, синапсина, синаптофизина и PSD95 в гиппокампальных нейронах новорожденных крысят.

Для исследования возможных функций белка *Lystar5* в организме звезды *Asterias rubens* была исследована экспрессия соответствующего гена в различных тканях морской звезды. Показана экспрессия гена *Lystar5* в целомочитах, целомическом эпителии и стенке тела луча, что помогло предположить возможные функции белка в организме морской звезды.

Работа поддержана РНФ № 19-74-20176.

#### Литература

- [1] Shabelnikov, S.V.; Bobkov, D.E.; Sharlaimova, N.S.; Petukhova, O.A. Injury Affects Coelomic Fluid Proteome of the Common Starfish, *Asterias rubens* // J. Exp. Biol. 2019, 222, jeb198556.
- [2] Vasilyeva, N.A.; Loktyushov, E.V.; Bychkov, M.L.; Shenkarev, Z.O.; Lyukmanova, E.N. Three-Finger Proteins from the Ly6/uPAR Family: Functional Diversity within One Structural Motif // Biochemistry (Moscow) 2017, 82, 1702–1715.

## STRUCTURAL BASIS FOR THE TRANSMEMBRANE SIGNALING AND DRUG-INDUCED ACTIVATION OF THE TRK RECEPTORS

**Kot E.F., Goncharuk S.A., Vasilieva E.V., Shabalkina A.V., Franco M.L., Arseniev A.S.,  
Benito-Martínez A., Mario Costa, Cattaneo A., Vilar M., Mineev K.S.**

*Russia, Moscow 117997, Miklukho-Maklaya st. 16/10, Shemyakin-Ovchinnikov Institute of  
Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences kot@phystech.edu*

Neurotrophins are growth factors that play a key role in the development and normal functioning of the nervous system. In recent years, it has been established that these proteins also take an active part in many other processes of the neurons life cycle, such as differentiation, migration, apoptosis and synaptic plasticity. Alterations in neurotrophin expression levels can lead to various pathological conditions such as pain, aggression, depression, drug addiction, and others. Such a wide range of manifestations is due not only to the diversity of neurotrophins, but is also mediated by their receptors.

Trk receptors (TrkA, TrkB, TrkC) are specific neurotrophin receptors. Trks are promising therapeutic targets for the treatment of not only neuropathies, but also a number of oncological diseases. However, the mechanism of Trk activation has not yet been established in detail. In addition, the main Trk of the brain, the TrkB receptor, most likely interacts with psychoactive substances, including classical antidepressants [1]. This is especially interesting in light of recent doubts in the relevance of the classical monoamine theory of depression [2].

In this work, the transmembrane domain and the extracellular juxtamembrane domain of the human TrkA and TrkB receptors were studied via NMR spectroscopy. Using the example of TrkA, it was shown that the juxtamembrane linker, which connects the extracellular and transmembrane parts of Trk, is an intrinsically disordered region (IDR) and, most likely, binds to neurotrophins itself. Moreover, for the first time we observed a conformational rearrangement of the TrkA transmembrane domain corresponding to receptor activation, which clarified the molecular mechanism of Trks.

In addition, the first spatial structure of the dimeric transmembrane domain of the TrkB receptor was obtained. This structure corresponds to the active state of the receptor and is stabilized by the antidepressant fluoxetine. Thus, by keeping the transmembrane domain in an active conformation, fluoxetine can enhance the signaling of TrkB receptor, which in turn should induce the formation of new neural connections in the brain and may explain the long-term and delayed effect of antidepressants. The interaction of the TrkB transmembrane domain with other psychoactive drugs and cholesterol in membrane-like environments has also been studied.

*The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation within the framework of scientific project No. 22-14-00130.*

### Literature

[1] Casarotto, P.C., Giryh, M., Fred, S.M., Kovaleva, V., Moliner, R., Enkavi, G., Biojone, C., Cannarozzo, C., Sahu, M.P., Kaurinkoski, K., Brunello, C.A., Steinzeig, A., Winkel, F., Patil, S., Vestring, S., et al., 2021. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell* 184, 1299-1313.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.034>

[2] Moncrieff, J., Cooper, R.E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M.P., Horowitz, M.A., 2022. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>

ANALGETIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS IN VIVO,  
SPATIAL STRUCTURE, AND TRPA1 MODULATION OF THE KUNITZ-  
TYPE PEPTIDE HCIQ2C1

<sup>1</sup>Kulbatskii D.S., <sup>1,2</sup>Mironov P.A., <sup>1,2</sup>Oreshkov S.D., <sup>1</sup>Paramonov A.S., <sup>3</sup>Menshov A.S.,  
<sup>1,3</sup>Kvetkina A.N., <sup>3</sup>Klimovich A.A., <sup>3</sup>Pislyagin E.A., <sup>1,3</sup>Leichenko E.V., <sup>1,2,4</sup>Lyukmanova E.N.,  
<sup>1,5</sup>Shenkarev Z.O.

<sup>1</sup>Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, 16/10 Miklukho-Maklaya str.,  
Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, 1-12 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

<sup>3</sup>G.B. Elyakov Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS, 159, Pr-t 100-letiya  
Vladivostoka, Vladivostok, 690022, Russia

<sup>4</sup>Faculty of Biology, MSU-BIT Shenzhen University, Shenzhen, 518172, China

<sup>5</sup>International Tomography Center SB RAS, Institutskaya, 3a, Novosibirsk, 630090, Russia  
e-mail: [d.kulbatskiy@gmail.com](mailto:d.kulbatskiy@gmail.com)

The venom of sea anemones is the rich source of membrane active pore-forming toxins and neurotoxins, which may block and modulate Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and TRP channels. HCIQ2c1 peptide is a member of a large serine protease inhibitor family (SPI) isolated from the sea anemone *Heteractis crispa* venom. HCIQ2c1 inhibits trypsin with Ki 5.2 × 10<sup>-8</sup> M and interacts with some serine proteinases including inflammatory ones according to the SPR data. At the same time, the peptide significantly increases neuroblastoma cell viability in an *in vitro* 6-OHDA-induced neurotoxicity model being a consequence of an effective decrease of ROS level in the cells. The peptide does not modulate the TRPV1 channel, but it affected the P2X7R receptors.

Here we report the spatial structure and dynamics of recombinant HCIQ2c1 determined by <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N NMR spectroscopy. The central part of the HCIQ2c1 molecule is formed by three antiparallel β-strands and the C-terminal α-helix (Leu49–Arg57) stabilized by three disulfide bonds, corresponding to the conventional α+β fold of Kunitz-type or BPTI-like fold. Two regions between β-strands, called Ω<sub>1</sub> and Ω<sub>2</sub>-loops (Val12–Gly17 and Gly37–Asn42, respectively), demonstrate high mobility on μs-ms time scale. The protease-binding Ω<sub>1</sub>-loop contains reactive solvent-exposed residue Arg16 which participates in the inhibition of trypsin and trypsin-like enzymes. The observed high flexibility of Ω-loops probably plays a functional role in HCIQ2c1 inhibition activity. The hydrophobic residues are segregated in the two patches on both sites of HCIQ2c1 molecule. This provides weak amphipathic properties to the molecule.

*In vivo* capsaicin and AITC tests in the mouse model revealed the analgesic and anti-inflammatory effect of HCIQ2c1 at a dose of 0.1 mg/kg. HCIQ2c1 significantly reduces the amount and time of paw licking and the growth of paw edema. However, this peptide demonstrates a negligible effect on the pain sensitivity of animals under thermal exposure in the "hot plate" test. HCIQ2c1 does not exhibit a neurotropic, neurotoxic effect and does not negatively affect the locomotor system of animals. Activity of recombinant HCIQ2c1 peptide against rat TRPA1 was tested in electrophysiological experiments in *X. laevis* oocytes. The peptide was found to potentiate both inward and outward currents evoked either by covalent agonist AITC or by non-covalent agonist diclofenac. Incubation of the oocytes with HCIQ2c1 solution up to 20 min haven't changed the sign of modulatory effect, indicating that the analgesic properties are likely to be manifested through sensory neuron desensitization induced by prolonged receptor potentiation.

*This work was supported by the Russian Science Foundation (project no. 22-14-00326).*

## STRUCTURE, FUNCTION, AND MEMBRANE INTERACTION OF THE PHA1B CTENITOXIN, A TRPA1 MODULATOR FROM THE BRAZILIAN ARMED SPIDER

<sup>1,2</sup>Mironov P.A., <sup>1,2</sup>Chernaya E.M., <sup>1,3</sup>Zaigraev M.M., <sup>1</sup>Kulbatskii D.S., <sup>4</sup>Shulepko M.A.,  
<sup>1</sup>Paramonov A.S., <sup>1,2,4</sup>Lyukmanova E.N., <sup>1,3,5</sup>Shenkarev Z.O.

<sup>1</sup>Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, 16/10 Miklukho-Maklaya str.,  
Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup>Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, 1-12 Leninskie Gory, Moscow,  
119991, Russia,

<sup>3</sup>Phystech School of Biological and Medical Physics, Moscow Institute of Physics and  
Technology, 9 Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russia

<sup>4</sup>Faculty of Biology, MSU-BIT Shenzhen University, Shenzhen, 518172, China

<sup>5</sup>International Tomography Center SB RAS, Institutskaya, 3a, Novosibirsk, 630090, Russia  
e-mail: [mironov@nmr.ru](mailto:mironov@nmr.ru), <mailto:zakhar-shenkarev@yandex.ru>

The superfamily of P-loop channels includes voltage-gated Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, and Ca<sup>2+</sup> channels, as well as TRP channels. These channels are modular and include a central pore domain and four peripherally located S1–S4 gating domains. The S1–S4 domains are embedded in the membrane and usually have short extracellular loops. Therefore, spider toxins that affect the gating of P-loop channels exhibit affinity for lipid membranes and attack the extracellular loops of the S1–S4 domains from the membrane surface.

Pha1β (PnTx3-6) is a neurotoxin from the spider *Phoneutria nigriventer* venom, originally identified as an antagonist of two ion channels involved in nociception: N-type voltage-gated calcium channel (Cav2.2) and TRPA1. In animal models, Pha1β administration reduces both acute and chronic pain.

Here we report the spatial structure and dynamics of Pha1β determined using NMR spectroscopy and a model of the Pha1β/TRPA1 complex built using a combined docking/molecular dynamics approach. N-terminal domain of the toxin (Ala1–Ala40) contains the inhibitor cystine knot (ICK) motif, which is common to spider neurotoxins. The C-terminal α-helix (Asn41–Cys52) stapled to ICK by two disulfides exhibits the μs–ms time-scale fluctuations. The ICK domain, stabilized by four disulfide bonds, contains a long protruding loop. The Pha1β structure with the disulfide bond patterns Cys1–5, Cys2–7, Cys3–12, Cys4–10, Cys6–11, Cys8–9 is the first spider knottin with six disulfide bridges in one ICK domain, and is a good reference to other toxins from the ctenitoxin family. Pha1β has a large hydrophobic region on its surface and demonstrates a moderate affinity for partially anionic lipid vesicles. Surprisingly, 10 μM Pha1β significantly increases the amplitude of diclofenac-evoked currents through the rat TRPA1 channel expressed in *Xenopus oocytes*. The electrophysiological recordings revealed a significant potentiation and blocking of the desensitization of the TRPA1 channel. Computer modeling revealed Pha1β binding to the S1-S2 loop of S1-S4 domain from a membrane bound state.

Targeting two unrelated ion channels (Cav2.2 and TRPA1), membrane binding, modulation of TRPA1 channel activity, and binding to the S1-S2 loop allow Pha1β to be considered as a typical membrane-active gating modifier toxin.

*This work was supported by the Russian Science Foundation (project no. 22-14-00326).*

## STUDY OF FUNCTIONAL ACTIVITY AND STRUCTURAL-DYNAMIC FEATURES OF THE HUMAN THREE-FINGER NEUROMODULATOR LYNX2

Paramonov A.S., Bychkov M.L., Kulbatskii D.S., Zaigraev M.A., Kocharovskaya M.V., Shulepko M.A., Chugunov A.O., Kirpichnikov M.P., Shenkarev Z.O., Lyukmanova E.N.

*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, Russian Federation, 117997, Moscow, Miklukho-Maklaya str. 16/10  
apar@nmr.ru*

Three-finger proteins (also called Ly6/uPAR proteins) are the family of relatively small (60-90 residues) proteins with structural homology, namely consisting of three elongated loops (loops I-III) extending from a compact core (head) stabilized by conserved disulfide bonds. The most well-known representatives of three-finger proteins are neurotoxins from the snake venoms. However, similar proteins have also been found in a wide range of different animal phyla, including echinoderms, chordates (including mammals and humans), arthropods, and flatworms. There is evidence of the presence of similar proteins in the genomes of cnidarians, but apparently there are no such proteins in the genomes of sponges and phylogenetically earlier organisms. The functional activity of three-finger proteins is often related with modulation of nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). However, a large number of other functions of three-finger proteins have been discovered. For example, they serve as pheromones in salamanders, participate in embryogenesis in fish, mechanisms of regeneration and adaptation to anabiosis in amphibians. In many cases, the functions of three-finger proteins in different organisms are unknown. For example, the function of the starfish protein Lystar5, which we recently discovered [1], is currently under study.

The Lynx2 protein (alternatively Lypd1) is expressed in the brain of humans and other mammals, and its function is currently not clear enough. There is evidence that the expression of Lynx2 is associated with anxious behavior in mice, and the interaction of Lynx2 with nAChR of the  $\alpha 4\beta 2$  subtype has also been shown. Lynx2 is associated with the membrane via a GPI anchor. Its three-loop (LU-) domain consists of 85 residues and is stabilized by 6 disulfide bonds.

Here, for structural and functional studies, an effective system for production of a recombinant water-soluble domain of the human Lynx2 protein (without a GPI anchor) in *E. coli* cells, including isotopically ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ) labeled variants, was developed. Production protocols included direct expression as inclusion bodies followed by refolding and HPLC purification [2]. The samples obtained in milligram quantities were used for further structural and functional studies. Using NMR, the spatial structure of Lynx2 in water was established and its intramolecular dynamics were studied [3]. Also, using molecular modeling methods, a full-atomic model of GPI-anchored Lynx2 was built and the molecular dynamics in an explicitly specified membrane was calculated. Altogether, this made it possible to identify the location and orientation of the protein relative to the membrane surface, including in comparison with other three-loop proteins [4].

A possible target of Lynx2 was studied by magnetic extraction from rat brain homogenate. Interactions with some subunits of nAChR, in particular with  $\alpha 4$  and  $\beta 2$ , as well as GABA<sub>A</sub> receptors, were detected, while with  $\alpha 7$  subunit wasn't. Electrophysiological studies in *Xenopus laevis* oocytes showed the inhibitory activity of Lynx2 at nAChRs of the  $\alpha 4\beta 2$  subtype, and in the stoichiometry 3 $\alpha 4$ , 2 $\beta 2$  (low-sensitive, LS channel), which indicates the binding to the  $\alpha 4$ - $\alpha 4$  interface. No interaction with the  $\alpha 7$ -nAChR subtype was detected. Studying the activity of mutant variants allowed us to establish a putative site of interaction between Lynx2 and the receptor.



Incubation of the hippocampal slices in ACSF containing Lynx2 significantly suppressed long-term potentiation. A similar effect was observed when slices were incubated with 10 nM  $\alpha$ -Bgtx. Moreover, incubation of Lynx2 with hippocampal neurons resulted in decrease of number of dendritic spines. Using real-time PCR, it was shown that incubation of hippocampal neurons with Lynx2 leads to diminished expression of genes coding the markers of synaptic plasticity and receptors mediating long-term potentiation. Altogether, our data gave new insights into the function of human neuromodulator Lynx2.

*The work was supported by the Russian Science Foundation (project 19-74-20176).*

#### References

- [1] Paramonov AS, Shulepko MA, Makhonin AM, Bychkov ML, Kulbatskii DS, Chernikov AM, Myshkin MY, Shabelnikov SV, Shenkarev ZO, Kirpichnikov MP, Lyukmanova EN. New Three-Finger Protein from Starfish *Asteria rubens* Shares Structure and Pharmacology with Human Brain Neuromodulator Lynx2. *Mar Drugs*. 2022, 20(8):503. doi: 10.3390/md20080503
- [2] Paramonov AS, Shulepko MA, Kocharovskaya MV, Alenkin AE, Evdokimova AO, Akentiev PI, Shenkarev ZO, Kirpichnikov MP, Lyukmanova EN. Bacterial Production and Structural Study of Human Neuromodulator Lynx2. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2020, 46:1261–1269. doi: 10.1134/S1068162020060230
- [3] Paramonov AS, Kocharovskaya MV, Tsarev AV, Kulbatskii DS, Loktyushov EV, Shulepko MA, Kirpichnikov MP, Lyukmanova EN, Shenkarev ZO. Structural Diversity and Dynamics of Human Three-Finger Proteins Acting on Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Int J Mol Sci*. 2020, 21(19):7280. doi: 10.3390/ijms21197280.
- [4] Zaigraev MM, Lyukmanova EN, Paramonov AS, Shenkarev ZO, Chugunov AO. Orientational Preferences of GPI-Anchored Ly6/uPAR Proteins. *Int J Mol Sci*. 2022, 24(1):11. doi: 10.3390/ijms24010011.



**СТРУКТУРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И  
МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ ЗАЩИТНЫХ ПЕПТИДОВ  
РАСТЕНИЙ**

**Рогожин Е.А.**

*117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10,  
Государственный Научный Центр Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и  
Ю.А. Овчинникова Российской академии наук,  
196608, Российская Федерация, Санкт-Петербург-Пушкин, шоссе Подбельского, дом 3,  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Всероссийский научно-  
исследовательский институт защиты растений, эл. почта: rea21@list.ru*

Растительные пептиды с защитной функцией представляют собой уникальные инструменты, благодаря которым растение обеспечивает первичный молекулярный ответ на разнообразные стрессовые факторы окружающей среды. Большинство таких молекул принадлежат к большой структурной группе так называемых белков, связанных с патогенезом, или PR-белков, которые способны синтезироваться в растениях как конститутивно, так и индуцированно. Однако мировые исследования последних 30-35 лет показывают, что значительная роль в иммунитете растений также принадлежит антимикробным пептидам (АМП), многим из которых свойственна мультифункциональная активность. Стоит отметить, что помимо собственно защитных свойств (антибактериальная и антифунгальная активность, подавление процесса трансляции через инактивацию рибосом, ингибирование гидролаз и др.) для АМП показано участие в регуляции процессов в самом растении - иными словами, речь идет о физиолого-биохимической составляющей в онтогенетическом развитии растения (участие в метаболизме липидов, репродукции, созревании плодов, апоптозе, симбиозе и прочее). Указанные свойства также определяют дополнительный функционал растительных АМП, который, как правило, непосредственно, не задействован в самом растительном организме, но может быть востребован в биомедицине и агробиотехнологиях (цитотоксичность/антипролиферативная активность, ингибирование ионных каналов, гемолиз, влияние и мышечный тонус и другое).

Обозначенные свойства определяют биотехнологический потенциал АМП растений, который является основой для их потенциального прикладного применения в медицине и сельском хозяйстве. Так, для нужд растениеводства он может быть реализован путем получения культурных растений с модифицированным геномом, обладающих повышенной устойчивостью к фитопатогенам и вредителям. Альтернативно АМП могут служить основой разработки биопестицидов "нового поколения". Для медицинского и ветеринарного применения АМП привлекательны как замена традиционным антибиотикам, в частности, за счет своей способности ингибировать мультирезистентные формы патогенных бактерий и грибов.

*Работа поддержана грантом РНФ 19-76-30005.*

ТРИТЕРПЕНОВЫЕ КИСЛОТЫ ЧАШЕЛИСТИКОВ МОРОШКИ  
*RUBUS CHAMAEMORUS L.*

Гончарова В.А., Иванова Е.В., Чайникова-Вахрушева Т.Н., Ведерников Д.Н.

Российская Федерация, г. Санкт-Петербург 194021, Институтский пер.д.5, Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет имени С.М. Кирова,  
*dimitriy-4@yandex.ru*

В народной медицине есть средство от простудных вирусных заболеваний с малоизученным химическим составом - морошка. Морошка приземистая (*Rubus chamaemorus L.*) представляет собой многолетнее травянистое растение из семейства розоцветных. Растение произрастает в дикой природе на севере России, Белоруссии, на Дальнем Востоке, в Норвегии, Швеции, Финляндии и Шотландии. В данный момент морошку научились культивировать в Норвегии, Финляндии. В России, в Ханты-Мансийске создается плантация морошки для реализации инновационного проекта.

В народной медицине свое применение находят практически все части растения: ягоды, листья, чашелистики. Кроме применения в качестве противовирусного лекарства, чашелистики используют для лечения диареи, отеков, подагры, цистита. Настои и отвары из листьев применяются как мочегонное, вяжущее, ранозаживляющее средство [1, 2]. Достаточно хорошо изучен химический состав плодов морошки приземистой [3]. Чашелистики используются, но состав их неизвестен.

В настоящем исследовании чашелистики, листья, черенки были собраны рядом с селом Алёховщина Ленинградской области, высушены, измельчены и проэкстрагированы изопропиловым спиртом (ИПС). Полученный спиртовой экстракт упарили при пониженном давлении. Из экстракта извлекли вещества, растворимые в метил-трет-бутиловом эфире (МТБЭ). Из эфирного экстракта (МТБЭ) выделили «сильные» и «слабые» кислоты последовательной экстракцией эфирного раствора 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  и 2% водным раствором  $\text{NaOH}$  (табл. 1).

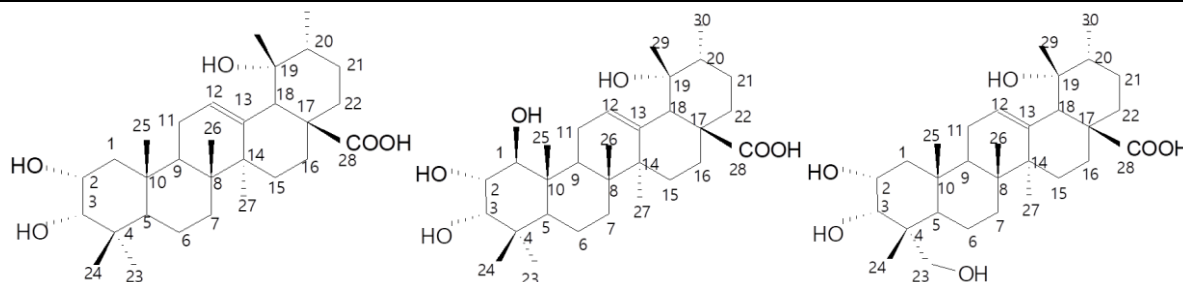
Фракция слабых кислот обладала наибольшей эффективной дозой против вируса гриппа H1N1 в сравнении с другими фракциями экстрактов из чашелистиков, но из-за высокой токсичности ее индекс селективности почти в 4 раза ниже. В «слабых кислотах» идентифицировали жирные C14-C28 и тритерпеновые кислоты. Кроме урсоловой и олеаноловой кислот в составе фракции обнаружили эускафовую кислоту (22,3% от фракции «слабых кислот»), 1-β-гидроксиэускафовую кислоту (10,8%), 23-гидроксиэускафовую кислоту (7,8%). Структуры и абсолютные конфигурации тритерпеновых кислот были определены спектроскопическими методами (1D и 2D ЯМР). Спектральные данные (1) совпали с данными, приведенными в [4]. Данные (3) совпали с приведенными в [5]. Данные (2) совпали с приведенными в [6]. По нашим данным метиловый эфир эускафовой кислоты проявил активность в отношении пневмококка. Эускафовая кислота проявляет гипогликемический эффект, ингибирует простагладин синтазу, предотвращает преждевременные роды [7]. 1-β-Гидроксиэускафовая кислота обладает противодиабетическими свойствами [8]. По литературным данным все три кислоты проявляют гепатопротекторные свойства [9].

Таким образом, анализ состава экстрактивных веществ чашелистиков морошки показывает наличие в части растения широкого класса известных биологически активных веществ: β-ситостерина, α-токоферола, бензойной кислоты, эускафовой кислоты,

мирантовой кислоты, 1-β-гидроксиэускафовой кислоты. В листьях, в отличие от черенков и чашелистиков, обнаружены кампестерин, цитрастодиенол и стигмастанол.

Таблица 1. Выход экстрактивных веществ анатомических частей морошки

Экстрагент	Чашелистики, % от а.с. сырья		Черенки, % т а.с. сырья		Листья, % т а.с. сырья	
ИПС	16,0		29,6		43,2	
МТБЭ	всего	5,9	всего	5,2	всего	19,8
	В составе экстракта, %: «сильные» кислоты	6	В составе экстракта, %: «сильные» кислоты	3	В составе экстракта, %: «сильные» кислоты	1
	«Слабые» кислоты	44	«Слабые» кислоты	41	«Слабые» кислоты	22
	Нейтральные вещества	50	Нейтральные вещества	51	Нейтральные вещества	77



Эускафовая кислота (1) 1-β-Гидроксиэускафовая кислота (2) Мирантовая кислота (3)

#### Литература

- [1] Максимович М.О. Определение фитохимического состава листьев *Rubus chamaemorus*, произрастающей в Вельском районе Архангельской области // Научный форум: Медицина, биология и химия: сб. ст. по материалам XXI междунар. науч.-практ. конф. - № 3(21). - М., Изд. «МЦНО», 2019. - С. 37-40.
- [2] Муравьева Д.А. Фармакогнозия. – М., «Медицина». – 2002. – 656 с.
- [3] Thiem B. *Rubus chamaemorus* L. – a boreal plant rich in biologically active metabolites: a review// BIOL. LETT. -2003.- 40(1). - P.3-13.
- [4] Cheng J.-J., Zhang L.-J., Li, Cheng H.-L., Chiou C.-T., Lee I.-J., Kuo Y. –H. Cytotoxic Hexacyclic Triterpene Acids from *Euscaphis japonica* //J. Nat. Prod.- 2010.- 73.-P. 1655–1658.
- [5] Ojinnaka C. M., Okogun J. I., Okorie D. A. Myrianthic acid: a triterpene acid from the rootwood of *Myrianthus arboreus* // Phytochemistry - 1984.- 23(5). -P. 1125-1127.
- [6] Guang-Yi L., Gray A. I., Waterman P. G. Pentacyclic triterpenes from the fruits of *Rosa sterilis* // J. Nat.Prod. - 1989.- 52(1). - P. 162-166.
- [7] Chen J., Li W.-L., Wu J.-L., Ren B.-R., Zhang H.-Q. Euscaphic acid, a new hypoglycemic natural product from *Folium Eriobotryae* //Pharmazie - 2008. - 63. -P.765–767.
- [8] Hu J., Zhao J., Chen W., Lin S., Zhang J., Hong Z. Hepatoprotection of 1β-hydroxyeuscaphic acid – the major constituent from *Rubus aleaefolius* against CCl<sub>4</sub>-induced injury in hepatocytes cells // Pharmaceutical Biology- 2013. - 51(6). -P. 686-690
- [9] Hong Z., Chen W., Zhao J., Wu Z., Zhou J., Li T., Hu J. Hepatoprotective effects of *Rubus aleaefolius* Poir. and identification of its active constituents // J. of Ethnopharmacology - 2010. -129.-P. 267–272.

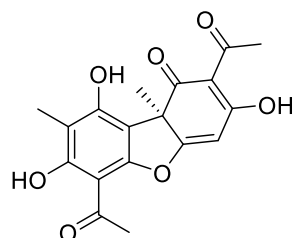
## ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ЛИШАЙНИКОВ: ВЫДЕЛЕНИЕ, ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И СИНТЕЗ НА ИХ ОСНОВЕ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Лузина О.А., Филимонов А.С., Салахутдинов Н.Ф.

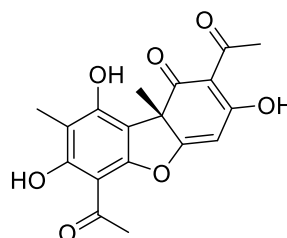
Новосибирский институт органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Российская  
Федерация. 630090. г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9,  
luzina@nioch.nsc.ru

Лишайники - симбиотические организмы; в основе их существования лежит сожительство разных партнеров: микобионта (гетеротрофного гриба) и фикобионта (водоросли). Физиология и биохимия грибов и водорослей, входящих в состав лишайника, во многом отличаются от физиологии и биохимии свободноживущих грибов и водорослей, о чем свидетельствует синтез исходных вторичных метаболитов, отсутствующих у других групп организмов.

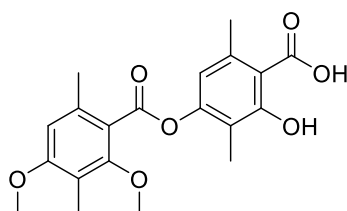
Нами разработаны методики выделения основных вторичных метаболитов, принадлежащих к классам дибензофуранов и депсидов, из лишайникового сырья, основанные на экстрактивных и хроматографических методах. Выявлены и изучены новые области применения вторичных метаболитов в качестве биологически активных препаратов.



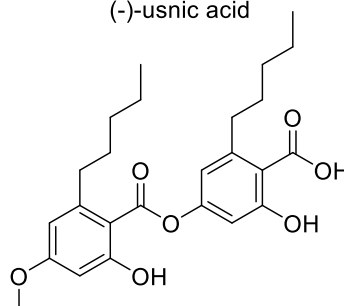
(+)-usnic acid



(-)-usnic acid



diffractaic acid



perlatolinic acid

Полусинтетические производные натуральных веществ являются перспективными кандидатами в лекарственные средства для преодоления множественной резистентности к традиционным средствам терапии. Нами разработаны методы целенаправленной дериватизации лишайниковых кислот, ведущие к новым, химически модифицированным соединениям с существенной биологической активностью. Новые производные проявляют активность против вируса гриппа H1N1, трех штаммов вируса SARS-CoV-2 (линии Wuhan, Delta и Omicron) и респираторно-синцитиального вируса. Противовирусная активность этих производных подтверждена в тестах *in vitro* и *in vivo*. Выявлены мишени противовирусного действия.

Химические модификации метаболитов лишайников также позволили получить ряд производных с новыми биологическими свойствами - ингибиторы ряда ферментов репарации ДНК. Сенсибилизирующие свойства этих соединений проявляются как на клеточных линиях для усиления цитотоксического действия противоопухолевого препарата, так и в усилении противоопухолевого и антиметастатического действия противоопухолевого препарата *in vivo*.

Подтверждена перспективность лишайниковых кислот для разработки соединений с высокой цитотоксической, противоопухолевой, антибактериальной и противотуберкулезной активностью.

## ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОРНЕЙ *FERULA FOETIDA* (*BUNGE*) *REGEL*

<sup>1</sup>Хоснутдинова Т.С., <sup>2</sup>Гемеджиева Н.Г., <sup>1</sup>Султанова Н.А., <sup>2</sup>Каржаубекова Ж.Ж.

<sup>1</sup>Республика Казахстан, г. Астана 010008, ул. Сампаева 2, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, [khosnutdinova@gmail.com](mailto:khosnutdinova@gmail.com)

<sup>2</sup>Республика Казахстан, г. Алматы 605004, ул. Тимирязева 36Д, Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Институт ботаники и фитоинтродукции" Комитета лесного хозяйства и животного мира Министерства экологии и природных ресурсов Республики Казахстан

Изучение химического состава лекарственных растений и поиск биологически активных соединений для нужд медицины является актуальным направлением. В настоящее время исследование компонентного состава биологически активных веществ лекарственных растений местной флоры представляет большой научный и практический интерес.

*Ferula foetida* (Bunge.) Regel – многолетнее травянистое растение, относящееся к роду *Ferula* L. и семейству *Apiaceae* Lindl, известно как ценное лекарственное растение, широко распространенное на территории Республики Казахстан. С древних времен ферулы использовались в народной медицине различных стран для лечения чесотки, ран, опухолей, сифилиса, туберкулеза, судорог, желудочно-кишечного тракта, а также как противопаразитарное средство [1].

Ранее зарубежными исследователями выявлено, что различные виды растения рода *Ferula* L. богаты эфирными маслами, терпеноидами и др. [2-3].

Объектом исследования является подземная масса (корни) *F. foetida* (Bunge.) Regel заготовленная в Туркестанской области Республики Казахстан в период бутонизации.

Фитохимический анализ биологически активных веществ корней провели на основании стандартных методик, используя специфичные реагенты: пары аммиака, 3%-ный спиртовой раствор хлористого алюминия, 2%-ный раствор ацетата свинца, 10%-ный раствор нитрата натрия, а также реакции пенообразования с HCl и «лактонная проба» [4].

Качественный состав различных экстрактов также установили методом ТСХ в системах растворителей: н-бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (5:1:1, 4:1:5); ледяная уксусная кислота – вода (6:4); гексан – этилацетат (9:1, 8:2, 7:3); бензол – этилацетат (2:1).

Выявили, что основными соединениями 30%-ного водно-этанольного экстракта являются окисленные формы флавоноидов; бензольного – тритерпеноиды; дихлорметанового и 90%-ного этанольного – терпеноиды и кумарины.

На основании методик ГФ РК определили количественное содержание действующих биологически активных веществ спектрофотометрическим методом. Установили, что сумма флавоноидов (в пересчете на кверцетин) составляет 2,04%, кумарины – 1,17%, сапонины (по глицирризинованной кислоте) – 3,11% соответственно.

### Литература

[1] Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г., Нелина Н.В., Каржаубекова Ж.Ж. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана: Справочное издание. Алматы, 2014. 200 с.

[2] Niazmand, R., Razavizadeh, B.M. *Ferula asafoetida*: chemical composition, thermal behavior, antioxidant and antimicrobial activities of leaf and gum hydroalcoholic extracts. J Food



Sci Technol 58, 2148–2159 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04724-8>

[3] Mohammadhosseini M., Venditti A., Sarker S.D., Nahar L., Akbarzadeh A. The genus *Ferula*: ethnobotany, phytochemistry and bioactivities - a review // Industrial Crops and Products. 2018. Vol. 1, Is. 129. P. 350-394. [doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.12.012](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.12.012)

[4] Музычкина Р.А., Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А. Качественный и количественный анализ основных групп БАВ в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах. - Алматы: Қазақ университеті, 2004.- 264с

## FEATURES OF THE ACTION OF BACTERIAL MELANIN ON THE ORGANOGENESIS OF SOME SPECIES OF THE NATIVE FLORA OF BELARUS PROMISING FOR GREENING OF URBAN AREA

Bashylau A.V., Lapchanka E.A., Spiridovich E.V.

*Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus  
anton.v.bashilov@gmail.com*

The rapid development of cities in recent decades has led to a partial loss of the "green" stability of urban ecosystems and the formation of a faceless landscape with the lost potential of the functions assigned to it. At the same time, for many years, most often imported annual species and varieties of plants, for which significant funds are spent annually, have traditionally been used for urban greening. Caring for such plantings is laborious, requiring significant human and material resources for the annual planting, care, and removal of plants that have lost their decorative effect in autumn. At the same time, for a number of years, there has been a worldwide trend towards the most active involvement of native flora species in the processes of urban area greening. Moreover, perennial species are most actively used and for several years can maintain high decorativeness in plantings, which means they can significantly reduce the cost of purchasing and plant care.

The effect of a biological product based on the melaninogenic strain of *Bacillus thuringiensis* (created at the "Armbiotechnology" of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia) on some morphological parameters of organogenesis of highly decorative native species of the flora of Belarus, promising for landscaping urbanized spaces, was studied in the work. The following planting material was used: *Verbascum thapsus* L., *Cota tinctoria* (L.) J. Gay, *Verbascum nigrum* L., *Centaurea scabiosa* L.

The studies were carried out in laboratory conditions. Plants were obtained from seeds according to the standard method. Seeds were germinated on Petri dishes after treatment with «Prosaro» fungicide at a concentration of 0.01%. For the purposes of the experiment, bacterial melanin was added to distilled water at a final concentration of 0.01%, 0.025%, 0.04%, the control was distilled water without the addition of melanin. Growth indicators were recorded on the 10th, 20th, and 30th days of cultivation (table, picture).



*Picture. An increase in the total absorption surface of the root under the influence of bacterial melanin using the example of Centaurea Scabiosa L. in a concentration of 0.04% (left) and 0.025% (right)*

Table. Effect of bacterial melanin on morphometric parameters

Cultivation time, day	Root length, cm				Stem length, cm			
	0%	0,01%	0,025%	0,04%	0%	0,01%	0,025%	0,04%
<i>Verbascum thapsus</i> L.								
10	0,6	0,4	0,5	0,5	0,2	0,3	0,3	0,2
20	3,6	3,4	4,2	2,8	2,3	2,9	2,4	1,8
30	5,3	4,1	3,9	6,6	6,0	5,8	6,7	5,4
<i>Cota tinctoria</i> (L.) J.Gay								
10	0,2	0,2	0,1	-	-	-	-	-
20	1,3	1,3	1,2	-	-	1,1	-	-
30	2,5	2,6	2,4	-	3,1	3,1	3,1	-
<i>Verbascum nigrum</i> L.								
10	1,5	0,8	0,7	0,5	0,2	0,2	0,25	0,3
20	3,2	2,7	2,6	2,2	2,4	2,5	2,5	2,3
30	6,1	4,8	6,6	2,9	4,2	4,4	4,1	4,5
<i>Centaurea scabiosa</i> L.								
10	3,5	2,2	1,8	1,5	0,9	1,1	0,9	0,7
20	4,8	3,8	2,9	2,1	1,8	1,5	2,2	1,2
30	6,6	4,2	3,8	2,9	2,7	2,5	3,2	2,4

The study of the effect of bacterial melanin on rhizogenesis showed that when a stimulant was added, an early initiation of rhizogenesis and an increase in the total absorptive surface of the root system were observed. As a result, already on the 10th day of cultivation, thickened roots were formed, which indicates the beginning of secondary root growth, specifically the auxin-like effect of bacterial melanin on the cambial activity of the root. Bacterial melanin also affected the growth of shoots of the studied taxa. The effect on plant growth was observed throughout the cultivation period.

Based on the results, it can be assumed that bacterial melanin shows an auxin-like effect, since in all experiments with bacterial melanin stimulated the processes regulated by endogenous hormones - auxins. Presumably, bacterial melanin also increases the resistance of plants to adverse environmental factors and increases the duration of ontogenesis of experienced plants.

## БЕТА 1–АДРЕНОРЕЦЕПТОР, СОЛЮБИЛИЗИРОВАННЫЙ В ФОРМЕ НАНОДИСКОВ: СКРИНИНГ РАЗЛИЧНЫХ АМФИПАТИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРОВ

**Пекло М.М., Липатова Л.Н., Каширина Н.М., Шарф Т.В., Кузнецова И.Б.,  
Ефремов Е.Е., Янушевская Е.В., Руткевич П.Н., Рыбалкин И.Н., Власик Т.Н.**

*ФГБУ «НМИЦК им. ак.Е.И.Чазова» МЗ РФ, Россия, 121552, Москва, ул. Академика  
Чазова, 15а, tanya.vlasik@gmail.com*

Существует немало литературных данных, свидетельствующих о наличии аутоантител к  $\beta$ 1-адренорецептору (АДРБ1 АТ) в сыворотке пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии. Патогенетическая роль АДРБ1 АТ признается на сегодняшний день доказанной, активно изучается их прогностическая ценность. АДРБ1 АТ могут выступать в качестве терапевтической мишени (см. обзор [1]). Поэтому определение АДРБ1 АТ в крови больных является насущной потребностью клинической практики.

В настоящее время не существует надежных доступных методов определения АДРБ1 АТ. Наиболее удобным методом определения различных биологически активных субстанций считается иммуноферментный анализ (ИФА). Использование в ИФА пептидов, воспроизводящих отдельные фрагменты аминокислотной последовательности АДРБ1, приводит к появлению ложноотрицательных результатов, поскольку АДРБ1 АТ узнают рецептор в нативной конформации, которая не воспроизводится пептидными антигенами [2].

Идеальным представляется использование в ИФА изолированного АДРБ1, сохраняющего свою нативную третичную структуру и функциональные свойства. Выделение мембранных белков с помощью детергентов приводит, как правило, к дестабилизации белка и нарушению его исходной структуры и функциональной активности. Альтернативой является солюбилизация мембранных белков, инкорпорированных в нанодиски. Нанодиски представляют собой планарные фрагменты билипидной мембраны, опоясанные тем или иным амфипатическим агентом, содержащие в своем составе мембранный белок в той же ориентации, что и в исходной клеточной мембране, причем, в нативном липидном окружении. В качестве амфипатических агентов могут выступать мембранные каркасные белки (membrane scaffold proteins, MSP), пептиды, а также амфипатические полимеры [3].

В данной работе впервые предпринята попытка скрининга различных амфипатических полимеров (Cube Biotech, Germany, артикул 18295, всего 17 различных полимеров) с целью получения нанодисков, содержащих АДРБ1, способный связываться со специфическими антителами.

**Материалы и методы.** В качестве источника интегрального мембранного белка АДРБ1 использовали полученную нами ранее линию клеток ADL-7A, стабильно экспрессирующих АДРБ1 в функционально активном состоянии [4]. Мембранную фракцию (МФ) изолировали методом ультрацентрифугирования (100 000g) после разрушения ADL-7A с помощью ультразвуковой обработки. Осадки, содержащие МФ, суспендировали и аликвотировали. Для образования нанодисков в аликвоты добавляли по одному из 17 полимеров, причем, каждый использовали в 4-х конечных концентрациях: 0,5 %, 0,25 %, 0,125 %, 0,0625 %. После удаления несолюбилизированной МФ (100 000 g) определяли способность полученных нанодисков с АДРБ1 связываться со специфическими антителами

методом прямого ИФА. На поверхности лунок пластикового планшета сорбировали препарат исходной МФ в разных разведениях (положительный контроль), а также препараты нанодисков в аналогичных разведениях. В качестве специфических антител использовали полученные нами ранее рекомбинантные антитела ко второй внеклеточной петле АДРБ1 [4]. Связавшиеся антитела выявляли с помощью конъюгата вторых антител к IgG человека с пероксидазой. В качестве условного показателя эффективности сольубилизации АДРБ1, то есть сохранения его способности связываться со специфическими антителами в составе нанодисков, использовали отношение максимальных значений поглощения при 450 нм препаратов нанодисков к аналогичному параметру препарата исходной МФ.

**Результаты.** Результаты скрининга полимеров представлены в Табл.1.

Детальная информация о структуре и характеристиках использованных полимеров представлена на сайте производителя (<https://cube-biotech.com>).

Таблица 1

полимер	ОКП, %	ПЭС, %	полимер	ОКП, %	ПЭС, %	полимер	ОКП, %	ПЭС, %
Ultr Amph 18	0,0625	62	DIBMA 12	0,5	13	AASTY11-45	0,0625	76
Ultr Amph 17	0,0625	87	SMALP140	0,0625	4	AASTY6-55	0,125	72
DIBMA Glicerol	0,5	29,5	SMALP200	0,0625	33	AASTY6-50	0,0625	78,5
DIBMA Glyco	0,125	28,5	SMALP300	0,125	26,5	AASTY11-50	0,0625	77
DIBMA Glucosamine	0,0625	3	SMALP140 I	0,125	14	AASTY11-55	0,125	33,5
DIBMA 10	0,50%	2	AASTY6-45	0,0625	57			

**ОКП**-оптимальная концентрация полимера, **ПЭС**-показатель эффективности сольубилизации.

**Заключение.** 17 полимеров показали очень различную способность сольубилизовать АДРБ1 в форме, доступной для узнавания специфическими антителами. Наилучшими оказались полимеры Ultrasolute Amphipol™ 17 и 18, а также полимеры семейства AASTY.

#### Литература

- [1] Аутоантитела к  $\beta$ 1-адренорецептору: патогенетическая роль, механизмы действия и методы определения. Пекло ММ и др. *Кардиологический вестник*, 2020, т.15, №3, 20-26
- [2] Detection of DCM-associated  $\beta$ 1-adrenergic receptor autoantibodies requires functional readouts or native human  $\beta$ 1-receptors as targets. Bornholz B.e.a. *Int J Cardiol* 2016; 202: 728–730.
- [3] Detergent-Free Isolation of Membrane Proteins and Strategies to Study Them in a Near-Native Membrane Environment, Krishnarajuna B. e.a., *Biomolecules* 2022, 12, 1076.
- [4] Линия клеток с экспрессией рекомбинантного  $\beta$ 1-адренорецептора для определения уровня аутоантител-агонистов методом конкурентного иммуноферментного анализа. Шевелев А.Я, и др. *Вестник биотехнологии*, 2015, Т. 11, № 4, 5-14.

## ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ НУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗ PNP, TP И UP В ДРОЖЖАХ *PICHA PASTORIS* И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СУБСТРАТНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ

Сасмаков С.А.\*, Абдурахманов Ж.М., Долимов Х.Х., Хасанов Ш.Ш., Аширов О.Н.,  
Садуллаев Т.Х., Насриддинов Х.З., Боймирзаев А.Б., Эшбоев Ф.Б., Азимова Ш.Ш.

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, ул. М.  
Улугбека 77, 100170, Ташкент, Узбекистан.  
E-mail: sasmakov@web.de

Вирусные инфекции и онкологические заболевания являются одной из важнейших проблем здравоохранения в мире. Для лечения вирусных заболеваний и определенных форм рака в мировой клинической практике используется ряд современных препаратов, созданных на основе модифицированных нуклеозидов (Софосбувир – вирусный Гепатит С, Тенофовир - ВИЧ, Молнупиравир - SARS-CoV-2, Флудара, Кладрибин – лейкозы различной этиологии и др.). Противовирусное и/или противоопухолевое действие данных препаратов заключается в ингибировании вирусных полимераз (обратной транскриптазы, ДНК полимеразы и др.) и терминации роста цепи в синтезе РНК или ДНК [1-4].

Аналоги нуклеозидов (или модифицированные нуклеозиды) представляют собой гетероциклические азотистые основания природного или синтетического происхождения, структурно сходные с встречающимися в природе нуклеозидами, содержащими циклические D-пентозы - рибозу, дезоксирибозу, арабинозу и др. Синтез модифицированных нуклеозидов возможен методами химического синтеза, либо биокатализом [5]. Известно, что многостадийный химический синтез имеет ряд существенных недостатков. В то же время биотехнологический способ синтеза нуклеозидов с использованием генно-инженерных нуклеозидфосфорилаз представляет собой хорошую альтернативу химическому синтезу, поскольку ферментативные «one-pot» реакции являются регио- и стереоселективными, легко масштабируются и хорошо воспроизводятся [6-8]. Нуклеозидфосфорилазы катализируют обратимый фосфоролиз рибо- или 2'-дезоксирибонуклеозидов с образованием свободного гетероциклического основания и рибозы или 2'-дезоксирибозо-1-фосфата (реакция трансгликозилирования) [5]. На сегодняшний день особый интерес представляет ферментативное гликозилирование азотсодержащих гетероциклов, катализируемых нуклеозидфосфорилазами бактерий - пуриннуклеозидфосфорилазой (PNP), тимидин (TP) - и уридинфосфорилазой (UP), которые являются наиболее эффективными в реакциях трансгликозилирования. Исходя из этого, создание новых рекомбинантных штаммов - продуцентов, с целью получения вышеупомянутых ферментов нуклеинового обмена является актуальной задачей.

В рамках данной работы мы получили новые штаммы дрожжей *Pichia pastoris*, продуцирующие рекомбинантные нуклеозидфосфорилазы *E. coli* - PNP, TP и UP. С этой целью были определены участки нуклеотидных последовательностей генов, кодирующих PNP, UP и TP бактерий *E. coli*. Проведен дизайн и синтез подходящих праймеров для амплификации полноразмерных генов PNP (deoD, 720 п.н.), TP (deoA, 1326 п.н.) и UP (Udp, 762 п.н.). Клонированы рекомбинантные плазмиды pPICZαA-PNP (4256 п.н.), кодирующие пуриннуклеозидфосфорилазу *E. coli* (26 кДа), pPICZαA-TP (4862 п.н.) - тимидинфосфорилазу (49 кДа), а также pPICZαA-UP (4296 п.н.) - уридинфосфорилазу (29 кДа) в дрожжах. Проведена трансформация кассет экспрессии, содержащих целевые гены в клетки дрожжей *Pichia pastoris* (субклонирование). Проведена селекция и отбор клонов



*Pichia pastoris*, продуцирующих рекомбинантные белки – PNP, TP и UP. Осуществлена экспрессия целевых рекомбинантных белков в клетках *Pichia pastoris*.

Биокаталитические свойства экспрессированных рекомбинантных белков PNP, TP и UP изучали методом ферментативного гидролиза соответствующих нуклеозидов. Специфическую активность рекомбинантного фермента PNP исследовали путем гидролиза инозина до гипоксантина и D-рибозы, поскольку инозин как нуклеозид пуринового типа является основным субстратом для пуриннуклеозидфосфорилазы [9]. Ферментативные свойства полученных нами рекомбинантной тимидинфосфорилазы (TP) и уридинфосфорилазы (UP) оценивали путем гидролиза тимидина ((2-дезоксид-β-D-рибофуранозил) тимин) и уридина (1-β-D-рибофуранозилурацил) до соответствующих оснований пиримидинового типа и D-пентоз. Степень гидролиза нуклеозидов и количество образовавшихся природных оснований определяли с помощью ВЭЖХ. Выявленная гидролитическая активность рекомбинантных белков PNP, TP и UP, полученных в клетках дрожжей *Pichia pastoris*, свидетельствует об их способности эффективно катализировать реакции трансгликозилирования пурин/пиримидиновых нуклеозидов с целью получения новых противовирусных и/или противораковых лекарственных препаратов на основе модифицированных нуклеозидов.

#### Литература

- [1] Gonçalves B.C., Lopes Barbosa M.G., Silva Olak A.P., Belebecha Terezo N., Nishi L., Watanabe M.A., Marinello P., Zandrini Rechenchoski D., Dejato Rocha S.P., Faccin-Galhardi L.C. Antiviral therapies: advances and perspectives. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021, 35(2), 305-320. <https://doi.org/10.1111%2Ffcp.12609>.
- [2] Kataev V.E., Garifullin B.F. Antiviral nucleoside analogs. *Chem Heterocycl Comp.* 2021, 57, 326-341. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02912-8>.
- [3] Cox R.M., Wolf J.D., Plemper R.K. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat. Microbiol.* 2021; 6, 11-18.
- [4] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 657237, Fludarabine, 2022. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fludarabine>.
- [5] Mikhailopulo I.A., Miroshnikov A.I. Biologically important nucleosides: modern trends in biotechnology and application. *Mendeleev Communications*, 2011, 21(2), 57-68, <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2011.03.001>.
- [6] Fateev I.V., Kostromina M.A., Abramchik Y.A., Eletskaia B.Z., Mikheeva et al. Multi-Enzymatic Cascades in the Synthesis of Modified Nucleosides: Comparison of the Thermophilic and Mesophilic Pathways. *Biomolecules* 2021, 11, 586. <https://doi.org/10.3390/biom11040586>.
- [7] Zhou X., Szeker K., Janocha B., Böhme T., Albrecht D, Mikhailopulo I.A., Neubauer P. Recombinant purine nucleoside phosphorylases from thermophiles: Preparation, properties and activity towards purine and pyrimidine nucleosides. *FEBS J.* 2013, 280, 1475-1490. <https://doi.org/10.1111/febs.12143>.
- [8] Laponi M.J., Rivero C.W., Zinni M.A., Britos C.N., Trelles J.A. New developments in nucleoside analogues biosynthesis: A review. *J. Mol. Catal. B Enzym.* 2016, 133, 218-233.
- [9] Liu G., Cheng T., Chu J., Li S., He B. Efficient Synthesis of Purine Nucleoside Analogs by a New Trimeric Purine Nucleoside Phosphorylase from *Aneurinibacillus migulanus* AM007. *Molecules*. 2020, 25(1):100. <https://doi.org/10.3390/molecules25010100>.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛИРОВАНИЯ ГЛИОМ ПО КОЛИЧЕСТВЕННОМУ АНАЛИЗУ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ТКАНЕЙ ОПУХОЛИ И ПРЕТУМОРАЛЬНОЙ ЗОНЫ

<sup>1,2</sup>Кочаровская М.В., <sup>1</sup>Парамонов А.С., <sup>3</sup>Медяник И.А., <sup>3</sup>Яшин К.С., <sup>1</sup>Шенкарев З.О.

<sup>1</sup>Российская Федерация, г. Москва 117997, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук

<sup>2</sup>Российская Федерация, г. Долгопрудный 141701, Институтский пер., 9., Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)

<sup>3</sup>Российская Федерация, г. Нижний Новгород 603005, пл. Минина и Пожарского. д.10/1, Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации  
[kocharovskaya.mv@phystech.edu](mailto:kocharovskaya.mv@phystech.edu)

Наиболее агрессивными и распространенными опухолями головного мозга являются глиомы и глиобластомы. Диффузный рост, отсутствие явных границ между здоровой и опухолевой тканями, высокая вероятность развития глиом в глиобластомы – все это обуславливает сложности в своевременной диагностике и лечении глиом. Одним из возможных подходов к диагностике глиом является метаболомика, поскольку в опухолевых клетках происходят значительные перестройки метаболических путей. Исследования низкомолекулярных метаболитов различными физико-химическими методами дают информацию о биохимических процессах, протекающих в клетках, поэтому профилирование метаболитов является перспективным подходом для диагностики и прогноза течения различных заболеваний.

Нами была разработана методика анализа профиля низкомолекулярных метаболитов в плазме крови пациентов и в тканях опухоли и претуморальной зоны после резекции опухоли. Для количественного определения концентраций метаболитов использовался метод ЯМР-спектроскопии. В ходе работы были отработаны протоколы пробоподготовки отдельно для плазмы крови и для тканей. Кроме того, была проведена оптимизация условий съемки ЯМР-спектров, отнесения сигналов метаболитов в спектрах и получения их концентраций, а также подобраны варианты возможной статистической обработки данных.

В ходе работы были определены концентрации веществ, детектируемых с помощью метода ЯМР-спектроскопии в плазме крови и тканях опухоли и претуморальной зоны. Для анализа спектров использовалась информация о химических сдвигах сигналов протонов метаболитов из базы данных HMDB (Human Metabolome Database) с дальнейшей обработкой данных. Всего в образцах было определено 49 наиболее часто встречающихся в образцах уникальных веществ для плазмы крови и 43 вещества для тканей опухолей и претуморальной зоны. Разработанный нами метод линейных комбинаций позволил проанализировать исходные концентрации метаболитов в образцах. Были выявлены достоверные ( $p < 0.05$ ) различия между группами образцов. Образцы группировались по следующим признакам и их комбинациям: IDH-статус, класс злокачественности глиом, их комбинация и сравнение с контрольной группой здоровых добровольцев (исследование проведено для образцов плазмы крови). Таким образом были определены метаболиты, концентрации которых наиболее отличаются в указанных группах. Кроме того, было проведено исследование тканей претуморальной зоны у людей разных возрастов, которое

позволило выявить метаболиты, которые достоверно различаются у групп пациентов младше и старше 45 лет. С помощью t-критерия Стьюдента было показано различие ( $p < 0.05$ ) в концентрациях аспартата, мио-инозитола, о-ацетилкарнитина, глутамата, глицина, лейцина, аскорбата, гуанозина, НАД<sup>+</sup>, валина и изолейцина.

Таким образом, в работе была показана возможность профилирования глиом по низкомолекулярным метаболитам в тканях опухоли, претуморальной зоне и плазме крови посредством ЯМР-спектроскопии с дальнейшей статистической обработкой полученных данных.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ №23-74-00040.*

## ВЛИЯНИЕ ТОКСИНОПОДОБНЫХ ЭНДОГЕННЫХ БЕЛКОВ ЧЕЛОВЕКА LYPD6A И LYPD6B НА СИНАПТИЧЕСКУЮ И НЕЙРОНАЛЬНУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ МОЗГА

<sup>1,2</sup>Исаев А.Б., <sup>2</sup>Кульбацкий Д.С., <sup>2</sup>Бычков М.Л., <sup>3</sup>Андреев-Андриевский А.А.,  
<sup>2,4</sup>Кирпичников М.П., <sup>1,2</sup>Люкманова Е.Н.

<sup>1</sup> Российская Федерация, г. Долгопрудный 141701, Институтский пер., 9, Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)

<sup>2</sup> Российская Федерация, г. Москва 117997, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, [isaev.a@phystech.edu](mailto:isaev.a@phystech.edu)

<sup>3</sup> Российская Федерация, г. Москва 123007, Хорошевское шоссе 76 А, Институт медико-биологических проблем Российской академии наук

<sup>4</sup> Российская Федерация, г. Москва 119991, Ленинские горы, д. 1, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Эндогенные белки человека Lypd6A и Lypd6B (гомология аминокислотной последовательности 54%, рис. 1А), принадлежат к тому же структурному семейству Lyp6/uPAR белков, что и  $\alpha$ -нейротоксины змей (например,  $\alpha$ -кобротоксин и токсин чёрной мамбы) [1]. Белки Lypd6A и Lypd6B, локализованные на поверхности клеточной мембраны нейронов посредством GPI-якоря, в отличие от змеиных токсинов, оказывают мягкое, но функционально значимое модулирующее действие на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) [2]. Кроме того, Lypd6A играет важную роль в формировании корректных синаптических связей в зрительной коре мозга [3], а также играет важную роль в эмбриогенезе, регулируя и усиливая передачу канонического Wnt/ $\beta$ -катенин каскада [4].

Целью нашей работы являлось исследование роли белков Lypd6A и Lypd6B в функционировании ЦНС, а именно – уточнение молекулярных мишеней действия этих нейромодуляторов, изучение роли Lypd6A и Lypd6B в механизмах нейрональной и синаптической пластичности на животных и клеточных моделях. В перспективе, полученные данные применимы в разработке новых фармакологических препаратов, направленных на лечение нейродегенеративных заболеваний.

В работе были использованы рекомбинантные водорастворимые аналоги белков человека wsLypd6A и wsLypd6B, содержащие функциональный «трехпетельный» LU-домен, но лишенные GPI-якоря. Методами электрофизиологии в ооцитах *Xenopus laevis* показано ингибирующее действие белка Lypd6A на рецепторы  $\alpha 7$ - и  $\alpha 3\beta 4$ - nAChR, для Lypd6B – ингибирование  $\alpha 3\beta 2$ - и  $\alpha 4\beta 2$ - nAChR. На переживающих срезах гиппокампа мыши показано, что инкубация срезов с Lypd6A снижает долговременную потенцию (LTP, рис. 1Б) – форму синаптической пластичности, которая лежит в основе обучения и памяти. Lypd6B же не оказывал влияния на LTP, но усиливал кратковременную пресинаптическую пластичность (эффект парной фасилитации, PPF, рис. 1В). Инкубация первичных нейронов гиппокампа с Lypd6A и Lypd6B приводило к снижению числа дендритных шипиков (но не нейронов коры, рис. 1Е). Хроническое введение препаратов Lypd6A и Lypd6B в желудочки мозга мыши оказало контекстно-зависимое анксиогенное (тревожное) действие и негативно повлияло на обучение в тесте на распознавание нового объекта (рис. 1Г, Д), но не влияло на моторное обучение в тесте ротарод. При этом, влияния терапии на LTP не было обнаружено.

Многогранная роль Lypd6A и Lypd6B, обнаруживаемая как в негативной модуляции холинэргической сигнальной системы на уровне ионных каналов, так и на морфологическом уровне, вместе с известными данными, подчеркивает важную физиологическую роль этих белков в модуляции нейронных сетей в мозге.

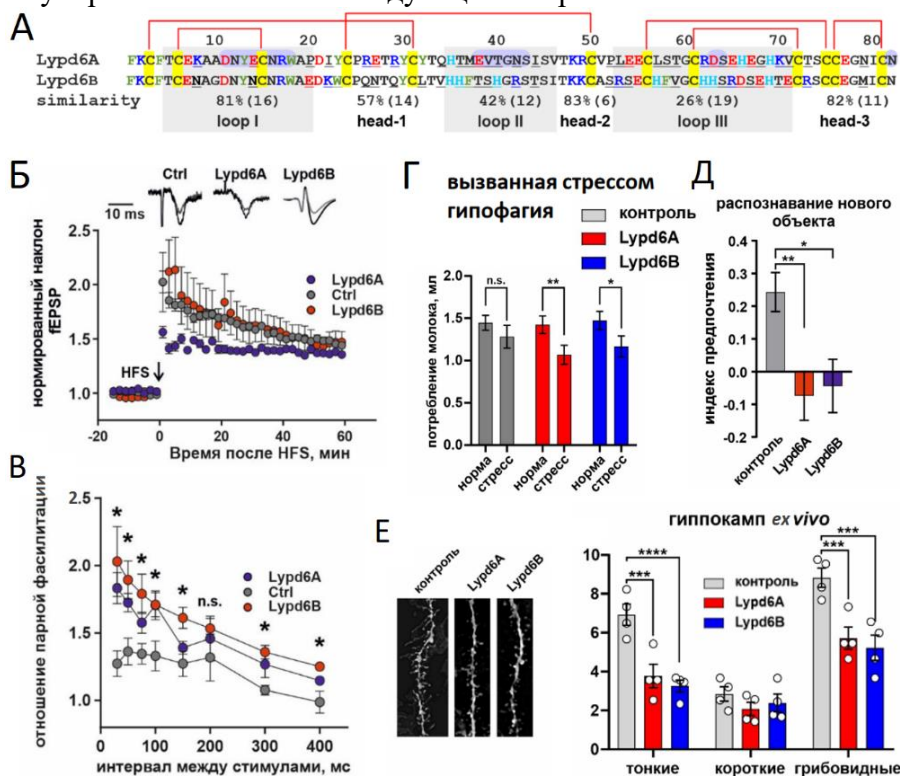


Рисунок 1. (А) Сравнение аминокислотной последовательности белков Lypd6A и Lypd6B. (Б-В) Вызванные постсинаптические потенциалы; долговременная потенция подавляется Lypd6A (Б), кратковременную пресинаптическую пластичность повышает Lypd6B (В). (Г-Д) Поведенческие тесты у мышей при хроническом введении препаратов Lypd6A и Lypd6B в мозг; вызванная стрессом гипофагия, Lypd6A и Lypd6B усиливают снижение аппетита у мышей (Г), оба белка тормозят память в распознавании нового объекта (Д). (Е) Визуализация синаптических шипиков при долговременном воздействии Lypd6A и Lypd6B; оба белка снижают количество шипиков в гиппокампе.

#### Литература:

- [1] N.A. Vasilyeva, E.V. Loktyushov, M.L. Bychkov, Z.O. Shenkarev, E.N. Lyukmanova, «Three-finger proteins from the Ly6/uPAR family: Functional diversity within one structural motif», *Biochem. Mosc.*, т. 82, вып. 13, сс. 1702–1715, дек. 2017.
- [2] D. Kulbatskii *и др.*, «Human Three-Finger Protein Lypd6 Is a Negative Modulator of the Cholinergic System in the Brain», *Front. Cell Dev. Biol.*, т. 9, с. 662227, сен. 2021.
- [3] M. Sadahiro, M.P. Demars, P. Burman, P. Yevo, A. Zimmer, H. Morishita, «Activation of Somatostatin Interneurons by Nicotinic Modulator Lypd6 Enhances Plasticity and Functional Recovery in the Adult Mouse Visual Cortex», *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.*, т. 40, вып. 27, сс. 5214–5227, июл. 2020.
- [4] G. Özhan *и др.*, «Lypd6 enhances Wnt/ $\beta$ -catenin signaling by promoting Lrp6 phosphorylation in raft plasma membrane domains», *Dev. Cell*, т. 26, вып. 4, сс. 331–345, авг. 2013.



## МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТА ПРОСТАГЛАНДИН-Н-СИНТАЗЫ С СУБСТРАТНЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ

Кривошей А.В., Вржещ П.В.

Российская Федерация, г. Москва 119991, Ленинские горы, д. 1, ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, [krivoshey.alexr@gmail.com](mailto:krivoshey.alexr@gmail.com)

Димерный фермент простагландин-Н-синтаза (PGHS) играет ключевую роль в синтезе простагландинов, которые регулируют важнейшие физиологические процессы в организме, в частности, являются медиаторами воспаления. В ходе катализируемой ферментом циклооксигеназной реакции (COX) из арахидоновой кислоты (AA) образуется простагландин  $G_2$  (PGG<sub>2</sub>), при этом сам фермент подвергается необратимой инактивации. PGHS ингибируется нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Для экспериментальных исследований в настоящей работе использовали изоформу PGHS-1 из везикулярных желез барана. Циклооксигеназную реакцию детектировали по изменению концентрации растворенного кислорода с помощью амперометрического метода. Полученные результаты анализировали с помощью программного пакета Origin, а также библиотек Numpy, Pandas, Matplotlib языка Python.

Ранее мы показали, что зависимость начальной скорости COX в широком диапазоне концентраций AA не описывается уравнением Михаэлиса-Ментен, но может быть описана моделью, учитывающей отрицательную кооперативность при связывании AA с мономерами PGHS (сродство фермента к первой молекуле субстрата 14 мкМ, а ко второй – 1 мМ) [1-2], а предельный выход продукта реакции уменьшается с ростом концентрации AA, что также можно объяснить с помощью кооперативной модели [2].

В настоящем исследовании мы проанализировали кинетический механизм взаимодействия PGHS с другим субстратом – эйкозапентаеновой кислотой (EPA). Показано, что зависимость начальной скорости COX от концентрации EPA описывается уравнением Михаэлиса-Ментен (рис. 1а). Однако в ходе анализа интегральной кинетики продемонстрировано уменьшение предельного выхода продукта реакции при увеличении концентрации EPA (аналогично данным по AA). Это уже не соответствует простой модели, но может быть описано кооперативной моделью (рис. 1б).

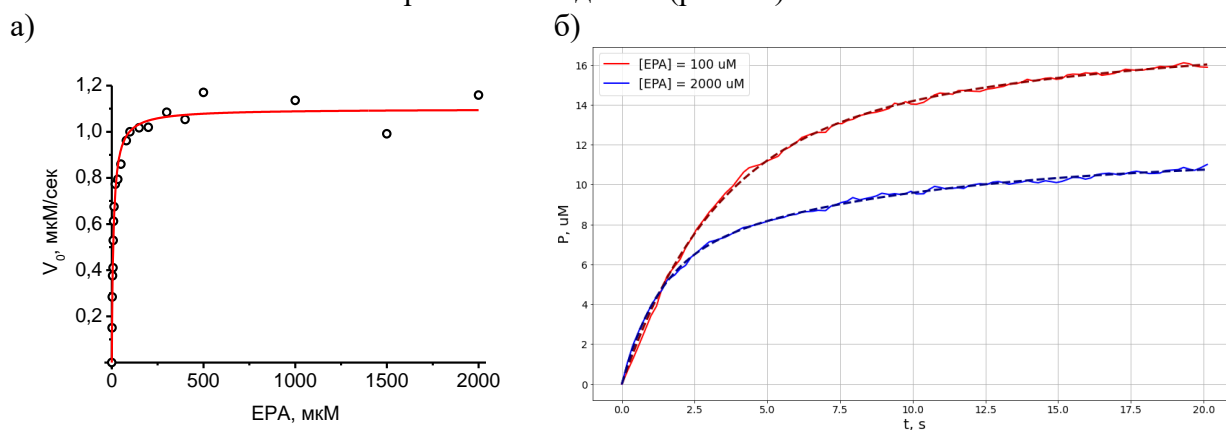


Рисунок 1. а) Зависимость начальной скорости COX в диапазоне 0-2000 мкМ EPA. Линией показана аппроксимация уравнением Михаэлиса-Ментен. б) Зависимость концентрации продукта COX от времени в течение первых 20 с реакции для 100 и 2000 мкМ EPA. Линией показана аппроксимация кооперативной моделью.



Итоговые значения констант, полученные в ходе аппроксимации данных по субстратным жирным кислотам, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Кинетические параметры взаимодействия мономеров димера PGHS с АА и ЕРА, определённые по кооперативной модели для зависимостей начальной скорости СОХ от концентрации субстрата в диапазоне 0-2000 мкМ, а также для интегральной кинетики (зависимостей концентрации продукта от времени реакции) при 100 и 2000 мкМ субстрата.

	Арахидоновая кислота (АА)		Эйкозапентаеновая кислота (ЕРА)	
Параметры	$V_0(S)$	$P(t)$	$V_0(S)$	$P(t)$
$K_{M1}$ (мкМ)	13.9	8.50	9.60	54.6
$K_{M2}$ (мкМ)	1000	2940	9.60	67.1
$K_{M3}$ (мкМ)		0.309		123
$k_{cat1}$ (с <sup>-1</sup> )	163	115	42.3	69.3
$k_{cat2}$ (с <sup>-1</sup> )	218	218	42.3	42.3
$k_{cat3}$ (с <sup>-1</sup> )		4.68		8.58
$\lambda_1$ (с <sup>-1</sup> )		0.0675		0.00134
$\lambda_2$ (с <sup>-1</sup> )		0.367		0.436
$\lambda_3$ (с <sup>-1</sup> )		0.00767		0.122

$K_{M1}$ ,  $K_{M2}$  и  $K_{M3}$  – константы Михаэлиса для мономера PGHS,

$k_{cat1}$ ,  $k_{cat2}$  и  $k_{cat3}$  – константы образования продукта реакции,

$\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  и  $\lambda_3$  – константы скорости инактивации в процессе реакции, если соседний мономер не связан с АА, связан с АА или инактивирован в процессе реакции соответственно.

Полученные данные согласуются с нашими предыдущими исследованиями, где установлено, что для ингибиторов напроксена, ибупрофена и толметина также наблюдается феномен отрицательной кооперативности при связывании с димером PGHS [1, 3].

Несомненно, все эти результаты необходимо учитывать в ходе исследований синтеза простагландинов и фармакологического действия НПВП в организме.

*Работа выполнена с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития Московского университета.*

#### Литература:

- [1] Кривошей А.В., Бархатов В.И., Ефремов А.А., Матвейшина Е.К., Вржеш П.В. (2020) Отрицательная кооперативность при связывании субстрата (арахидоновой кислоты) и обратимых ингибиторов с димерным ферментом простагландин-Н-синтазой. Гены и клетки, 15, 53-54.
- [2] Krivoshey, A., Barkhatov, V., Efremov, A., Matveishina, E., Panova, V., Vrzheschch, P. (2021) Cooperative interaction of dimeric enzyme prostaglandin H synthase with substrate – arachidonic acid. FEBS Open Bio, 11: P-06.3-16. doi:10.1002/2211-5463.13205
- [3] Filimonov I.S., Berzova A.P., Barkhatov V.I., Krivoshey A.V., Trushkin N.A., Vrzheschch P.V. (2018). Negative Cooperativity in the Interaction of Prostaglandin H Synthase-1 with the Competitive Inhibitor Naproxen Can Be Described as the Interaction of a Non-competitive Inhibitor with Heterogeneous Enzyme Preparation. Biochemistry (Mosc.), 83, 119–128. doi: 10.1134/S0006297918020049.

## СЕКРЕТИРУЕМЫЙ БЕЛОК ЧЕЛОВЕКА SLURP-2 УСКОРЯЕТ МИГРАЦИЮ КЕРАТИНОЦИТОВ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЯ С НИКОТИНОВЫМ РЕЦЕПТОРОМ $\alpha 7$ ТИПА

Шлепова О.В., Бычков М.Л., Шулепо М.А., Шенкарев З.О., Кирпичников М.П.,  
Люкманова Е.Н.

Российская Федерация, Москва, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10, Институт  
биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
[shlepova.olga@yandex.ru](mailto:shlepova.olga@yandex.ru)

Миграция кератиноцитов является важным этапом в процессе заживления ран, который необходим для поддержания барьерной функции кожи. Миграция кератиноцитов контролируется различными факторами роста и сигнальными путями, в том числе с участием никотиновых и мускариновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR и mAChR, соответственно). Известно, что активация mAChR усиливает рост клеток кожи [1]. Также было показано, что активация nAChR подавляет миграцию кератиноцитов и нарушает врожденный кожный иммунитет [2]. Таким образом, модуляция nAChR и mAChR в клетках эпителия представляет перспективную стратегию для ускорения ранозаживления.

Существует ряд эндогенных лигандов nAChR и mAChR, в том числе белки семейства Lуб/uPAR с «трехпетельной» пространственной организацией, например, секретируемые белки человека SLURP-1 и SLURP-2. Эти белки рассматриваются как ауто/паракринные регуляторы эпителиального гомеостаза [3]. SLURP-1 избирательно взаимодействует с  $\alpha 7$ -nAChR и ингибирует ток через этот рецептор. Рекомбинантный SLURP-1 увеличивает экспрессию интегринов  $\alpha 2$  и  $\alpha 3$  [3]. При этом, для белка SLURP-2 показано, что он, взаимодействуя с  $\alpha 3\beta 2$ -nAChR и M3-mAChR, увеличивает пролиферацию кератиноцитов человека [4]. Кроме того, SLURP-2 увеличивает экспрессию интегринов  $\alpha 5$  и  $\alpha V$ , участвующих в регуляции миграции клеток при ранозаживлении [3]. Кроме того, блокирование SLURP-2 антителами повышало экспрессию провоспалительных факторов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в ранах *in vivo* [5]. Это свидетельствует о том, что SLURP-2 является важным участником эпителизации ран, а препараты на основе природного белка человека SLURP-2 могут рассматриваться как прототипы препаратов для ускорения ранозаживления.

В данной работе мы показали, что рекомбинантный белок SLURP-2 ускоряет миграцию кератиноцитов Het-1A после 24-, 48- и 72-часовой инкубации с эффективными концентрациями  $\sim 100$  нМ. Также нами было изучено влияние SLURP-2 на миграцию кератиноцитов в присутствии селективного ингибитора  $\alpha 7$ -nAChR -  $\alpha$ -бунгаротоксина. Было показано, что добавление  $\alpha$ -бунгаротоксина к клеткам отменяет подавление миграции белком SLURP-2. Таким образом, SLURP-2 ускоряет миграцию кератиноцитов посредством взаимодействия с  $\alpha 7$ -nAChR. Ранее было показано, что SLURP-2 в концентрации 1 мкМ ингибирует ток через  $\alpha 7$ -nAChR. В данной работе мы изучили ингибирование тока через  $\alpha 7$ -nAChR мутантных форм белка SLURP-2 (SLURP-2[F9A], SLURP-2[R17A], SLURP-2[R20A], SLURP-2[D21A], SLURP-2[R31A], SLURP-2[E37A], SLURP-2[D38A], SLURP-2[D52A], SLURP-2[Y61A]). Мутант SLURP-2[R20A] с мутацией в «голове» трехпетельной молекулы SLURP-2 демонстрировал наибольшую активность и ингибировал ток через рецептор на  $\sim 60$  %. Также было изучено влияние мутантных вариантов SLURP-2 на пролиферацию и миграцию кератиноцитов. В отличие от SLURP-2, который повышал пролиферацию, все мутанты кроме SLURP-2[F9A] ингибировали

пролиферацию клеток. В то же время все мутантные варианты также, как и SLURP-2 ускоряли миграцию клеток. При этом мутант SLURP-2[R20A] увеличивал миграцию кератиноцитов эффективнее, чем белок SLURP-2 дикого типа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ингибирование  $\alpha 7$ -nAChR белком SLURP-2 активирует миграцию кератиноцитов, а внесение точечной мутации R20A усиливает это действие.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-24-00636.*

#### Литература

- [1] Słoniecka M., Backman L.J., Danielson P. Acetylcholine enhances keratocyte proliferation through muscarinic receptor activation: 1 // Int Immunopharmacol. 2015. Vol. 29, № 1. P. 57–62.
- [2] Kishibe M., Griffin T.M., Radek K.A. Keratinocyte nicotinic acetylcholine receptor activation modulates early TLR2-mediated wound healing responses: 1 // Int Immunopharmacol. 2015. Vol. 29, № 1. P. 63–70.
- [3] Arredondo J., Chernyavsky A.I., Grando S.A. SLURP-1 and -2 in normal, immortalized and malignant oral keratinocytes // Life Sci. 2007. Vol. 80, № 24–25. P. 2243–2247.
- [4] Lyukmanova E. et al. Secreted Isoform of Human Lynx1 (SLURP-2): Spatial Structure and Pharmacology of Interactions with Different Types of Acetylcholine Receptors // Scientific Reports. 2016. Vol. 6, № 1.
- [5] Chernyavsky A.I. et al. Novel cholinergic peptides SLURP-1 and -2 regulate epithelialization of cutaneous and oral wounds // Wound Repair Regen. 2012. Vol. 20, № 1. P. 103–113.

## ОНКОПРОТЕКТОРНЫЙ БЕЛОК ЧЕЛОВЕКА SLURP-1 СОВМЕСТНО С ИНГИБИТОРАМИ EGFR И ERK ТОРМОЗИТ МИГРАЦИЮ КЛЕТОК МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

**Кириченко А.В., Михайлова И.Н., Люкманова Е.Н., Бычков М.Л.**

*Российская Федерация, г. Москва, 117997, ул. Миклухо-Маклая д. 16/10, Государственный Научный Центр Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, [bittert@mail.ru](mailto:bittert@mail.ru)*

Меланома является агрессивной и трудноизлечимой неоплазией [1], поэтому поиск новых терапевтических мишеней для терапии меланомы является важной задачей биомедицины. Одной из таких мишеней может служить никотиновый рецептор ацетилхолина типа альфа 7 ( $\alpha 7$ -nAChR), активация которого связана с онкопрогрессией [2]. Рекombинантный аналог секретируемого трехпетельного белка человека SLURP-1, ингибирующий  $\alpha 7$ -nAChR, эффективно подавляет рост и миграцию опухолевых клеток [3], однако некоторые клетки метастатической меланомы резистентны к рекombинантному SLURP-1. Сочетанное применение SLURP-1 с химиотерапевтическими препаратами позволит sensibilizировать клетки к SLURP-1, поэтому целью данной работы являлось исследование сочетанного действия SLURP-1 и химиотерапевтических веществ – ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) – гефитиниба, и ингибитора киназы ERK – PD 98059 в клетках, полученных от пациента с метастатической меланомой mel H (РОНЦ им. Блохина, Москва, РФ).

Тест на жизнеспособность клеток WST-1 показал, что SLURP-1, гефитиниб и PD 98059 не влияли на пролиферацию клеток mel H ни по-отдельности, ни в сочетании. Однако, сочетанная обработка клеток mel H гефитинибом и SLURP-1, а также PD 98059 и SLURP-1 приводила к значительному торможению миграции клеток в тесте на «заращение раны» (scratch assay) (Рис. 1А,Б). Причем, для PD 98059 и его комбинации с SLURP-1 эффект торможения миграции сохранялся в течение 48 часов, а комбинация гефитиниба и SLURP-1 тормозила миграцию клеток только при 16- и 24-часовой инкубации, а при 48-часах подвижность клеток была уже неотличима от контроля. Иммуноанализ с использованием магнитных частиц Bio-Plex (Bio-Rad, США) показал, что уже через 16 часов гефитиниб и его комбинация с SLURP-1 ингибировали активность EGFR, однако через 48 часов комбинация SLURP-1 с гефитинибом не влияла на активность рецептора (Рис. 1В), что соответствует полученным ранее данным, согласно которым, эффект SLURP-1 в клетках эпидермоидной карциномы A431 опосредован не только  $\alpha 7$ -nAChR, но и EGFR [3]. Возможно, взаимодействие SLURP-1 с EGFR отменяло анти-миграционный эффект гефитиниба. При этом как PD 98059, так и его комбинация с SLURP-1 ингибировали активность ERK1/2 (Рис. 1Г). Интересно то, что сам по себе PD 98059 не влиял на миграцию клеток mel H, это позволило предположить, что именно комбинация PD 98059 и SLURP-1 влияет на связанные с миграцией внутриклеточные сигнальные пути. Действительно, анализ Bio-Plex выявил, что комбинация PD 98059 и SLURP-1, но не вещества по отдельности, ингибировала активность p38 $\alpha$  MAP киназы, опосредующей миграцию клеток меланомы [4] (Рис. 1Д). При этом, не было обнаружено эффекта SLURP-1, гефитиниба и PD 98059 на активность киназы АКТ, а также транскрипционных факторов STAT3 и NF $\kappa$ B. Миграция опухолевых клеток часто связана с секрецией растворимых факторов подвижности клеток, поэтому, с помощью иммуноанализа по технологии FlowCytomix

(eBioscience, США), было показано, что комбинации gefitinib и SLURP-1, а также PD 98059 и SLURP-1 при 48-часовой инкубации с клетками *mel H* приводили к падению концентрации во внеклеточной среде васкулярного фактора клеточной адгезии VCAM1 (Рис. 1Е), который опосредует миграцию и инвазию клеток меланомы [5]. Исследуемые вещества не приводили к изменению концентраций молекул адгезии S- и E-селектинов, PECAM1, а также факторов дифференцировки клеток ICAM1 и ICAM3.

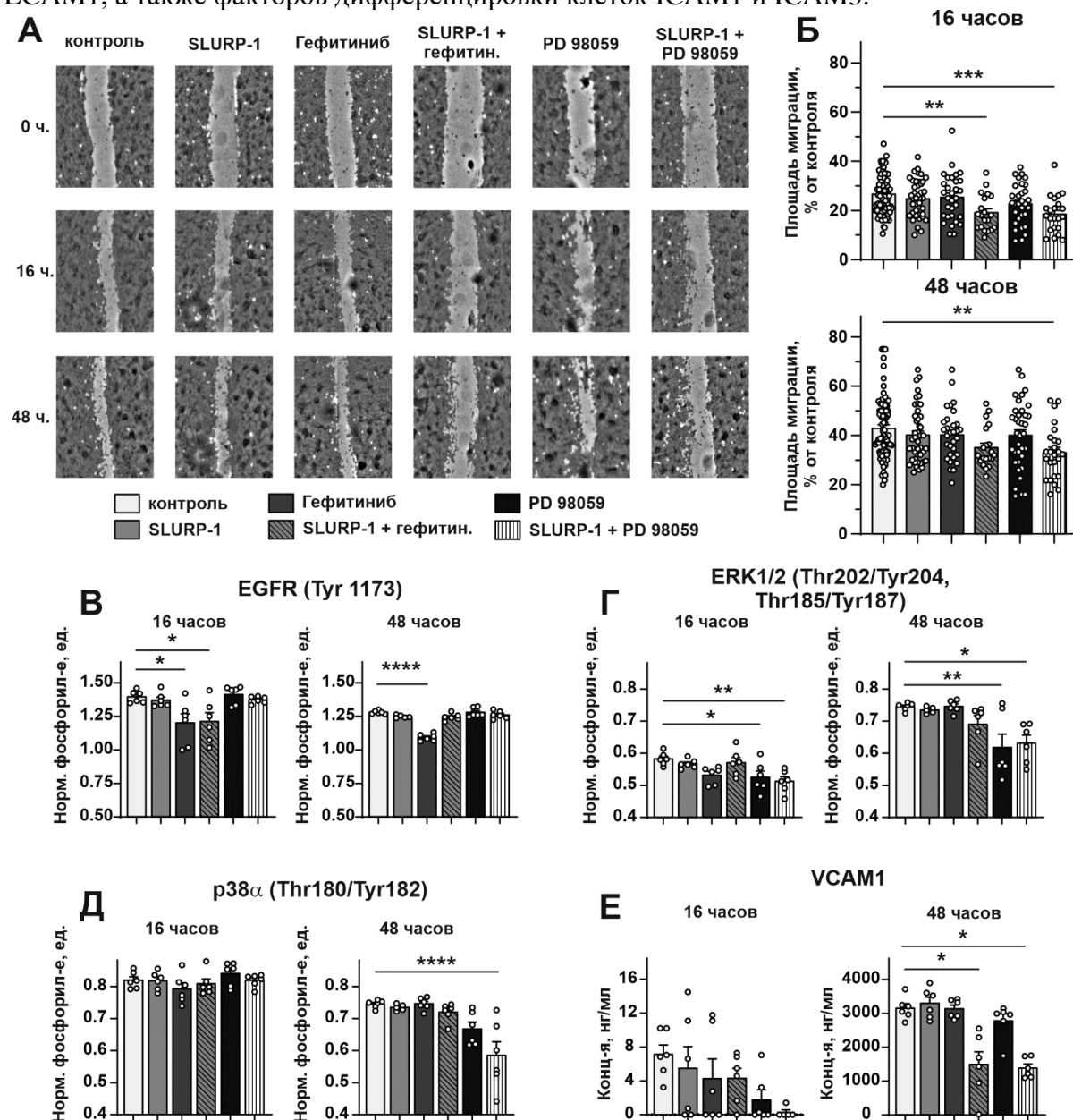


Рис. 1. Влияние gefitinib и SLURP-1, а также PD 98059 и SLURP-1 на миграцию клеток метастатической меланомы *mel H*. А – репрезентативные картинки «заращения раны» при инкубации монослоя клеток с веществами. Б – анализ площади, занимаемой мигрирующими клетками. В, Г, Д – анализ фосфорилирования EGFR, ERK1/2 и p38α, соответственно, при инкубации с веществами. Е – анализ концентрации VCAM1 в внеклеточной среде при инкубации с веществами.

Данные приведены как значения  $\pm$  среднеквадратичная ошибка \* ( $p < 0.05$ ), \*\* ( $p < 0.01$ ), \*\*\* ( $p < 0.001$ ), \*\*\*\* ( $p < 0.0001$ ) означает отличие между группами данных по однопараметрической ANOVA с последующим тестом Тьюки.



Таким образом, гефитиниб и SLURP-1, а также PD 98059 и SLURP-1 при сочетанном применении тормозят миграцию клеток метастатической меланомы, при этом эффект PD 98059 и SLURP-1 длится дольше за счет ингибирования p38 $\alpha$  MAP киназы. Полученные данные свидетельствуют о перспективности разработки новых противомеланомных средств на базе молекулы SLURP-1.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 23-74-00040).*

#### Литература

- [1] Bhatia, S et al. (2009). *Oncology (Williston Park)* 23, 488–496.
- [2] Shulepko, MA et al. (2019). *Russ. J. Bioorg. Chem.* 45, 66–75.
- [3] Lyukmanova, E et al. (2018). *British Journal of Pharmacology* 175, 1973–1986.
- [4] Naffa, R et al. (2020). *Cells* 9, 1209.
- [5] Zhang, D et al. (2020). *Front Oncol* 10, 1066.



## **DESIGN AND FABRICATION OF SUPERHYDROPHOBIC MEMBRANES FOR SEPARATION PROCESS**

**Zhexenbek Toktarbay, Aida Ardakkyzyz, Talshyn Yetish**

*Laboratory of Engineering Profile, Satbayev University, Satbayev St. 22a, Almaty, Kazakhstan.*  
[Zhexenbek.toktarbay@gmail.com](mailto:Zhexenbek.toktarbay@gmail.com)

Superhydrophobic membranes have emerged as a promising solution for oil-water separation due to their ability to repel water while selectively absorbing oil. These membranes can effectively separate both immiscible oil-water mixtures and oil-in-water emulsions, driven solely by gravity. The separation efficiency of these membranes is extremely high, with residual oil in the filtrate lower than 30 p.p.m. This meets the stringent standards for wastewater discharge [1]. One example of a superhydrophobic membrane is the electrospun polystyrene (PS) nanofiber membrane. This membrane exhibits superhydrophobicity and superoleophilicity, making it highly efficient at oil-water separation. It selectively absorbs oil, making it a promising material for oil spill remediation [2]. Another approach to superhydrophobic membranes is the use of superhydrophobic/superoleophilic surfaces that can repel hot water and strong corrosive liquids. These membranes have been shown to have high separation efficiency for the filtration of light oils from oil-water mixtures. However, there are limited studies on superhydrophobic surfaces that can repel hot water [3]. Antifouling cellulose hybrid membranes have also been developed for effective oil-water separation. These membranes are eco-friendly and economical, making them suitable for various applications such as waste particle filtration and blocking thiol-based odor materials [4]. To effectively separate oil-water emulsions, superhydrophobic membranes with smaller pore sizes are required. Methods such as phase inversion, electrospinning, coating, and self-assembly have been proposed to fabricate these membranes. These membranes have shown excellent oil flux and efficiency for oil-water separation [5]. Electrospun nanofibrous membranes made of polyvinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene have also been developed for oil-water separation [6]. These membranes have achieved high oil filtration flux and oil recovery rates, making them suitable for practical applications [6]. Superhydrophobic porous ceramic/metallic tubular membranes have been studied for oil-water emulsion separations. These membranes offer a crossflow pressure-driven separation method, which is suitable for modular applications and process integration with biodiesel production reactions [7]. In conclusion, superhydrophobic membranes have shown great potential for oil-water separation. They can effectively separate oil-water mixtures and emulsions, with high separation efficiency and low residual oil content. Various materials and fabrication methods have been explored to develop these membranes, including electrospinning, nanofiber membranes, and hybrid membranes. These membranes offer a promising solution for addressing the environmental challenges posed by oil-water pollution.

### References

- [1] Zhu, Y., Wang, D., & Jiang, L. (2014). Recent progress in developing advanced membranes for emulsified oil/water separation. *NPG Asia Materials*, 6(5), e101-e101. <https://doi.org/10.1038/am.2014.23>
- [2] Lee, M., An, S., Latthe, S., Lee, C., Hong, S., & Yoon, S. (2013). Electrospun polystyrene nanofiber membrane with superhydrophobicity and superoleophilicity for selective separation of water and low viscous oil. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 5(21), 10597-10604. <https://doi.org/10.1021/am404156k>

- [3] Li, J., Kang, R., She, H., Yang, Y., & Zha, F. (2016). Superhydrophobic meshes that can repel hot water and strong corrosive liquids used for efficient gravity-driven oil/water separation. *Nanoscale*, 8(14), 7638-7645. <https://doi.org/10.1039/c6nr01298a>
- [4] Kollarigowda, R., Abraham, S., & Montemagno, C. (2017). Antifouling cellulose hybrid biomembrane for effective oil/water separation. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 9(35), 29812-29819. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b09087>
- [5] Wu, J., Li, H., Lai, X., & Chen, Z. (2019). Superhydrophobic polydimethylsiloxane@multiwalled carbon nanotubes membrane for effective water-in-oil emulsions separation and quick deicing. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 58(20), 8791-8799. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b00994>
- [6] Zaidouny, L., Abou-Daher, M., Tehrani-Bagha, A., Ghali, K., & Ghaddar, N. (2020). Electrospun nanofibrous polyvinylidene fluoride-co-hexafluoropropylene membranes for oil–water separation. *Journal of Applied Polymer Science*, 137(34). <https://doi.org/10.1002/app.49394>
- [7] Hu, M., Bischoff, B., Morales-Rodriguez, M., Gray, K., & Davison, B. (2019). Superhydrophobic or hydrophilic porous metallic/ceramic tubular membranes for continuous separations of biodiesel–water w/o and o/w emulsions. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 58(2), 1114-1122. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.8b04888>

## **МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФИТОМЕДИЦИНА – КЛЮЧ К РЕГРЕССИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА**

**<sup>1</sup>Ундрицов И.М., <sup>2</sup>Ундрицов М.И., <sup>1</sup>Ундрицов В.М.**

*<sup>1</sup>Россия, г. Москва 123100, Глубокий пер. 1/2, стр.1А, ООО Центр долголетия*

*<sup>1</sup> e-mail: [undritsov@rambler.ru](mailto:undritsov@rambler.ru)*

*<sup>2</sup>Словения, г. Копер, Приморский университет, Факультет медицинский наук*

Атеросклероз - основное возрастное системное заболевание, затрагивающее каждого человека, начиная с определенного возраста. С внедрением статинов в клиническую практику 30 лет назад научились контролировать гиперхолестеринемию и тормозить прогрессирование заболевания, тогда как проблема регрессии атеросклероза остаётся до сих пор нерешенной. И это несмотря на то, что на молекулярном уровне атеросклероз является наиболее изученным заболеванием, известны все молекулярные мишени, на которые необходимо воздействовать для достижения регрессии. Понятно, что для лечения/регрессии атеросклероза необходимо одновременное воздействие на многие мишени. Однако таких фармпрепаратов нет, разработка их требует значительных средств и занимает много времени. Лишь спустя 20 лет после внедрения статинов появились препараты для ингибирования одной из важнейших мишеней, пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, или PCSK9. Для остальных мишеней, до сих пор нет необходимых модуляторов в лекарственной форме. С другой стороны, за последние 15-20 лет достигнут колоссальный прогресс в исследованиях растительных соединений. Описаны тысячи соединений различной химической структуры и определены молекулярные механизмы биохимических процессов с их участием. Для каждого ключевого фермента/рецептора организма (причем не только связанных с атеросклерозом) обнаружены модуляторы растительного происхождения.

Мы поставили своей задачей, опираясь на опубликованные данные, найти оптимальные растительные модуляторы и их сочетания, пригодные для лечения/регрессии атеросклероза. Перечень необходимых молекулярных мишеней и потенциальных их модуляторов обсуждается в презентации. В результате многолетних клинических исследований удалось выявить наиболее эффективные растительные вещества, как в очищенном виде, так и на уровне экстрактов, применение которых в виде пищевых добавок приводит к нормализации уровней липопротеинов высокой и низкой плотности, а также триглицеридов. В клинических исследованиях мы никогда не использовали сочетания растительных веществ с фармацевтическими препаратами классов статинов, секвестрантов желчных кислот и блокаторов абсорбции холестерина в желудочно-кишечном тракте.

В данной презентации мы впервые представляем случай полной регрессии умеренного 40% стеноза общей сонной артерии пациента 69 лет с гипертриглицеридемией. В результате лечения комплексом растительных соединений/экстрактов произошла не только полная регрессия имевшейся атеромы области каротидной бифуркации слева, но и нормализация (уменьшение) толщины интимы-медии данной зоны с 0,9мм до 0,8мм с исчезновением неравномерных уплотнений. Описанная рядом авторов частичная регрессия атеросклеротических бляшек при использовании статинов и других фармпрепаратов, по нашему мнению, является ремоделированием атером с их уплотнением и сопутствующим уменьшением объёма, поскольку после некоторого уменьшения объёма процесс регрессии всегда останавливался. О полной регрессии атером с параллельной нормализацией толщины интимы-медии до сих пор не сообщалось.

Широко известно латинское выражение “Medice, cura te ipsum”, что в переводе означает: “Врач! Исцели себя сам!”

В связи с этим приводятся показатели полного липидного профиля самого пожилого из соавторов (У.И.М.) 77 лет, чей общий холестерин сейчас составляет 3,93 ммоль/л, а ранее до фазы интенсивного лечения был 5,1 ммоль/л, что было близко к верхнему пределу нормы (при том, что популяционный уровень общего холестерина условно здоровых лиц возраста старше 70 лет составляет ~7 ммоль/л). В ходе лечения оптимизировались также и другие показатели липидного профиля У.И.М., включая индекс атерогенности (в настоящее время 1,72 при норме <3,5).

В заключение, необходимо подчеркнуть, что растительные фитомикронутриенты, в отличие от фармпрепаратов, обладают исключительно широким терапевтическим диапазоном, это позволяет применять их в количествах, которые человек обычно не может получить с пищей. В отличие от клинических испытаний фармпрепаратов в случае растительных препаратов класса пищевых добавок не требуются специальные разрешения.

Можно надеяться, что широкое использование фитомикронутриентов откроет возможности для лечения и регрессии не только атеросклероза, но и других возрастных заболеваний.

## ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ОБРАЗОВАНИИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ СИСТЕМ ХИТОЗАНА

Нургалиев И.Н., Бурханова Н.Ж., Рашидова С.Ш.

*Республика Узбекистан, Ташкент, 100128, ул. А. Кадыри, 7 б, Институт химии и физики полимеров АН РУз, e-mail: [ilnaryodnik@gmail.com](mailto:ilnaryodnik@gmail.com)*

Хитозан (ХЗ) является одним из наиболее востребованных компонентов при создании наночастиц для доставки лекарств. Метод теории функционала плотности (DFT), дополнительно учитывает эффекты сольватации, это необходимо для правильного и точного количественного теоретического описания взаимодействий которые имеют место как в процессе формирования ХЗ- трифосфат (ТПФ) наночастиц, так и возможного применения их в качестве носителей лекарств. В данной работе мы исследовали аспекты процесса формирования наночастиц, с определением мест взаимодействия, расчетом энергии взаимодействия и поиском энергетически выгодных конфигураций между олигомерами ХЗ-полианионами ТПФ. Расчеты были выполнены с использованием полноэлектронных расчетов в рамках теории функционала плотности (DFT) и обобщенного градиентного приближения с использованием стандартного базисного набора 6-31++G (d,p) и программного пакета GAUSSIAN 09 и визуализации с помощью Gaussview 5.0.9.

Были получены компьютерные модели систем ХЗ-ТПФ путем выполнения оптимизация геометрии для множества относительных начальных конфигураций, исследуя как перпендикулярную, так и параллельную координацию. На рис. 1 показаны четыре конфигурации (а), П -параллельное и б) ПЕ - перпендикулярное), демонстрирующие наиболее сильное взаимодействие между полностью непротонированным анионом ТПФ ( $P_3O_{10}^{5-}$ ) и протонированным ТПФ ( $H_4P_3O_{10}^-$ ) в) и г) цепью ХЗ, содержащей протонированные аминокислотные группы ( $-NH_3^+$ ). На рис. 2 показана функция изменения энергии от расстояния между взаимодействующими атомами. Максимальное значение энергии взаимодействия при локальном минимуме перпендикулярной конфигурации составило 50,4 ккал/моль, кривая энергии взаимодействия становится очень крутой на близком расстоянии взаимодействующих атомов  $O \cdots N$  менее 3,3 Å. На более меньшем расстоянии  $O \cdots N = 2,75$  Å перенос протона с аминокислотной группы ХЗ на ТПФ уменьшает значение энергии взаимодействия на 20,8 ккал/моль до 28,3 ккал/моль. Конфигурация с глобальным максимальным взаимодействием, что соответствует расчетному максимальному значению энергии взаимодействия 69,4 ккал/моль. На близком расстоянии ( $O \cdots N \approx 2,77$  Å) после двойного переноса протона эта энергия также снижается, в данном случае на 32,9 ккал/моль до значения 33,5 ккал/моль. Каждый из этих двух переносов протона происходит между полианионом ТПФ и одним из двух взаимодействующих аминокислотных групп (т.е. один перенос протона на аминокислотную группу ХЗ). Оба случая падения энергии из-за переноса протона и в результате энергии взаимодействия значительно выше соответствующих значений в случае перпендикулярной конфигурации, но ни одна из них не в два раза больше, как возможно было бы ожидать.

DFT расчеты были выполнены для выяснения и количественной оценки межмолекулярных взаимодействий, ответственных за ионное сшивание ХЗ с ТПФ, определены функциональные группы, которые отвечают за взаимодействие. Соответствующие энергии взаимодействия были определены количественно, выполняя сканирование гиперповерхности потенциальной энергии, и максимальные значения

энергий взаимодействия 50,4 и 69,4 ккал/моль были рассчитаны с использованием исходно непротонированного ТПФ ( $P_3O_{10}^{5-}$ ).

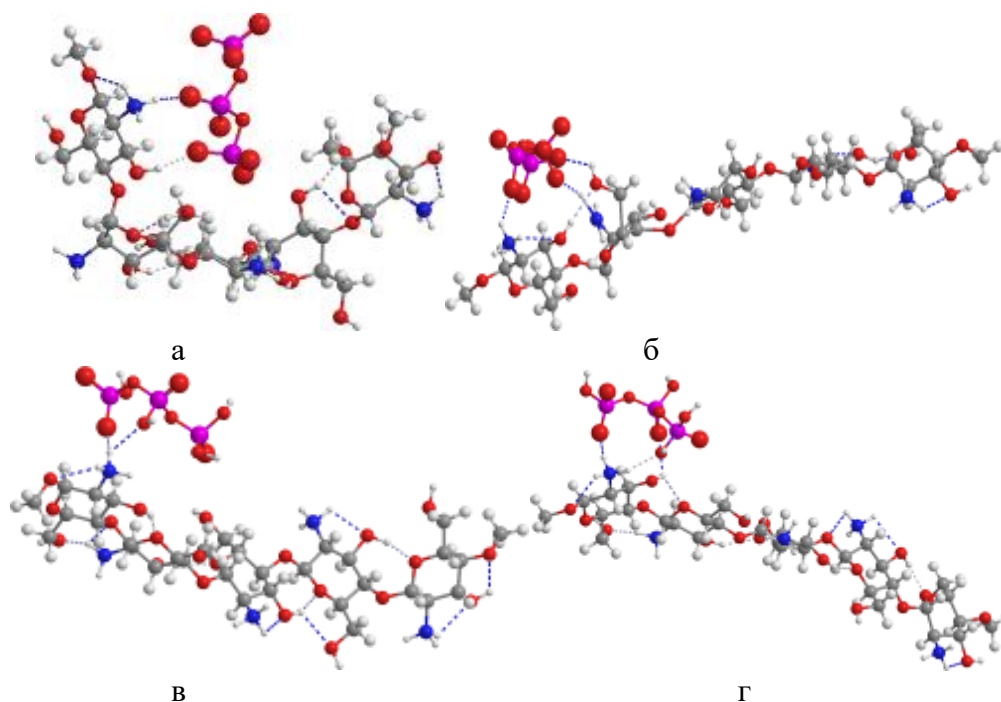


Рисунок 1. Рассчитанные конфигурации взаимодействия ХЗ – ТПФ.

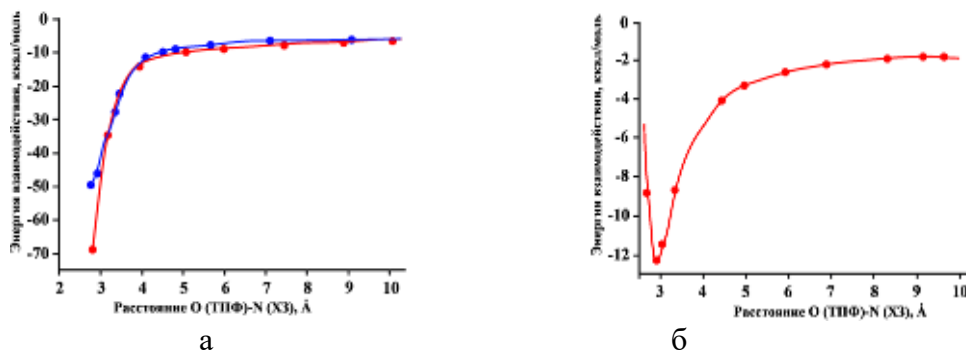


Рисунок 2. а) Изменение энергии взаимодействия непротонированного ТПФ полианиона ( $P_3O_{10}^{5-}$ ) для П-подхода (красная линия) и ПЕ-подхода (синяя линия) от расстояния между крайним атомом кислорода ТПФ и ближайшим атомом азота ХЗ. б) Изменение энергии взаимодействия изначально протонированного аниона ТПФ ( $H_4P_3O_{10}^{-}$ ) для ПЕ-подхода от расстояния между взаимодействующими атомами.

После адиабатического переноса протона эти значения снизились от 32,9 ккал/моль до значения 33,5 ккал/моль, соответственно. Для исходно протонированного ТПФ ( $H_4P_3O_{10}^{-}$ ), мы обнаружили максимум значения энергии взаимодействия -12,8 ккал/моль. На примере ТПФ показано, что электростатическое взаимодействие между ХЗ и ТПФ приводит к соединению, которое может быть использовано для получения наночастиц и поверхностной модификации пленок.



## KALIUM 3.0: БАЗА ДАННЫХ ПРИРОДНЫХ, ИСКУССТВЕННЫХ И МЕЧЕННЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ

Кузьменков А.И., Крылов Н.А., Табакмахер В.М., Юрьева Д.А., Василевский А.А.

*Российская Федерация, Москва, 117997, ул. Миклухо-Маклая 16/10, ГНЦ ФГБУН  
Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова  
Российской академии наук, [aleksey.kuzmenkov@gmail.com](mailto:aleksey.kuzmenkov@gmail.com)*

Калиевые ( $K^+$ ) каналы – суперсемейство интегральных мембранных белков, которые отвечают за селективный пассивный транспорт ионов калия через клеточную мембрану. Количество изоформ  $K^+$  каналов, представленное в человеческом геноме, превышает любые другие ионные каналы, что свидетельствует о многообразии выполняемых ими функций [1]. Многие десятилетия изучение данных ионных каналов, а также управление их активностью, осуществляется посредством специальных соединений (лигандов), действующих на эти трансмембранные белки. Среди широкого разнообразия лигандов  $K^+$  каналов особое место принадлежит полипептидным молекулам, ввиду их высокой аффинности и селективности. Большинство подобных полипептидов, получивших название «токсинов», были найдены и выделены из яда различных животных, таких как: змеи, скорпионы, пауки и другие [2]. Стремительно растущее число исследований, посвященных идентификации, а также созданию искусственных полипептидных производных, требовало разработки информационно-аналитического ресурса, где данные по лигандам  $K^+$  каналов будет представлена в общедоступном и удобном виде [3, 4].

Мы представляем третью версию базы данных Kalium (<https://kaliumdb.org/>), посвященную природным и искусственным лигандам  $K^+$  каналов полипептидной природы. Мы вручную проанализировали более 700 оригинальных публикаций и систематизировали информацию по мутагенезу, получению радио- и флуоресцентно меченых производных, молекулярной фармакологии лигандов  $K^+$  каналов. В результате были обработаны и дополнены данные более чем по 1200 веществам, что в пять раз увеличило содержание базы данных по сравнению с предыдущей версией. Мы также включили электрофизиологические измерения, полученные для малоизученных  $K^+$  каналов, в том числе гетеромерного состава. Таким образом, Kalium представляет собой полностью открытую платформу, объединяющая все известные полипептидные лиганды  $K^+$  каналов, а также имеющая набор удобных инструментов и фильтров. Кроме того, база данных сопряжена с другими часто используемыми ресурсами, например, UniProt (<https://www.uniprot.org/>), IUPHAR (<https://www.guidetopharmacology.org/>) и RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>).

*Работа была выполнена при поддержке Российского Научного Фонда, проект № 22-74-10028.*

### Литература

- [1] B. Hille, Ion Channels of Excitable Membranes, (2001).
- [2] A.I. Kuzmenkov, E. V. Grishin, A.A. Vassilevski, Diversity of Potassium Channel Ligands: Focus on Scorpion Toxins, Biochemistry (Moscow). 80 (2015) 1764–1799.

[3] A.I. Kuzmenkov, N.A. Krylov, A.O. Chugunov, E. V Grishin, A.A. Vassilevski, Kalium: a database of potassium channel toxins from scorpion venom., Database (Oxford). 2016 (2016) pii: baw056.

[4] V.M. Tabakmakher, N.A. Krylov, A.I. Kuzmenkov, R.G. Efremov, A.A. Vassilevski, Kalium 2.0, a comprehensive database of polypeptide ligands of potassium channels, Sci Data. 6 (2019).

**ВЫЗЫВАЮЩИЙ БОЛЬ ПЕПТИД НОВОГО СТРУКТУРНОГО  
КЛАССА ИЗ АКТИНИИ *METRIDIUM SENILE* ЯВЛЯЕТСЯ  
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИМ МОДУЛЯТОРОМ  
КИСЛОТОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ИОННОГО КАНАЛА 1A**

**Осмаков Д.И., Хасанов Т.А., Минеев К.С., Дьяченко И.А., Козлов С.А., Андреев Я.А.**

*Российская Федерация, г. Москва 117997, ул. Миклухо-Маклая 16/10, Институт  
биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
[osmadim@gmail.com](mailto:osmadim@gmail.com)*

Яд морских анемон представляет собой уникальную комбинаторную библиотеку биологически активных молекул, некоторые из которых могут вызывать боль и воспаление у млекопитающих, воздействуя на различные молекулярные мишени. Одними из наиболее интересных и привлекательных таких мишеней являются кислоточувствительные ионные каналы (ASIC каналы), которые играют важную роль в процессах восприятия и развития различных болевых реакций. ASIC1a канал, являющийся одной из изоформ ASIC каналов, широко распространен в периферической нервной системе, где его роль до сих пор плохо изучена из-за отсутствия селективных лигандов. В данной работе мы сообщаем, что из яда холодноводной перистой актинии *Metridium senile* нами был выделен первый селективный позитивный аллостерический модулятор ASIC1a. Данное активное соединение представляет собой пептид (названный Ms13-1), который уникален по своей аминокислотной последовательности, а также по пространственной укладке. Поиск в базе данных не выявил соединений, обладающих гомологией с первичной структурой Ms13-1. Также не обнаружено отдельных молекул, имеющих третичную структуру, подобную Ms13-1, что позволило нам назвать данный тип пространственной укладки «Цис-лестница» («Cys-ladder»). Ms13-1 обладает высоким сродством к ASIC1a, не проявляя какого-либо эффекта на остальные изоформы ASIC каналов. Позитивное модулирующее действие пептида заключается в том, что Ms13-1 увеличивает (приблизительно на 50%) реакцию канала на закисление внешней среды в диапазоне pH от 7 до 5. Однако эффект Ms13-1 наиболее выражен при pH 7,1 (значении, при котором канал демонстрирует минимально возможный ответ), выражающийся в увеличении амплитуды тока более чем в 16 раз. Аллостерический механизм действия заключается в том, что Ms13-1 не изменяет значения параметров действия протонов на канал, такие как полумаксимальные значения pH активации и десенситизации, а также кооперативность действия протонов. Введение данного пептида в подушечку задней лапы мышей вызывало острую и продолжительную болевую реакцию, которая, однако, существенно ослаблялась в присутствии антагониста ASIC1 каналов. Другими словами, данные результаты показывают, что пептид может генерировать болевую перцепцию в нормальных физиологических условиях путем потенцирования работы канала ASIC1a, что указывает на важную роль, которую эта изоформа играет в инициации болевых сигналов. Таким образом, Ms13-1 не только открывает новый структурный класс биологически активных пептидов и ASIC-лигандов, но также может быть полезным инструментом для изучения сигнальных путей боли, связанных с каналом ASIC1a.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-75-10021,  
<https://rscf.ru/project/22-75-10021/>.*

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФЕРОМОНИТОРИНГА В УЗБЕКИСТАНЕ

Ходжаев Ш.Т., Эшматов О.Т., Абдувахабов А.А., Салихов Ш.И.,  
Абдукахаров В.С., Холбеков О.Х., Шакирзянова Г.С., Касымжанова М.М.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт карантина и защиты растений  
(Республика Узбекистан, Ташкентская область 111215, Кибрайский район, п. Салар, ул. Бобура, 4);

<sup>2</sup>Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз  
(Республика Узбекистан, г. Ташкент 100125, ул. М. Улугбека, 83)

Современное научное направление по защите растений, основанное на изучении на молекулярном уровне взаимодействия в живой природе, активно развивается во многих научных центрах Узбекистана.

Большое значение для сельского хозяйства Узбекистана в настоящее время представляет сельскохозяйственная продукция, идущая на экспорт. Разработка методов мониторинга и непосредственной борьбы с многочисленными видами насекомых вредителей интенсивно развивается, разрабатывается интегрированная защита растений, изучается феромонная коммуникация насекомых вредителей. Разумное сочетание различных защитных методов и химических средств позволяет снижать численность вредных видов насекомых и клещей до экономически неощутимого уровня. Среди химических соединений большое внимание отводится биологически активным веществам, селективно действующим на членистоногих вплоть до видового разнообразия.

В Узбекистане исследования по феромонной коммуникации были начаты в Институте биоорганической химии АН РУз на рубеже 1980 года группой инициативных сотрудников во главе с академиками А.А. Абдувахабовым и Ш.И. Салиховым, профессором В.С. Абдукахаровым, старшими научными сотрудниками Г.Г. Верб, О.Х. Холбековым и другими на экономически значимых видах вредных совок на хлопчатнике: хлопковой, озимой и восклицательной.

Согласно результатам исследований, было установлено, что основными компонентами синтетического феромона хлопковой совки является смесь двух альдегидов с ненасыщенным фрагментом: *цис-11-гексадеценаль* и *цис-9-гексадеценаль* в соотношении 9:1.

Состав феромона озимой совки был идентифицирован как смесь четырех компонентов - *цис-7-додэценил ацетата*; *цис-9-тетрадеценил ацетата*; *цис-5 деценил ацетата* и *цис-5-тетрадеценил ацетата* в соотношениях 2:4:1:1.

Состав половых феромонов различных видов насекомых высокоспецифичен, но при этом, отдельные макрокомпоненты могут быть похожи или идентичны.

В результате многолетних и всесторонних исследований были определены, многократно изучены и установлены видоспецифичные составы с высокой привлекательностью половые феромоны хлопковой, озимой, восклицательной совок и рекомендованы для практического мониторинга и сигнализации сроков развития и плотности вредителей в системе интегрированной защиты хлопчатника и других культур.

Феромонный мониторинг является первоочередным в определении сроков выпуска трихограммы и бракона ввиду целесообразности их выпуска с необходимой эффективностью.

Высокая эффективность применения трихограммы обусловлена правильностью выбранных сроков выпуска паразита. С учётом более низкой плотности и

жизнеспособности вредителя в первом поколении его можно значительно уничтожить при помощи трихограммы на всей заражённой территории. Очень важно в эти же сроки биологически уничтожить очаги развития и резервации хлопковой совки на посевах кукурузы, томата и других культур. В остальных поколениях следует сочетать применение трихограммы и бракона (согласно инструкции) с химическим методом в очагах их сильного развития.

Совместными исследованиями ученых Научно-исследовательского института по карантину и защите растений и Института биоорганической химии АН РУз был разработан оригинальный метод использования феромонных ловушек для определения оптимальных сроков и участков выпуска паразитов против яиц и гусениц хлопковой и других видов совок, либо для других истребительных обработок, позволяющий повысить эффективность защитных мероприятий.

В заключении следует отметить, что метод феромониторинга позволяет установить сроки появления и плотность насекомых на конкретном участке, краткосрочный прогноз развития вредителя; определить научно-обоснованные эффективные сроки био- и микробиометодов борьбы, эффективность которых сильно зависит от сроков их проведения; защитных мероприятий на конкретном участке, учитывая популяционную зависимость: имаго-яйцо-личинка (гусеница); сократить кратность инсектицидных обработок; уменьшить отрицательное воздействие пестицидов на полезную энтомофауну и окружающую среду; повысить качество выращиваемой продукции.

Таким образом, творческая солидарность нескольких исследовательских институтов и научных центров Узбекистана, созданная в далёкие 80-90-ые, позволили разработать метод феромонного мониторинга вредителей-совок, провести производственные испытания и широко внедрить метод в Узбекистане, с высокой хозяйственной и экономической выгодой. Феромониторинг постоянно совершенствуется, так разрабатывается метод «самцового вакуума», «дезориентации» имаго, а также разрабатывается использование феромонно-инсектицидных смесей.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ D-ГЛЮКОНОЛАКТОНА НА ТЕРМИТАХ

Шакирзянова Г.С.<sup>1</sup>, Холбеков О.Х.<sup>1</sup>, Тогаев У.Р.<sup>2</sup>, Бабаев Б.Н.<sup>2</sup>,  
Тилиябаев З.<sup>1</sup>, Абдукахаров В.С.

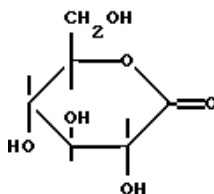
<sup>1</sup>Узбекистан, Ташкент, Институт Биоорганической химии им. академика Садыкова А.С.  
АН РУз, проспект МирзоУлугбека, 83  
E-mail: [gulnara-sh@rambler.ru](mailto:gulnara-sh@rambler.ru)

<sup>2</sup>Национальный Университет имени Мирзо Улугбека 4, ул. Университетская, Ташкент,  
100174, Узбекистан

Термиты наносят огромный ущерб произведенным конструкциям, который оценивается более чем в 30 миллиардов долларов в год.

Подземные термиты *Reticulitermes ipes avipes* и *Reticulitermes virginicus* встречаясь с почвенными энтомопатогенными грибами [1], такими как *Metarhizium anisopliae*, вызывают иммунную реакцию, после проникновения грибов в кутикулу. У термитов существует внешняя защита, предотвращающая вторжения грибковых патогенов. Это достигается за счет b-1,3-глюканаз, которые секретируются термитами на кутикуле. Противогрибковые b-1,3-глюканазы имеют решающее значение для термитов, и позволяют термитам существовать с высокими патогенными нагрузками.

D-глюконолактон специфично ингибирует активность b-1,3-глюканазы и вызывает значительное увеличение смертности после воздействия патогенов *M. anisopliae*. Секретируемые b-1,3-глюканазы, по-видимому, необходимы для предотвращения инфекции путем разрушения внешних грибов. Таким образом, d-глюконолактон вызывает снижение иммунитета у насекомых термитов. Учитывая эту особенность d-глюконолактона у термитов были проведены лабораторные опыты на термитах с добавлением полученного микробиологическим способом d-глюконолактона в приманочные ловушки для термитов.

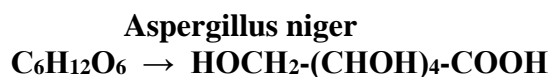


**d-глюконолактон**

В ходе проведенных экспериментов было установлено, что добавление d-глюколактона в питательную среду термитов вызывало 70% смертность особей уже в первые сутки испытаний. Таким образом, специфическое свойство d-глюколактона может быть использовано в приманочных ловушках, при проведении защитных мероприятиях против термитов.

Для осуществления опытов на термитах нами был получен d-глюколактон, полученный из глюконовой кислоты, которая была получена в условиях биотрансформации с использованием различных штаммов *Aspergillus niger*, по схеме:

Схема 1





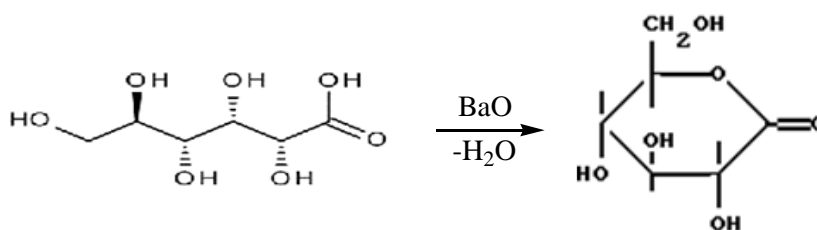
Для этого, в коническую колбу с магнитной мешалкой помещали предварительно обработанную грибную массу *Aspergillus niger* и расчетное количество 20% раствора глюкозы.

Биоконверсию проводили при периодическом перемешивании в течение 48 часов, при температуре  $T=22-24^{\circ}\text{C}$ . По окончании процесса реакционную массу отфильтровывали. Раствор сконцентрировали и проанализировали спектрометрически на остаточное количество глюкозы – глюкозооксидазным методом. Наиболее подходящими для эксперимента оказались штаммы *Aspergillus niger* – 4; *Aspergillus niger* - 2 (Чапека 319).

В результате биоконверсии была получена глюконовая кислота -  $\text{HOCH}_2\text{-(CHOH)}_4\text{-COOH}$  ( $n_{\text{D}}^{22}=1,4082$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}=+8,8$  (neat),  $T_{\text{кп.}} 128-130^{\circ}\text{C}$ ).

Затем глюконовую кислоту подвергали дегидратации с помощью BaO при пониженном давлении и умеренном нагревании. В результате был выделен d-глюколактон по схеме 2:

Схема 2



D-глюконолактон ( $T_{\text{пл}} 158^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}=+63$  ( $c=1$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ), высокогигроскопичное вещество, использовали в экспериментах с термитами.

Учитывая особенности воздействия d-глюконолактона, были проведены лабораторные опыты на термитах с добавлением полученного микробиологическим способом d-глюконолактона, в приманочные ловушки для термитов.

Для лабораторных опытов использовались термиты – рабочие особи и особи солдат, идентичные по размеру и массе, что предполагало одинаковый возраст развития особей, по 10 штук в каждом контейнере. В контейнеры с термитами помещались фильтровальные диски (диаметр 2.5см), пропитанные 2% раствором d-глюконолактона и высушенные до постоянного веса в течение 48 часов, а также контрольные фильтровальные диски, пропитанные дистиллированной водой, приготовленные аналогичным образом. Наблюдение за термитами проводили в течение 5 суток в трехкратном повторении. В контейнерах с термитами поддерживалась 100% влажность.

По результатам тестов было установлено, что добавление d-глюконолактона в питательную среду термитов вызывало 70% смертность особей уже в первые сутки испытаний. Тогда как в контейнерах с контрольной приманкой, жизнедеятельность термитов поддерживалась на протяжении более длительного периода. На основании полученных результатов следует отметить, что особенность воздействия d-глюконолактона на иммунную систему термитов может быть использована в приманочных ловушках, применяемых в защитных мероприятиях против термитов.

Таким образом, гликомиметик - d-глюконолактон блокировал b-1,3-глюканазы, тем самым подвергая термитов ускоренному инфицированию и последующей гибели от специфических и патогенных микроорганизмов.

Поиск новых способов и средств борьбы с термитами в настоящее время имеет большое значение. Широко применяемые инсектициды обладают рядом недостатков: они неспецифичны – токсичны не только для вредителей, но и для полезных насекомых, теплокровных животных и человека, при продолжительном применении у вредителей

вырабатывается устойчивость, загрязняется окружающая среда, многие инсектициды мутагены. Стратегия снижения иммунитета насекомых, может быть использована в разработке нетоксичных методов борьбы с вредителями.

Литература

[1] Bulmer M.S, Bachelet I., Raman R., Rosengaus R.B., Sasisekharan R. //Targeting an antimicrobial effector function in insect immunity as a pest control strategy//PNAS August 4, 2009 106 (31), P. 12652-12657

## СТРАТЕГИЯ ВЫВОДА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА МИРОВОЙ РЫНОК

Мурашев А.Н.

Россия, г. Пушкино Московской обл. 142290, проспект Науки, 6, Институт  
биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова,  
[murashev@bibch.ru](mailto:murashev@bibch.ru)

Для вывода инновационных лекарственных препаратов медицинского назначения на мировой рынок в страны, входящие в Организацию экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD), а также в страны, которые вошли в Международную систему взаимного признания результатов неклинических исследований (OECD Mutual Acceptance of Data (MAD) system), необходимо подготовить их регистрационные досье в соответствии с международными требованиями в формате Общего технического документа (Common Technical Document, CTD). Требования для подготовки регистрационных досье в формате CTD описаны в руководстве Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) «ICH M4(R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD». Регистрационное досье в формате CTD включает в себя 5 модулей: модуль 1 – административные сведения и информация о назначении; модуль 2 – обзорная информация; модуль 3 – качество; модуль 4 – отчеты о неклинических исследованиях; модуль 5 – отчеты о клинических исследованиях. Требования для подготовки модуля 3 описаны в руководстве «ICH M4Q Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - Quality». Требования для подготовки модуля 4 описаны в руководстве «ICH M4S(R2) Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use - Safety». Требования для подготовки модуля 5 описаны в руководстве «ICH M4E(R2) - Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use – Efficacy».

Согласно руководству ICH M4(R2) необходимо выполнить неклинические исследования по фармакологии, фармакокинетики и токсикологии. Исследования по фармакологии включают в себя изучение первичной и вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности, фармакодинамических взаимодействий. При проведении фармакокинетических исследований разрабатывают и валидируют аналитические методики, изучают абсорбцию, распределение по органам и тканям, метаболизм и выведение лекарственных средств, а также их фармакокинетические взаимодействия. Токсикологические исследования выполняются при однократном и многократном введениях лекарственных средств грызунам и негрызунам. Генотоксичность изучается в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Канцерогенность может быть изучена в краткосрочных и долгосрочных исследованиях. Исследования репродуктивной токсичности включают в себя изучение фертильности, эмбриотоксичности, тератогенности, а также пренатального и постнатального развития. Местное раздражающее действие, как правило, изучается при выполнении исследований по токсичности при многократном введении. Программа неклинических исследований для подготовки модуля 4 регистрационного досье может состоять из двух этапов. Первый этап выполняется с целью получения разрешения на проведение клинических исследований. Второй этап реализуется одновременно с выполнением клинических исследований. Планирование

неклинических исследований с целью получения разрешения на проведение клинических исследований и регистрации лекарственных средств описано в руководстве «ICH M3(R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals».

В руководстве ICH M3(R2) рассматривается 5 способов для составления программ неклинических исследований. Они зависят от дозы лекарственного средства, которая будет использована при первом применении у человека. Для способа 1 стартовая доза не должна превышать суммарную кумулятивную дозу в 100 мкг. Она также не должна превышать одну сотую уровня, не вызывающего видимых отрицательных эффектов (no observed adverse effect level, NOAEL), и не превышать одну сотую фармакологически активной дозы. Способ 2 позволяет использовать дозу, не превышающую 100 мкг, в качестве суточной дозы и вводить ее не более 5 раз с отмывочным периодом между введениями. Суммарная кумулятивная доза при использовании второго способа не должна превышать 500 мкг. Способ 3 предполагает однократное введение доз терапевтического диапазона. Максимальной дозой может быть доза, обеспечивающая достижение одной второй NOAEL. При использовании способа 4 дозирование осуществляется до 14 дней в терапевтическом диапазоне. Максимальная клиническая доза выбирается в зависимости от результатов токсикологических исследований. Если токсичность не была обнаружена у 2-х видов животных, то доза для человека не должна превышать одну десятую наименьшей экспозиции лекарственного средства, которая была определена, как площадь под фармакокинетической кривой (area under curve, AUC). AUC является интегральным параметром, который пропорционален общему количеству лекарственного вещества в системном кровотоке. Если токсичность была обнаружена только у одного вида животных, то максимальная клиническая доза не должна превышать NOAEL у того вида животных, у которого отмечалась токсичность, или AUC при максимальной испытанной дозе у вида, не проявившего токсичность, в зависимости от того, что меньше. Если у обоих видов животных выявлена токсичность, то максимальная клиническая доза должна основываться на стандартных подходах к оценке риска. Способ 5 использует дозирование до 14 дней в терапевтическом диапазоне. Стартовая доза не должна превышать одну пятидесятую NOAEL у более чувствительного вида животных. Максимальная экспозиция у человека не должна превышать AUC при NOAEL у негрызунов или AUC при NOAEL у грызунов в зависимости от того, что меньше. При составлении программ неклинических исследований для всех пяти способов необходимо выполнить фармакодинамические и фармакокинетические исследования. Изучение фармакологической безопасности проводится только для способов 3, 4 и 5. Для первого способа выполняется расширенное исследование токсичности при однократном введении на грызунах. Для второго способа проводится исследование токсичности при 7-дневном введении на грызунах. Для способа 3 выполняется расширенное исследование токсичности при однократном введении грызунам и негрызунам. Для способов 4 и 5 проводятся исследования токсичности при 2-недельном введении грызунам и негрызунам. Исследования генотоксичности выполняются только для способов 3, 4 и 5.

Неклинические исследования по изучению токсичности для подготовки модуля 4 регистрационного досье должны быть выполнены в соответствии с требованиями MAD. MAD предъявляет следующие требования к организации и проведению неклинических исследований: 1) неклинические исследования должны выполняться в соответствии с Руководствами OECD и Принципами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP); 2) неклинические исследования должны выполняться в Испытательных центрах, которые включены в национальные программы мониторинга соответствия GLP; 3) национальные программы мониторинга соответствия GLP должны быть оценены OECD.

Если эти три требования будут соблюдены, то все государства, вошедшие в OECD и MAD, должны будут признавать результаты неклинических исследований, и инновационное лекарственное средство может быть выведено на мировой рынок.





# ПОСТЕРНЫЕ ДОКЛАДЫ

## CHIMERIC PROTEINS HSP70-BARSTAR AND BARSTAR-HSP70 FOR TARGETED DELIVERY OF HSP70 TO THE SURFACE OF TUMOR CELLS

Ovsyanikova O.V., Alekseeva L.G., Shulga A.A., Grechikhina M.V., Shustova O.A.,  
Kovalenko E.I., Deev S.M., Sapozhnikov A.M.

*Russia, Moscow 117997, Miklucho-Maklaya St. 16/10, Shemyakin – Ovchinnikov Institute of  
Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, amsap@mail.ru*

One of the new approaches to antitumor immunotherapy is targeted delivery of molecules capable of activating cytotoxic effectors of the immune system to the surface of cancer cells; heat shock protein with molecular mass of 70 kDa (HSP70) is one of such cancer biomarkers. Previously, we showed the possibility of modifying the surface of tumor cells bearing high level of HER2/neu antigen using a two-component supramolecular construct consisting of chimeric recombinant proteins (modules) 4D5 scFv-barnase and barstar-HSP70. Since we assume that the spatial orientation of membrane-associated HSP70 molecules plays a significant role in their recognition by cytotoxic cells of the immune system, we decided to compare two structurally different variants of the second module, namely, barstar-HSP70 and HSP70-barstar, which ensure exposure to the extracellular space, respectively, of the C-terminal or N-terminal domains of HSP70. To bind the first component of the developed two-module system with the HER2/neo antigen, we used the DARPin 9.29 molecule.

The recombinant HSP70-barstar protein was obtained using a synthetic genetic construct adapted for expression in bacteria. The HSP70 nucleotide sequence encoding a protein with mutated glycosylation sites was taken as a basis, which made it possible to obtain the HSP70 protein in a bacterial system in a soluble form with a high yield. Further, in the nucleotide sequences of HSP70 and barstar, codons rare for bacteria were replaced with more common ones, while maintaining the amino acid sequences of proteins. The resulting synthetic fragments were assembled into a single genetically engineered construct encoding a given His6-HSP70-barstar protein based on the pEXPR\_001 plasmid vector for prokaryotic expression in *E. coli*. To obtain the barstar-HSP70-His6 protein, the mutant HSP70 gene was cloned into the pET22 plasmid vector, which already contains the barstar gene sequence in the desired position. For the expression of the proteins, *E. coli* strain BL21 bacteria was used. The proteins were then purified by metal chelate chromatography, with both proteins emerging as symmetrical single peaks. In both cases, the approach we proposed made it possible to obtain the target products in the bacterial expression system in a soluble form with a high yield - 140 mg of the His6-HSP70-barstar protein and 20 mg of the barstar-HSP70-His6 protein per 200 ml of culture medium. Both functional components in the bifunctional chimeric proteins retained their biological properties: HSP70, the ability to specifically interact with anti-HSP70 antibodies and ATP; barstar - the ability to specifically bind to the enzyme barnase and to inhibit its RNase activity.

The effectiveness of targeted delivery of HSP70 to cell surface of tumor lines using the developed two-module system interacting with HER2/neu antigen was evaluated by flow cytometry and confocal microscopy. In both cases, highly specific and efficient delivery of constructs containing HSP70 was observed. Thus, we have obtained a model system for studying the effect of the spatial orientation of the HSP70 protein on the antitumor activity of immune cells.

*The study was funded by Russian Science Foundation, grant number 23-15-00472.*

## Н-ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИНЫ С АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ, ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Афанасьева Е.Ю., Калдыркаева О.С., Арзамасцев Е.В., Борисова Е.Я.

Российская Федерация, 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, д.15а, ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России, +7 (495) 414-69-79,  
e-mail: embroilment@gmail.ru

Российская Федерация, 119454, г. Москва, ул. Проспект Вернадского, д. 78,  
Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова Российского технологического университета (МИРЭА)

**Актуальность.** Нарушения сердечного ритма являются частыми симптомами, встречающимися при различных заболеваниях и, в первую очередь, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и осложняют течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Профилактика и лечение нарушений сердечного ритма остается на сегодняшний день одной из важнейших задач в кардиологии. Поиск новых высокоэффективных и безопасных антиаритмических лекарственных средств, обладающих оптимальным сочетанием антиаритмических свойств и оригинальным механизмом действия, является одной из самых актуальных задач современной фармакологии.

**Цель и задачи исследования.** Исследовать токсичность, фармакологические свойства и антиаритмическую активность впервые синтезированных N-замещенных аминов. Выявить среди изучаемых соединений вещества, обладающие низкой токсичностью и выраженными антиаритмическими свойствами.

**Материалы и методы исследования.** Изучение «острой токсичности» впервые синтезированных N-замещенных аминов проводили с использованием двухэтапного метода на мышах (самцы и самки, масса тела 18-20 г.) при в/б введении. На I этапе исследования токсичности методом Deichman, Le Blanc на малом количестве животных (5-7 мышей) определяли показатели ориентировочной ЛД<sub>50</sub>. Затем ставили развернутый опыт на трех группах животных по 5-10 мышей в каждой с дозами, равноудаленными от ориентировочной ЛД<sub>50</sub>. Полученные данные обрабатывали методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона с вычислением ЛД<sub>10</sub>, ЛД<sub>50</sub> и других параметров токсикометрии; гибель животных отмечали в течение 7-10 дней.

На аконитиновой модели аритмии, вызванной в/в введением аконитина гидробромида в дозе 40 мкг/кг проводили первичную оценку антиаритмических свойств соединений. Данный вид аритмии смешанного предсердно-желудочкового типа близок расстройствам сердечного ритма, наблюдаемым в клинике при различных поражениях миокарда. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы крыс оценивали электрокардиографически во II стандартном отведении с помощью электрокардиографа CARDIOVIT AT-1 VET Schiller (Швейцария), при скорости записи 25 мм/сек и калибровке 10 мм/мВ, на 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30 и далее каждые 15 минут в течение 120 минут после в/в введения препаратов и аконитина. Исследуемые соединения в дозах 1/10-1/100 от ЛД<sub>50</sub> (для мышей при в/б введении) и препараты сравнения вводили в/в за 5-7 мин до введения аконитина. Эффективность антиаритмического действия изучаемых соединений оценивали по длительности аритмии или по ее предотвращению, а также по увеличению латентного периода и выживаемости животных.

Затем проводили углубленное изучение антиаритмических свойств наиболее активных

соединений на хлоридбариевой ( $\text{BaCl}_2$ , 6 мг/кг и 25 мг/кг, в/в) и хлоридкальциевой моделях нарушений сердечного ритма ( $\text{CaCl}_2$ , 250 мг/кг, в/в). Сравнительную оценку эффективности исследуемых антиаритмических свойств проводили в сравнении с известными антиаритмическими средствами, применяемыми в клинике – амиодароном, пропранололом, лидокаином и верапамилом.

В связи с перспективой разработки лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма на основе отобранных активных соединений представлялось целесообразным изучение их фармакологических свойств. При этом было изучено влияние соединений в диапазоне доз  $1/10 \text{ ЛД}_{50}$  для мышей при в/б введении на параметры ЭКГ. При исследовании других фармакологических свойств проведена оценка влияния отобранных соединений на функциональное состояние почек в условиях водной нагрузки, местноанестезирующие и анальгетические свойства. При доклиническом токсикологическом изучении отобранных наиболее активных соединений исследованы некоторые особенности их токсикокинетики с применением метода элиминации токсического эффекта, изучены мутагенные свойства (тест Эймса, доминантные летальные мутации, хромосомные абберации).

**Результаты.** Проведенные исследования показали, что  $\text{ЛД}_{50}$  изучаемых соединений находятся в широком диапазоне доз и зависят от их химической структуры. По результатам исследования был проведен отбор изучаемых аминоксидов и аминоксифиров. Обладающие наименьшей токсичностью соединения,  $\text{ЛД}_{50}$  которых составило (или было в диапазоне) 250-2000 мг/кг, были подвергнуты дальнейшему более детальному и расширенному изучению. Сравнение различных функционально замещенных аминов позволило проследить влияние природы основной группы на токсичность соединений. Установлено, что токсическое действие аминоксидов в зависимости от характера аминоксигруппы уменьшается в ряду  $\text{NC}_5\text{H}_{10}$  (пиперидино) >  $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  (диэтиламино) >  $\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$  (морфолино).

Среди отобранных веществ наиболее высокой антиаритмической активностью обладали соединения, антиаритмические индексы ( $\text{ЛД}_{50}/\text{ЭД}_{50}$ ) которых на модели аконитиновой аритмии у крыс превосходили соответствующие показатели пропранолола (обзидан), лидокаина, верапамила и амиодарона, использованных в качестве препаратов сравнения в 200-20 раз.

При изучении фармакологических свойств функционально замещенных аминов, проявляющих выраженную антиаритмическую активность, установлено, что при внутривенном введении в эффективных антиаритмических дозах они не влияют на частоту и ритм сердечных сокращений у бодрствующих кроликов, не обладают мутагенными, аллергенными, тератогенными, иммунотоксическими свойствами.

**Выводы.** 1. В Институте тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова Российского технологического университета (МИРЭА) на кафедре химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского были синтезированы и переданы для последующего изучения в лабораторию лекарственной токсикологии НИИЭК им. академика В.Н. Смирнова ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России.

В результате совместных исследований среди впервые синтезированных полифункциональных аминов выявлены вещества, обладающие выраженной антиаритмической активностью и перспективные для создания на их основе лекарственных средств.

2. При изучении токсичности установлено, что по показателям среднесмертельных доз ( $\text{ЛД}_{50}$ ) при однократном введении лабораторным животным исследуемые функционально замещенные амины являются малотоксичными веществами.

3. Выявленные в результате проведенных исследований соединения, обладающие выраженными антиаритмическими свойствами и высокими антиаритмическими индексами ( $LD_{50}/ED_{50}$ ), представляют большой практический интерес для разработки на их основе новых лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

**ПРИРОДНЫЙ ПРИНЦИП РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ –  
N-ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ –  
КАК ПРИЕМ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВ  
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ**

**Афанасьева Е.Ю., Калетина Н.И.**

*Россия, г. Москва 121552 ФГБУ НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова  
Минздрава России, e-mail: [embroilment@gmail.com](mailto:embroilment@gmail.com)*

Возможность корреляции индивидуальной стрессорной элементограммы пациента, полученной при том или ином патологическом состоянии с выбором лекарственного средства, модифицированного путем N-гликозилирования и комплексообразования с определенными микроэлементами (МЭ) – это основа разрабатываемого нами способа получения новых биологически активных соединений (БАС) как средств персонализированной медицины [1]. Многие заболевания, в том числе инфекционные, на молекулярном уровне коррелируют с определенными изменениями содержания МЭ и могут быть оценены на организменном уровне общей, или стрессорной, элементограммой.

Широко распространенный в природе принцип N-гликозилирования и комплексообразования с МЭ использован нами при «конструировании» БАС с учетом интегрального подхода к информации о динамике изменения соотношений МЭ в различных органах и тканях организма при конкретной патологии, изменении свойств металла и лиганда (лекарства) при комплексообразовании, принципе «узнаваемости» мембранами клеток структур, близких по строению природным биомолекулам, возможности индукции соответствия у ферментных систем. Нами синтезировано и защищено патентами РФ более 100 новых БАС, построенных по принципу координационных структур Zn, Co, Cu, Ni, Fe, Mn N-гликозилированных лигандов – антимикробных препаратов различной природы. Гликозилирующие агенты:  $\beta$ -D-глюкоза,  $\beta$ -D-галактоза,  $\beta$ -D-манноза,  $\beta$ -D-ксилоза,  $\beta$ -D-рибоза. Структура синтезированных комплексов МЭ установлена физико-химическими методами, включая рентгеноструктурный анализ и мёссбауэровскую (для комплексов Fe, Zn, Ni) спектроскопию. Показана сопоставимость строения комплексов с активным центром ряда ферментов, например, карбоангидразы С и др. Комплексы МЭ – «узнаваемая» структура для клетки и могут проявлять ферментимитирующую активность, являясь поставщиком активированных ионов металла. Гибкость структуры фермента обеспечивает попадание субстрата в сферу действия системы каталитических групп, т.е. осуществляется процесс динамического узнавания, или индукции соответствия.

За последние 5 лет понятия дефицита, избытка и дисбаланса элементов, благодаря использованию высоко чувствительного метода — масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС), имеют строго аналитический характер. Получение индивидуальных элементограмм пациента в нескольких биосубстратах (кровь, моча, волосы) на разных стадиях болезни стало доступной реальностью [2, 3]. Элементограммы могут быть использованы для выбора оптимального лекарственного средства из «линейки» комплексов МЭ с N-гликозилированными лигандами, имеющими значительно меньшую токсичность, но большую эффективность.

В основе патогенеза инфекционных и воспалительных заболеваний человека лежат нарушения в экспрессии или функционировании эндогенных антимикробных пептидов (АМП), повышенные уровни которых признаны маркерами системной активации нейтрофилов и прогностическими тестами при мониторинге течения болезни. Важно



оценить степень избирательного воздействия изучаемых комплексов металлов на отдельные этапы развития иммунного ответа, а именно определить соотношение противовоспалительной активности BPI (бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток) и LBP (белок, связывающий липополисахариды), чтобы не вызвать гипо- или гиперреакцию иммунной системы и влияние на индукцию Lf (лактоферрин), который, например, может стимулировать, рост *Trichomonas vaginalis*. Поэтому в настоящее время проводится эксперимент на модели трихомонадного абсцесса по сопоставлению результатов иммуноферментного анализа, данных морфологического и гистохимического исследования образцов крови и тканей экспериментальных животных и степени изменения их элементного статуса.

Обсуждается гипотеза о взаимосвязи резкого изменения содержания определенных металлов в среде обитания микроорганизмов и ростом их патогенности: проявление патогенности бактерий стимулирует или значительное резкое повышение уровней железа, кобальта, титана в среде обитания, или значительное резкое снижение содержания меди, никеля, ванадия. Изменение элементного состава среды обитания может или активизировать скрытые патогенные свойства постоянно циркулирующих в природе микробов и тем самым вызвать развитие инфекций, или, напротив, тормозить и даже блокировать этот процесс. Синтезированные нами комплексы Cu, Ni с метронидазолом (MN-Cu, MN-Ni) активны против *Trichomonas vaginalis in vitro* и *in vivo*. Активность *in vitro* в отношении штаммов *Trichomonas vaginalis* возрастает в ряду: MN < комплекс MN-Cu < комплекс MN-Ni; активность *in vivo* на модели трихомонадного абсцесса – в ряду: MN < комплекс MN-Ni < комплекс MN-Cu. Установлена взаимосвязь между отрицательным результатом на наличие простейших при действии комплексов MN-Cu и MN-Ni и нормализацией концентраций *endogenous antimicrobial peptides* (BPI, LBP, Lf, ДН) в плазме/сыворотке крови у экспериментальных животных. Антипротозойная активность комплексов MN-Cu и MN-Ni связана со взаимным синергическим действием лиганда (MN) и металлов. MN, как известно, проявляет активность только после трансформации в клетках простейших. Тетраэдрическая структура комплексов MN – Cu и MN– Ni, комплементарна конформации углеродной цепи жирных кислот фосфолипидов мембраны, что дает возможность MN – Cu и MN–Ni встраиваться в гидрофобный кор мембраны и проникать внутрь клетки, где под воздействием MN происходит нарушение репликации и транскрипции ее ДНК. Комплексы MN – Cu и MN-Ni, являясь “узнаваемой” структурой для клетки, проявляют ферментимитирующую способность, осуществляя процесс индукции соответствия. Ряд лекарственных веществ усугубляет нарушения баланса МЭ вследствие комплексообразования с металлами *in vivo*, в том числе, MN. Введение *in vivo* комплексов металлов с MN восстанавливает элементный статус организма, что ранее нами было показано при действии мазей, содержащих комплексы MN-Cu, MN-Zn, MN-Co и MN-Ni, на полнослойную кожную рану. Регуляторное влияние синтезированных комплексов на элементный статус реализуется, по-видимому, как через изменение соотношений взаимно конкурирующих ионов элементов, так и через иммунную систему, которая, по современным представлениям, является не только защитной, но и адаптационной системой. Многолетние экспериментальные данные позволяют считать природный принцип N-гликозилирования и комплексообразования альтернативным и экономически выгодным путем создания лекарственных средств персонализированной медицины.

Литература

- [1] Калетина Н.И., Арзамасцев Е.В., Афанасьева Е.Ю. Биоконплексы микроэлементов – регуляторы металло- лигандного гомеостаза //Микроэлементы в медицине –2002. – т.3. – вып.1. – С.8-14.
- [2] Bjørklund, G., Aaseth, J., Ajsuvakova, O. P., Nikonorov, A. A., Skalny, A. V. Molecular interaction between mercury and selenium in neurotoxicity // Coordination Chemistry Reviews- 2017, 332.-P. 30-37.
- [3] Bondy, S. C. Metal toxicity and neuroinflammation. //Current Opinion in Toxicology- 2021. 26.-P. 8-13.

## **SUCSESSES AND PROSPECTS IN CREATION OF NEW DOSAGE FORMS OF WELL-KNOWN ANTIARRHYTHMIC DRUGS**

**Uzbekov V.V., Oshchepkova Yu.I., Salikhov Sh.I.**

*Uzbekistan, Tashkent 100125, Mirzo Ulugbek str. 83, Institute of Bioorganic Chemistry,  
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, [via74@yandex.ru](mailto:via74@yandex.ru)*

Due to the high prevalence among the population, arrhythmias continue to occupy an important place in the structure of cardiovascular pathologies.

Traditional drugs for the medical treatment of cardiac arrhythmias, such as Allapinin, Amiodarone (Cordaron) and Ethacizine have a number of side effects both on the part of the central nervous system, and the digestive, and other body systems.

The experience of using a pharmaceutical preparation consists of a combination of its direct therapeutic action and various, often multidirectional, side effects. Therefore, obtaining new low-toxic modified forms of known drugs is relevant and coincides with the strategic goal of biopharmacy, which is to maximize the effectiveness of drugs and minimize their undesirable effects on the body.

According to biopharmaceutical studies, dosage form substantially affects the validity of the included medicinal substances. In this regard, we synthesized and characterized a number of modified forms - supramolecular complexes of well-known drugs with glycyrrhizic acid GA and its monoammonium salt MASGA. In particular, it was shown that the molar ratio of the drug and GA (MASGA) in the complexes affects both the antiarrhythmic activity and the cytotoxicity of the drug.

In recent years, a significant part of scientific research in the field of pharmacy is devoted to the creation of dosage forms based on targeted delivery systems of diagnostic and medicinal substances, among which liposomes have gained the greatest popularity. Liposomes are considered as promising delivery systems of drugs in the bloodstream because of its colloid properties, controlled size, surface characteristics, membranotropic and biocompatibility. We have obtained liposomal forms of preparations and their supramolecular complexes; their effectiveness has been shown on physiological models.

However, these colloidal dispersed systems are thermodynamically unstable, and besides, the injection form itself is traumatic and not very convenient for the patient, especially in chronic diseases.

Transdermal delivery of drugs eliminates this drawback and has great prospects as an alternative to oral and intravenous administration. It is also important that it is attractive to patients suffering from chronic diseases. For example, gel-based self-organizing liposomal transdermal systems for the treatment of chronic venous diseases are known in the form of a patch.

Finally, the possibility of encapsulating lyophilized liposomes for oral administration is currently being discussed.

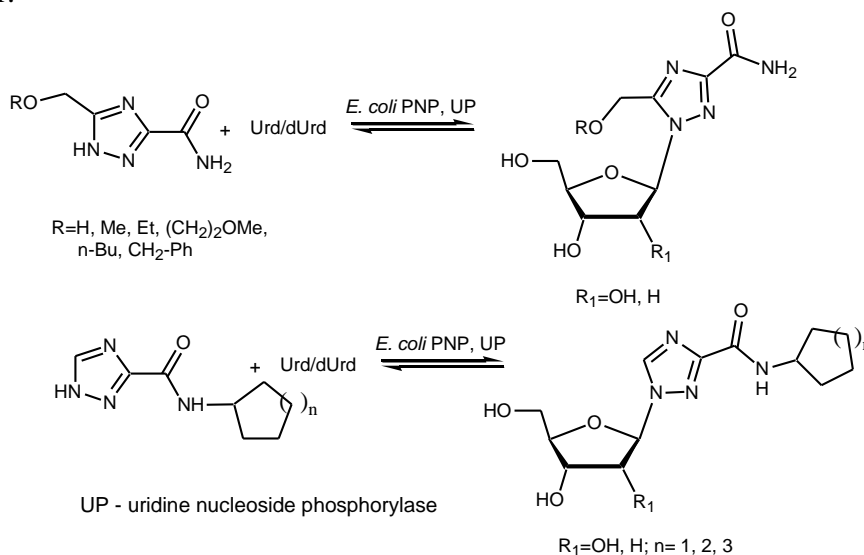
## CHEMO-ENZYMATIC SYNTHESIS OF NEW RIBAVIRIN ANALOGS

Smirnova O.S., Konstantinova I.D.

*Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,  
Miklukho-Maklaya 16/10, 117997 GSP-7, Moscow B-437, Russia.  
e-mail: gescheites@gmail.com*

Ribavirin (1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamid, Virazole) is a modified nucleoside effective against a wide spectrum of RNA and DNA viruses.

The chemo-enzymatic approach to the synthesis of ribavirin and its new analogues displaces the classic multistage chemical processes and allows carrying out the key reaction (transglycosylation) with high efficiency, region- and stereo-selectivity. N-Cyclic aliphatic and aromatic 1,2,4-triazole carboxamides were found to be good substrates for *E. coli* purine nucleoside phosphorylase (PNP) with the extent of conversion to the respective nucleosides up to 99%. Ribo- and 2-deoxyribo-nucleosides of N-substituted 1,2,4-triazole carboxamides were synthesized with a 30-90% yield. Unfortunately, this approach to the synthesis of nucleosides cannot be used in the synthesis of arabino- and 2-fluoroarabinonucleosides of 1,2,4-triazole. Investigation of antiviral activity of the synthesized compounds in the models of hepatitis C, herpes simplex virus type 2, type A, and B flu viruses is currently being conducted in the Ivanovskii Institute of Virology. The test results of antiviral activity of the synthesized compounds will be published later.



A series of 5-alkyl/aryl-oxymethyl 1,2,4-triazol-3-carboxamide nucleosides was synthesized. Surprisingly, ability of PNP to synthesize ribonucleosides and 2'-deoxyribonucleosides having structurally diverse alkyl(aryl)oxymethyl substituents at the 5 positions of 1,2,4-triazol-3-carboxamide has been discovered. It has been shown that the enzymatic synthesis of 2'-deoxyribonucleosides proceeds with better conversion and faster (up to 50 h) than the synthesis of ribonucleosides (more than 300 h). Therefore, ribonucleosides were synthesized by chemical glycosylation of triazoles by 2,3,4,5-tetra-O-acetyl-D-ribose in the presence of bis(4-nitrophenyl) phosphate. 2'-Deoxyribonucleosides were synthesized by the transglycosylation reaction with *E. coli* PNP.

## ISOLATION OF ACHE AND AChI ACTIVITE PEPRIDES FROM SHEEP BRAIN

<sup>1,2</sup>Kelaimu R., <sup>1</sup>Wali A., <sup>1,2</sup>Aili Y., <sup>1</sup>Gao Y.H., <sup>1,2</sup>Yang Z., <sup>1,2</sup>Wang Y.H., <sup>3</sup>Berdiev N.,  
<sup>3</sup>Mirzaakhmedov Sh., <sup>1\*</sup>Yili A., <sup>1</sup>Aisa H.A.

<sup>1</sup>State Key Laboratory Basis of Xinjiang indigenous medicinal plants resource utilization, Key Laboratory of Plant Resources and Chemistry in Arid Regions, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing South Road 40-1, Urumqi 830011, Xinjiang, P. R. China, E-mail: [abu@ms.xjb.ac.cn](mailto:abu@ms.xjb.ac.cn)

<sup>2</sup>University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049

<sup>3</sup>A.S. Sadikov Institute of Bioorganic chemistry, Academy of Sciences of the Republic Uzbekistan, Tashkent, 100125, Uzbekistan

The brain is the most complicated biological structure on the planet. The sheep brain have abundant of ascorbic acid, nicotinic acid, ribolavine, lecithin, thiamin, cerebroside, protein, fat, calcium, phosphorus and iron. The analysis of amino acids composition shows sheep brain is rich of seven kinds of essential amino acids at least, the content of glutamic acid and aspartic acid are the highest [1].

In this study, defatted sheep brain with water, 0.5 M sodium chloride (NaCl), PH=9, 0.1M Sodium hydroxide (NaOH) and 70% Ethanol (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) using an ultrasonic generator, extracted albumin, globulin, glutelin and prolamin parts. The protein content of the albumin is 70.42%, globulin is 56.82%, glutelin is 35.63% and prolamin is 4.43%.

After that, using four different enzyme (papain, neutral protease, trypsin and alcalase) hydrolysis the albumin like protein, and using ion exchange chromatography DEAE-650M and CM-650M isolated acidic and alkali parts. First time preliminarily confirmed that albumin hydrolysis fraction of sheep brain have AchE and AchI activity, don't have any antimicrobial and anticancer activity.

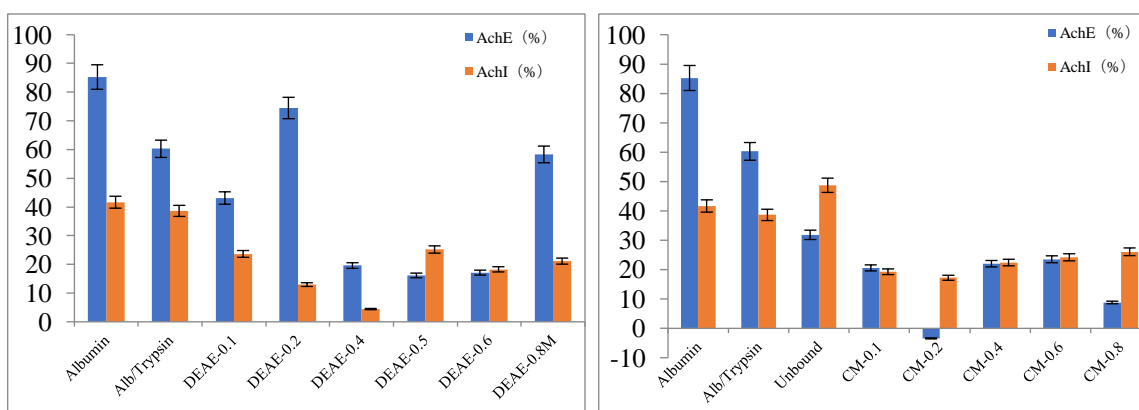


Figure 1. AchE and AchI activity of albumin hydrolysis fraction of sheep brain

## COMPARISON OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND BIOACTIVITY OF EXTRACTION FROM TIANSHAN RED DEER ABOMASUM MUCOSA BY DIFFERENT EXTRACTION METHODS

<sup>1,2</sup>Yang Z., <sup>1</sup>Wali A., <sup>1,2</sup>Aili Y., <sup>1</sup>Gao Y.H., <sup>1,2</sup>Wang Y.H., <sup>3</sup>Berdiev N., <sup>3</sup>Mirzaakhmedov Sh.,  
<sup>1\*</sup>Yili A., <sup>1</sup>Aisa H.A.

1) State Key Laboratory Basis of Xinjiang indigenous medicinal plants resource utilization, Key Laboratory of Plant Resources and Chemistry in Arid Regions, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing South Road 40-1, Urumqi 830011, Xinjiang, P. R. China, e-mail: [abu@ms.xjb.ac.cn](mailto:abu@ms.xjb.ac.cn);

2) University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049.

3) A.S.Sadikov Institute of Bioorganic chemistry, Academy of Sciences of the Republic Uzbekistan, Tashkent, 100125, Uzbekistan

Xinjiang has high-quality livestock resources. As one of the unique resource species in Xinjiang, the abomasum mucosa of TianShan Red Deer is rich in proteins and enzymes as in cattle and sheep, but the chemical composition of this resource lacks systematic research.

Compared with small molecule compounds, proteins have the advantages of fewer side effects and better activity when used as drugs or food additives. Therefore, the study of protein analogs of Tien Shan red deer is not only helpful in reducing the waste of high-quality resources, but also can fill the active macromolecule library with new species of raw materials.

In this study, two methods, ultrasound-assisted and freeze-thaw-assisted, were utilized to extract proteins from the abomasum mucosa of TianShan red deer. Experiments were designed with the help of expert design<sup>11</sup> and experimental data were processed to obtain the optimal extraction conditions for both extraction methods. The physicochemical properties, structures and compositions of the two crude extracts were analyzed by chemical methods and spectral analysis. The results showed that the crude extract obtained by the freeze-thaw method had higher protein content ( $53.44\% \pm 2.35\%$ ) while the ultrasonic method possessed a higher extraction rate ( $33.4\% \pm 1.97\%$ ). The SDS-PAGE results showed that the ultrasonic method was capable of obtaining more proteins with molecular weights of less than 20 KDa (Fig.1), which suggests that it may have the potential to possess peptide-based drugs.

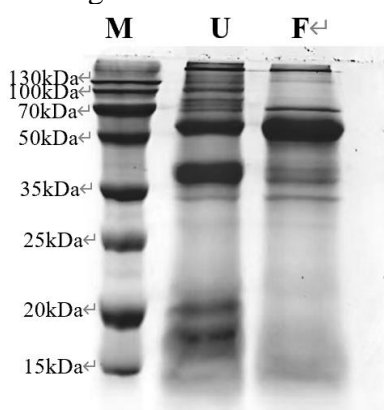


Fig. 1 Two crude extracts and marker SDS-PAGE results (M for marker, U for ultrasonic extraction, F for freeze-thaw extraction)



DETERMINATION AND ISOLATION OF LICHEN FUNGI INTO  
CULTURE OF AKMOLA REGION OF THE REPUBLIC OF  
KAZAKHSTAN

<sup>1,2,3</sup>Mamytbekova G.K., <sup>4</sup>Naekova S.K., <sup>5</sup>Kataeva O.A., <sup>1</sup>Serikbai G.,  
<sup>1,2,3</sup>Aikeshev B.M., <sup>1,3,6,7</sup>Suleimen Ye.M.

<sup>1</sup>Kazakh University of Technology and Business, Astana, Kazakhstan, Mukhamedkhanov Street,  
37 A

<sup>2</sup>S. Seifullin Kazakh Agrotechnical Research University, Kazakhstan, Astana, Zhenis Ave, 62

<sup>3</sup>LLP Institute of Applied Chemistry, Kazakhstan, Astana, Republic ave, 54/2

<sup>4</sup>L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazakhstan, Astana, Satpaev st, 2

<sup>5</sup>V.L. Komarov Botanical Institute of Russian Academy of Sciences, Russia, St. Petersburg,  
Popov st, 2, 197022, kataevaaoa@binran.ru

<sup>6</sup>Sh. Valikhanov Kokshetau State University, Kazakhstan, Kokshetau, Abai st, 76

<sup>7</sup>LLP KMG Engineering, Kazakhstan, Astana, Konaev st, 8, block B

Recently, research on endolichenic fungi has gained greater attention as a fascinating bioresource because of their relatively untapped secondary metabolites, which are distinct from the natural substances produced by lichens [1]. The diverse metabolites isolated from endolichenic fungi include alkaloids [2], quinones [3], terpenes [4], and peptides [5]. Various substances produced by endolichenic fungi have been reported to exhibit remarkable biological activities including anticancer, antibacterial [6], antifungal [7], antiinflammatory [8], and antioxidant [9] activities. Because of the wide range of secondary metabolites, endolichenic fungi may play ecologically important roles in resistance to abiotic and biotic stresses and detoxification of substances that endolichenic bacteria secrete [10].

The following methods were used to study the sampled samples:

1. Description of lichen samples, distinction of species. They are different in color in color, growth pattern and three main morphological types of lichen thalli.

They are:

- squamulose (found mainly on rocky substrates and tree bark);
- foliose (found in different types of substrate);
- fruticose (found on tree branches (hanging thalli) or in the soil (vertical layers)).

The collected lichen samples were collected in the region of Akmola region. The research was conducted in the laboratory of the Kazakh University of Technological and Business (Astana, Kazakhstan).

2. 16 species of lichens collected on the territory of the Akmola region were identified. The systematic and biochemical properties of certain lichens were described, and the reliability of the determination using thin-layer chromatography was confirmed.

In the future, it is planned to isolate pure antibiotics from them and to study their structural identification.

This research was funded by the Science Committee of the Ministry of Science and High Education of the Republic of Kazakhstan (Grant No. AP19679527).

#### Literature

[1] Kellogg JJ, Raja HA. Endolichenic fungi: a new source of rich bioactive secondary metabolites on the horizon. *Phytochem Rev.* 2017; 16(2):271–293.

- [2] Zhang K, Ren J, Ge M, et al. Mono- and bis-furanone derivatives from the endolichenic fungus *Peziza* sp. *Fitoterapia*. 2014; 92:79–84.
- [3] Dou Y, Wang X, Jiang D, et al. Metabolites from *Aspergillus versicolor*, an endolichenic fungus from the lichen *Lobaria retigera*. *Drug Discov Ther*. 2014; 8(2):84–88.
- [4] Li XB, Zhou YH, Zhu RX, et al. Identification and biological evaluation of secondary metabolites from the endolichenic fungus *Aspergillus versicolor*. *Chem Biodivers*. 2015; 12(4):575–592.
- [5] Wu W, Dai H, Bao L, et al. Isolation and structural elucidation of proline-containing cyclopentapeptides from an endolichenic *Xylaria* sp. *J Nat Prod*. 2011; 74(5):1303–1308.
- [6] Basnet BB, Chen B, Suleimen YM, et al. Cytotoxic secondary metabolites from the endolichenic fungus *Hypoxyton fuscum*. *Planta Med*. 2019; 85(13):1088–1097.
- [7] Padhi S, Masi M, Panda SK, et al. Antimicrobial secondary metabolites of an endolichenic *Aspergillus niger* isolated from lichen thallus of *Parmotrema ravum*. *Nat Prod Res*. 2020; 34(18):2573–2580.
- [8] Kim JW, Ko W, Kim E, et al. Anti-inflammatory phomalichenones from an endolichenic fungus *Phoma* sp. *J Antibiot (Tokyo)*. 2018; 71(8):753–756.
- [9] Wang Q-X, Bao L, Yang X-L, et al. Polyketides with antimicrobial activity from the solid culture of an endolichenic fungus *Ulocladium* sp. *Fitoterapia*. 2012; 83(1):209–214.
- [10] Grube M, Cernava T, Soh J, et al. Exploring functional contexts of symbiotic sustain within lichen-associated bacteria by comparative omics. *Isme J*. 2015; 9(2):412–424.

INFLUENCE OF COMPLEX MINERAL FERTILIZERS (NPK) OF  
DIFFERENT PROPORTIONS ON PHYTOCHEMICAL CONTENT AND  
BIOMORPHOLOGICAL PARAMETERS OF *SILYBUM MARIANUM* (L.)  
GAERTN

Abduazimova D.Sh., Gayibova S.N., Gayibov U.G., Makhmudov A.V., Zaripova M.R.

*Republic of Uzbekistan, Tashkent 100125, st. Mirzo Ulugbek 83, Institute of Bioorganic  
Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, e-mail:  
[abduazimovadildora12@gmail.com](mailto:abduazimovadildora12@gmail.com)*

**Introduction.** The accumulation in plants various secondary biologically active secondary metabolites (polyphenols, flavonoids, tannins) are reported as a reaction to stress in its various forms (temperature, drought, etc.). The content and distribution of secondary metabolites in medicinal plants are closely related to environmental factors; their study is always an urgent task due to the large chemical diversity of metabolites available for isolation and subsequent screening of their biological activity. Recently, the introduction of medicinal plants involved a wide range of agro technical events aimed to maximize the yield while ignoring the quality of product, excessive accumulation of fertilizers in the soil and environmental pollution. At present the optimization of phytochemical composition of medicinal plants using environmentally friendly agricultural methods is prioritized. The purpose of this work was to study the effect of complex mineral fertilizers of various compositions (NPK) on the phytochemical and biomorphological parameters of milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.).

**Materials and methods.** Milk thistle seeds were provided by Laboratory of herbs, Botanical Garden in Tashkent, Uzbekistan. Plant was grown in the experimental field of Botanical Garden under standard conditions typical to local environment. Experiments were carried out in 4 different groups depending on NPK proportions: group №1 - control, growing without adding fertilizers; group № 2 – NPK, 32:10:12 ratio; group № 3 – NPK, 10:38:10 ratio; group № 4 – NPK, 10:10:38 ratio. Fertilizers were applied twice: on the 15<sup>th</sup> and 45<sup>th</sup> days after planting. Plant height, leaf length and root length were determined as biomorphological characteristics. Seeds were collected on 110-120 days. Milk thistle seed extract was obtained by extraction in 40% alcohol and the qualitative and quantitative composition of secondary metabolites, as well as the total content of antioxidants, was determined.

**Results and discussion.** According to the results obtained, the average height of plants in the control group was 45.75 cm, the average length of leaves was 10.4 cm, the length of roots was 3.7 cm. It was found that the average height of plants in group № 2 was 53.71 cm, the average leaf length - 11.7 cm, and root length - 5.4 cm. It was found that the average height of plants in group № 3 was 61.45 cm, the average length of leaves was 12.1 cm, and the length of roots was 5.8 cm. In the group № 4 the average height of plants was 54.68 cm, the average leaf length - 10.7 cm, root length - 4.9 cm. The results obtained are presented in Fig. 1 that demonstrates the most significant effect on the biomorphological parameters of the plant brought by group № 2.

The qualitative content of the extract was represented by polyphenols, tannins, flavonoids, and saponins. The quantitative composition of secondary metabolites in a comparative aspect is presented in the table 1.

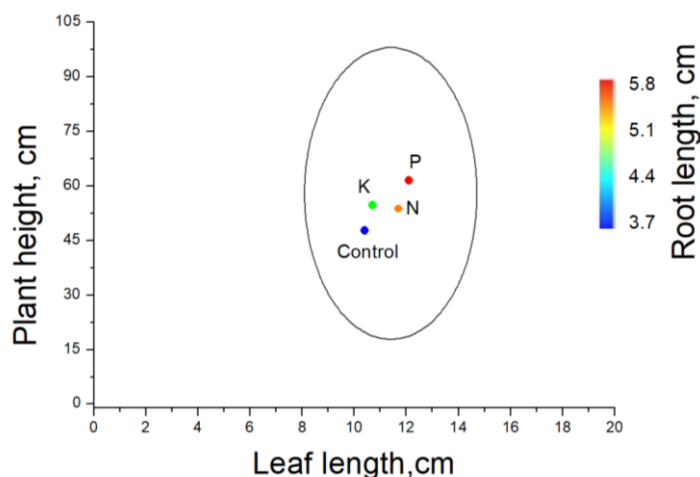


Figure 1. Effect of various mineral fertilizers on the growth and development of *Silybum marianum*.

Table 1

Total flavonoids, saponins, tannins, polyphenols and total antioxidant content (extract potency is represented by the equivalent of the corresponding standard compound) (n=10).

	TPC	TSC	TTC	TFC	TAC
<b>Group №1</b>	0,284±0,03	0,484±0,04	0,257±0,02	0,284±0,03	183,3±0,08
<b>Group №2</b>	0,278±0,05	0,492±0,05	0,248±0,04	0,277±0,04	0,182±0,06
<b>Group №3</b>	0,287±0,04	0,472±0,03	0,262±0,03	0,269±0,02	0,191±0,06
<b>Group №4</b>	0,275±0,03	0,469±0,04	0,253±0,02	0,264±0,02	0,184±0,05

**Conclusion.** The results obtained showed that under the presented conditions, complex mineral fertilizer NPK composition of 10:10:38 ratio has a more pronounced effect on biomorphological characteristics and, accordingly, on plant productivity in local environmental conditions. The presence of NPK did not reduce the content of important secondary metabolites, and also did not affect the antioxidant system of the plant, which is expressed in the unchanged content of total antioxidants.

## ИЗУЧЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ *LOPHANTHUS* *SCHTSCHUROWSKIANUS*

<sup>1</sup>АскарOVA О.К., <sup>2</sup>Ганиев А.А., <sup>2</sup>Бобакулов Х.М., <sup>2</sup>СиддикОВ Д.Р., <sup>2</sup>Ботиров Э.Х.

<sup>1</sup>Наманганский инженерно-технологический институт, 160115, Наманган, Узбекистан

<sup>2</sup>Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, Узбекистан, 100170, г. Ташкент, ул.Мирзо Улугбека, 77

Лофант (*Lophanthus*) – род многолетних травянистых растений семейства яснотковых (*Lamiaceae*) представлен 23 видами. В Узбекистане произрастают 4 вида растений этого рода [1, 2].

*Lophanthus schtschurowskianus* (Regel) Lipsky (гребнецвет Щуровского) произрастает на каменистых и щебнистых, реже каменисто-мелкоземных склонах в среднем и верхнем поясе гор (Тянь-Шань, Ферганский хребет, Памиро-Алай) Ферганской, Самаркандской и Сурхандарьинской областей Республики Узбекистан [1]. Гребнецвет Щуровского по данным качественных реакций содержит сапонины, алкалоиды. Химический состав растения практически не изучен. Настойка из растения в эксперименте обладает гипотензивными свойствами [3].

Продолжая систематическое изучение компонентов растений семейства *Lamiaceae*, и с целью поиска биологически активных соединений, нами изучен химический состав надземной части *L. schtschurowskianus*, собранной в период массового цветения (май 2021 г.) в окрестностях селения Саридала Сурхандарьинской области Республики Узбекистан.

Воздушно-сухую измельченную надземную часть растения (3.5 кг) экстрагировали восьмикратно при комнатной температуре 80%-ным этиловым спиртом. Объединенный экстракт упаривали на вакуум ротационном испарителе до 5 л. Выпавший осадок отфильтровали, фильтрат отгоняли в вакууме. Остаток 430 г смешивали с силикагелем (430 г), высушивали и фракционировали на колонке, промывая последовательно бензином, хлороформом, смесью растворителей хлороформ-этилацетат (75:25, 50:50, 25:75), этилацетатом и смесью растворителей этилацетат-этанол (75:25, 50:50).

Далее фракции, полученные при элюировании на колонке смесью хлороформ-этилацетат (75:25) в количестве 10,54 г, хроматографировали на сефадексе LH-20 в 80%-ном этаноле. Из элюатов 8-13 выделили 13 мг розмариновой кислоты (**1**), а из элюата 18 - 17 мг кофейной кислоты (**2**). Рехроматографированием элюатов 19-24 на колонке с сефадексом выделили 25 мг лютеолина (**3**). Из элюатов 28-32 методом гelfильтрации на сефадексе LH-20 в 80%-ном этаноле выделили 10 мг непетоидина В (**4**). Из фракции этилацетат-этанол (75:25) выпал белый осадок, который перекристаллизовали из смеси диметилсульфоксид-метанол. Выделили 180 мг диосмина (**5**) с т.пл. 275-276 °С.

Химическое строение выделенных соединений установили изучением их спектральных данных УФ, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, а также экспериментов HSQC и HMBC с последующим сопоставлением с литературными данными для этих соединений.

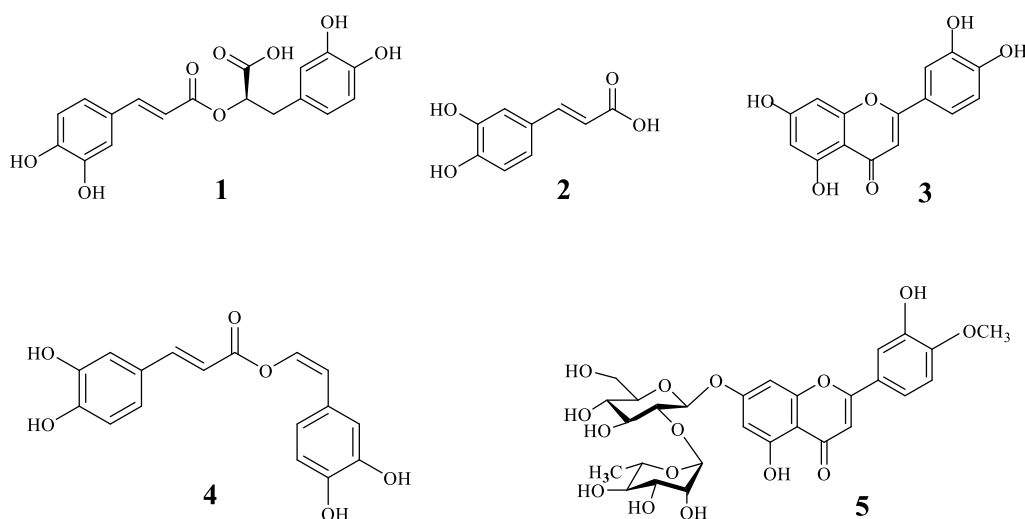
**Розмариновая кислота (1)**, вещество с т.пл. 171-172 °С. УФ-спектр ( $\lambda_{\text{max}}$ , MeOH, нм): 290, 330. Данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединения **1** соответствовали опубликованным данным и приведены в работе [4].

**Кофейная кислота (2)**, бесцветные кристаллы с т.пл. 221-223 °С. УФ-спектр ( $\lambda_{\text{max}}$ , MeOH, нм): 325, 299, 235. Данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединения **2** соответствовали опубликованным данным [4].

**Лютеолин (3)**, вещество с т.пл. 227-229 °С, УФ-спектр ( $\lambda_{\max}$ , EtOH, нм): 257, 265 нм, 356. Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **3** соответствовали опубликованным данным [5].

**Непетоидин В (4)**, желтоватый порошок с т.пл. 181-183 °С (с разл.). УФ-спектр ( $\lambda_{\max}$ , EtOH, нм): 251, 337 нм [6,7]. Вещество идентифицировано на основании изучения УФ-,  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектров, а также экспериментов HSQC и HMBC [6,7].

**Диосмин (5)**, белое кристаллическое вещество с т.пл. 275-276 °С. Данные спектров УФ-, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **2** соответствовали опубликованным данным [8].



Непетоидин В обладает значительной антиоксидантной, противовирусной и противогрибковой активностью, является ингибитором ксантиноксидазы и стимулирует образование оксида азота [9, 10].

Диосмин обладает вентонизирующим действием, улучшает лимфатический дренаж и микроциркуляцию, диффузию кислорода, уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке, обладает противовоспалительным действием. Блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбоксана. В США и европейских странах диосмин входит в состав биологически активных добавок и используется как средство для укрепления вен (флеботоник) [11,12].

Соединения **1-5** из *L. schtschurowskianus* выделены впервые.

#### Литература

- [1] Флора Узбекистана, т.5, Изд. АН УзССР. Ташкент, 1961, с. 295-296.
- [2] А. Л. Буданцев, Ботанический журнал, **77** (9), 69 (1992).
- [3] Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Hippuridaceae-Lobeliaceae. Наука, Санкт-Петербург, 1991, с. 44-45
- [4] O. K. Askarova, A. A. Ganiev, Kh. M. Bobakulov, D. R. Siddikov, E. Kh. Botirov, N. D. Abdullaev, Chem. Nat. Compd., **59**, 170 (2023)
- [5] A.T. Sarabekov, K.M. Bobakulov, B.S.Okhundedaev, S.A. Maulyanov, B.N. Babaev, I.D. Sham'yanov, N.D. Abdullaev. Chem Nat Compd., **58**, 929 (2022).
- [6] M. Kim, J.Y. Kim, H.S. Yang, J.-S. Choe, I.G. Hwang, *Antioxidants*, **10**, 1208 (2021).
- [7] V. Timokhin, M. Regner, Y. Tsuji, J. Grabber, J. Ralph, *Synlett*, **29**(9), 1229 (2018).



- [8] Ch. Turghun, Kh. M. Bobakulov, M. Bakri, H. A. Aisa, *Chem. Nat. Compd.*, **55**, 1156 (2019).
- [9] X. Wu, H. Gao, W. Sun, J. Yu, H. Hu, Q. Xu, X. Chen, *Phytother. Res.*, **31**, 1072 (2017).
- [10] S. F. Tsai, S. S. Lee, *Phytochemistry*, **101**, 121 (2014).
- [11] S.H. Gerges, S.A. Wahdan, D.A. Elsherbiny, E. El-Demerdash, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **47**, 1 (2022).
- [12] E. Huwait, M. Mobashir, *Biomedicines*, **10**(5), 1076 (2022).

## АЛКАЛОИД ТРИХОДЕСМИН ИЗ РАСТЕНИЯ *RINDERA* *OBLONGIFOLIA* M. POP

<sup>1</sup>Рузibaева Р.М., <sup>1</sup>Окманов Р.Я., <sup>1</sup>Мукаррамов Н.И., <sup>1</sup>Боймуродов Б.М.,  
<sup>2</sup>Ешимбетов А.Г.

<sup>1</sup>Институт химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова АН РУз, улица Мирзо Улугбека 77, 100170. Ташкент, факс (99871)-120-64-75, e-mail: [ruzibayevarayhon@mail.ru](mailto:ruzibayevarayhon@mail.ru)

<sup>2</sup>Институт биоорганической химии им. А.С.Садыкова, АН РУз, улица Мирзо Улугбека 83, 100143

*Rindera oblongifolia* M. Pop - многолетнее растение, относящийся к роду *Rindera* семейству *Boraginaceae*. Цветет в апреле – июле; плодоносит в мае – августе. Произрастает по каменистым, мелкоземисто щебнистым склонам гор на высоте 1800-2000 м в Средней Азии (Западный Тянь – Шань). – Узбекистане. Является эндемичным видом [1].

Известно, что из растения *Rindera oblongifolia* M. Pop ранее выделены алкалоиды эхинатин, туркестанин и каратегин [2]. Из этого растения нами были выделены эхинатин, N-окситрахелантамин, риндеридин и облонгифолидин. Структура и абсолютная конфигурация хиральных центров новых алкалоидов риндеридина и облонгифолидина определена методом РСА [3].

Из надземной части растения *R. oblongifolia* M. Pop выделен алкалоид, который по результатам исследования спектров <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР, оказался триходесмином. Алкалоид триходесмин ранее выделен из *Trichodesma incanum* (т.пл. 160-161°C) [4]. Проведенный РСА триходесмина (**1**) из *T. incanum* позволил установить пространственное строение молекулы, однако абсолютная структура молекулы оставалась неопределенной [5]. Триходесмин содержит подвижный 11-членный макроцикл и по этой причине стереохимию молекулы спектральными методами установить затруднительно. В связи с этим был проведен РСА по изучению структурных данных моногидрата триходесмина (**2**).

По данным проведенного нами РСА абсолютная конфигурация хиральных центров (параметр Флека (-0.06(7)) триходесмина (**2**) следующая: 7*R*,8*R*,11*R*,12*R*,13*R*.

Пространственное строение молекулы **2**, которая кристаллизуется в виде моногидрата, по данным РСА показано на рис.1. Сравнение одноименных длин валентных связей в молекулах **1** и **2** не выявило аномальных различий и они близки к обычным значениям [6].

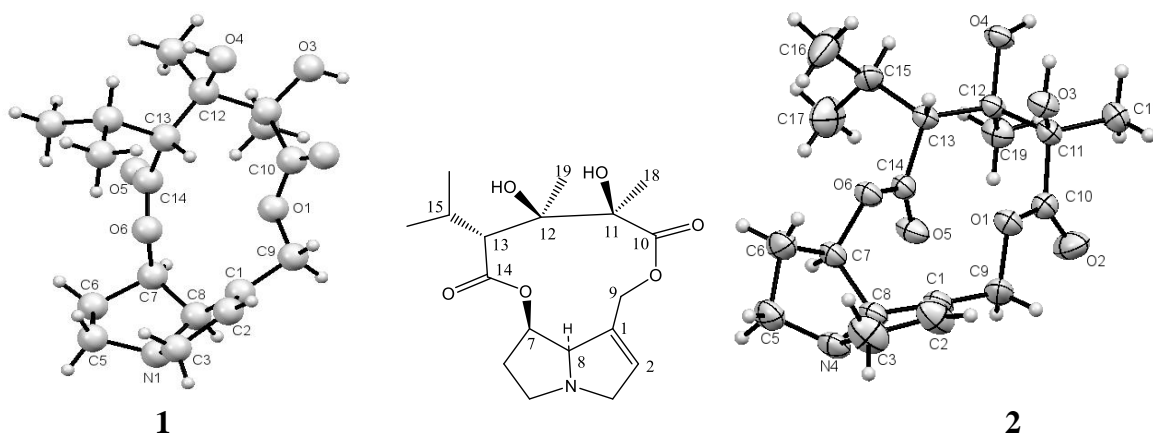


Рисунок 1. Строение известного триходесмина [5] **1** и моногидрата **2** (эллипсоиды смещения рисуются с вероятностью 30%).

Для оценки энергии двух конформационных состояний использовали теоретические расчеты на уровне DFT (B3LYP) с использованием базиса 6-311++G(d,p) с учетом дисперсионных поправок по методу Гриммэ (D3BJ) для изолированной молекулы [7]. Дальнейшие расчеты энергии с оптимизацией геометрии молекул двух конформационных состояний 11-членного макроцикла триходесмина показали, что найденные конформеры в кристалле являются локальными минимумами, поскольку, оптимизированные и экспериментально найденные (в кристалле) одноименные торсионные углы для двух состояний триходесмина существенно не различаются.

Оптимизированная конформация молекулы **2** энергетически выгоднее всего на 6.03 ккал/моль от реализуемого в известном триходесмине **1**. Полученные теоретические расчеты по конформаций макроцикла не отрицает в наблюдении этих двух конформаций 11-членного макроцикла триходесмина **1** и **2**.

Таким образом, пирролизидиновый алкалоид триходесмин, содержащий 11-членный макроцикл, впервые выделен из *Rindera oblongifolia* М. Поп и на основе РСА определена абсолютная конфигурация хиральных центров его молекулы как: 7*R*,8*R*,11*R*,12*R*,13*R*. Конформация 11-членного макроцикла молекулы отличается от конформера наблюдаемого в ранее известном триходесмине. Показано, что природа внутри- и межмолекулярных Н-связей и упаковочный фактор являются определяющими в реализации того или иного конформера 11-членного макроцикла пирролизидинового алкалоида триходесмина

#### Литература

- [1] А.И. Введенский, Флора Узбекистана, Т. 5, Изд-во АН УзССР, Ташкент, 1961, ст 197-198.
- [2] С.Т. Акрамов, Ф. Киямитдинова, С.Ю. Юнусов ДАН УзССР, 4,35 (1965)
- [3] R.M. Ruzibaeva, Kh.M. Bobakulov, N.I. Mukarramov, B. Tashkhodzhaev, R.Ya. Okmanov, A.M. Nigmatullaev, N.D. Abdullaev Rinderidine and oblongifolidine new pyrrolizidine alkaloids from *Rindera oblongifolia* M. Popov and their absolute configurations. Natural Product Research, DOI: 10.1080/14786419.2022.2134865
- [4] S.Yu. Yunusov, N. V. Plekhanova, Zh. Obshch. Khim., 29, 677 (1959)
- [5] B. Tashkodzhaev, M. R. Yagudaev, S. Yu. Yunusov, Chem. Nat. Comp., 15, 319 (1979)
- [6] F.H. Allen, O. Kennard, D.G. Watson, L. Brammer, A.G. Orpen, R.J. Taylor. Chem. Soc. Perkin Trans. II. - S1–S19 (1987)
- [7] F. Neese Software update: The ORCA program system—Version 5.0. WIREs Comput Mol Sci, 2022, no. 12 p.-1606

ANALYSIS OF SECONDARY METABOLITES OF THE ENDOPHYTIC  
FUNGUS *OVATOSPORA SENEGALENSIS* FROM FLOWERS OF  
*VERNONIA ANTHELMINTICA*

<sup>1</sup>Ning H., <sup>2</sup>Abdulladjanova N., <sup>2</sup>Mavlonov G., <sup>1</sup>Abdulla R., <sup>3</sup>Rustamova N., <sup>1</sup>Wali A.,  
<sup>1</sup>Yili A.

<sup>1</sup>State Key Laboratory Basis of Xinjiang indigenous medicinal plants resource utilization, Key Laboratory of Plant Resources and Chemistry in Arid Regions, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing South Road 40-1, Urumqi 830011, Xinjiang, P. R. China, e-mail: [abu@ms.xjb.ac.cn](mailto:abu@ms.xjb.ac.cn);

<sup>2</sup>Institute of Bioorganic chemistry, Academy of Sciences of Uzbekistan, Tashkent, 100125, Uzbekistan, e-mail [anodira73@rambler.ru](mailto:anodira73@rambler.ru);

<sup>3</sup>Department of Biology, Samarkand State University, Samarkand 703004, Uzbekistan, e-mail [n.rustamova@yahoo.com](mailto:n.rustamova@yahoo.com);

Secondary metabolites (isoprenoids, phenolic compounds and alkaloids) are valuable commercial products used in various industries. Secondary metabolites (SM) are obtained from plants. However, these methods of production are expensive, unacceptable and often cause environmental problems, including the impact on climate change. Microbiological fermentation provides an alternative possibility for the production of SMs). Microbiological fermentation provides an alternative possibility to obtain SMs. Microorganisms grow faster than plants, and the biosynthetic processes are generally sustainable and environmentally friendly. However, despite few terpenoids such as artemisinin, an amorphane sesquiterpene which has achieved the goal of industrial production in the genetically modified *Saccharomyces cerevisiae* the biochemical production of most terpenoids is insufficient to be commercial. Research on endophytic bacteria and fungi derived from the organs of medicinal plants has grown over the past decades. This increase was influenced by the desire of scientists to find biologically active compounds of endophytic bacteria and fungi that are similar to those of their host plants. Microorganisms (traditionally actinobacteria and fungi) are one of the most prolific sources among living organisms for the production of bioactive molecules. Exploitation of their specialized (commonly termed secondary) metabolism has guaranteed for decades already the discovery of novel antibiotics and other compounds with unprecedented chemical characteristics and biological properties not existing in screening libraries of synthetic compounds.

This paper presents the obtained experimental data on the study of secondary metabolites isolated from the culture filtrate of the endophytic fungus *Ovatospira senegalensis* isolated from the flowers of the plant *Vernonia anthelmintica*

The aims of the current research were isolate and identify of SMs from the culture filtrate of the endophytic fungus *O. senegalensis* isolated from the flowers of the Chinese medicinal plant *V. anthelmintica*. All isolated, purified and identified endophytic fungi were cultured in a potato dextrose broth (PDB) medium for the synthesis of bioactive natural compounds. The fungal culture was incubated at 28<sup>0</sup> C on a shaker at 160 rpm for 28 days under septic conditions. The PDB cultures were filtered by vacuum filtration and cell-free supernatant of fungus was extracted separately with n-butanol (1:3) in a separator funnel. n-Butanol extract was removed under reduced pressure in a rotary evaporator. TLC (toluene:acetone:formic acid 6:6:1) revealed that the butanol extract contains terpenoids, alkaloids and phenolic compounds. The butanol extract was separated into individual compounds by silica gel column chromatography (mobile phase: chloroform → chloroform-methanol 9:1 → 100% methanol). Fractions were collected in 20 ml, studied by TLC

(CHCl<sub>3</sub> - abs. EtOH 9:3, v/v, under UV 254, 365 nm) and similar fractions were pooled. Qualitative reactions were carried out for coumarins, terpenoids, phenolic compounds and alkaloids with various reagents [1, 2]. Currently, the molecular masses of fractions isolated from both objects are determined by LC-MS. RP-HPLC with corresponding standards and LC-MS/MS shown LC-MS/MS showed that the main constituents of the butanol fraction are terpenoids, alkaloids and benzoic acid derivatives. In Table below listed the identified compounds.

Table of identified compounds n-butanol extract fungal culture filtrate of the endophytic fungus *O.senegalensis*

R <sub>t</sub> , min	m/z [M-H] <sup>-</sup> / [M-H] <sup>+</sup>	Mw	Mol.formula	Identification
2.60	-----/365.83	364	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ClO <sub>6</sub>	Chaetochiversin A
3.75	387.99/----	388	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub>	Libertellenone D
4.31	417.92/----	418	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S	Fumiformamide
4.69	----/487.10	486	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> O <sub>8</sub>	Acetoxystachybotrydial acetate
5.66	----/543.22	542	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> O <sub>10</sub>	Satratoxin G
6.08	253.08/----	254	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	4- (2-pyrrolyl)-1-isoquinolone-3-carboxylic acid
6.42	----/335.13	334	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	8-Hydroxy-6-methoxy-3-(((4R,6S)-2,2,6-trimethyl-1,3-dioxan-4-yl) methyl)-1H-isochromen-1-one
6.87	----/357.18	356	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub>	Butyrolactone II
6.96	----/179.12	178	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	3,4-Dihydro-8-hydroxy-3-methylisocoumarin
7.11	527.18/----	528	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> O <sub>9</sub>	Satratoxin H
7.20	220.48/----	221	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub>	N-Acetyl-D-glucosamine
7.51	----/640.25	639	C <sub>33</sub> H <sub>57</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub>	Enniatin B
8.23	----/384.00	383	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub>	Stachybotrylactam
9.32	423.25/----	424	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub>	Meroterpenoid
13.74	----/517.27	516	C <sub>31</sub> H <sub>48</sub> O <sub>6</sub>	Triterpene
18.70	753.33/----	754	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub> C <sub>12</sub>	Quercetin-3-O-α-L-rhamnopyranosyl-(1→2)-[6-O-(3-hydroxy-3-methylglutaryl)-β-D-galactopyranoside
19.25	755.34/----	756	C <sub>33</sub> H <sub>40</sub> O <sub>20</sub>	quercetin 3-O-[α-L-rhamnopyranosyl(1→2)-β-D-galactopyranosyl]-7-O-α-L-rhamnopyranoside

*This work was supported by the Chinese Academy of Sciences president's international fellowship initiative (Grant No. 2022VBA0015 and 2023VBB0005).*

#### References

- [1] J. Arul Hency Sheela. Qualitative analysis of secondary metabolites of the plant Clematis gouriana/International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology V. 2 (6), 2013, www.ijirset.com 2356
- [2] Patil D.T, Gurav K.D, Kadam A.S, Thite S.V, Thoke R.B, Kore B.A. Qualitative analysis of secondary metabolites from some filicales members/ IJRPC 2013, 3(2), www.ijrpc.com

## OPTIMIZATION OF THE FERMENTATION PROCESS, CHARACTERIZATION, AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF EXOPOLYSACCHARIDES PRODUCED FROM AZOTOBACTER AS101

Paerhati P., <sup>1\*</sup>Yili A.

<sup>1</sup>China, Urumqi, South Beijing Road, State Key Laboratory Basis of Xinjiang Indigenous Medicinal Plants Resource Utilization, and the Key Laboratory of Chemistry of Plant Resources in Arid Regions, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences

<sup>2</sup>China, Beijing, University of the Chinese Academy of Sciences

Exopolysaccharides (EPS) is a high-quality polymer that is excreted by microorganisms into the surrounding environment and mainly consists of sugar residues. In recent years, researchers have found a variety of biological activities of microbial polysaccharides, whose antioxidant activity has been applied in food, cosmetics, and other fields. Exopolysaccharide has good curative effect in the treatment of gastric cancer, colon cancer and lung cancer. As immunoadjuvant drugs, extracellular polysaccharide is mainly used to inhibit the occurrence, development and metastasis of tumors, improve the sensitivity of tumors to chemotherapy drugs, and improve the physical condition of patients. When used in combination with chemotherapeutic agents, exopolysaccharide has the effect of attenuating toxicity and enhancing efficacy. The combination of exopolysaccharide with other drugs in the treatment of chronic hepatitis B can improve the negative effect of hepatitis B virus markers and reduce the side effects of antiviral drugs. In addition, exopolysaccharides can be used to treat mycobacterium tuberculosis infections. Exopolysaccharides play the role of safe food additives, and may become a good source of food-grade polysaccharides, which are widely used in thickening, stabilizing, emulsifying, gelling and water holding of various foods. Since exopolysaccharides can interact with metal ions, exopolysaccharides can be used to remove metal ions from wastewater. This is widely used in wastewater, especially industrial wastewater containing heavy metals, and usually has good metal removal effects. These products are classified as low-cost, non-toxic, naturally degradable compounds that can be used as effective alternatives to plant and algal products. In recent years, many studies have reported the antioxidant activity of exopolysaccharides, which can scavenge DPPH free radicals, superoxide anion free radicals and hydroxyl free radicals in vitro, and also have the ability to resist lipid peroxidation. The antioxidant activity of exopolysaccharides is closely related to its band groups. In addition, exopolysaccharides with antioxidant activity also help to improve the body's anti-aging, anti-fatigue, anti-tumor and anti-radiation capabilities. Azotobacter is a kind of non-symbiotic diazotrophic bacteria, which occurs in neutral or slightly alkaline soil, including dust transported by air. Most of them exist in large numbers in the rhizosphereinterfoliar regions of plants. Azotobacter is known to produce large amounts of EPS, usually in the form of large mucous colonies when separated from soil habitats. This exopolysaccharide can also protect the penetration of toxic metal ions into cells and nitrogen fixation in high oxygen concentration environments. In addition, exopolysaccharides produced by Azotobacter also have various applications and activities. Microbial polysaccharides possess some advantages compared to plant and animal polysaccharides. Since microbial polysaccharides can be produced by fermentation, which has a short cycle, cost-effective, is not restricted by region and season, is easy to operate, and has a stable supply, microbial polysaccharides have strong competitiveness and wide application prospect. In conclusion, the abundant Azotobacter resources



in Xinjiang saline-alkaline soil are advantageous resources for discovering and mining *Azotobacter*. *Azotobacter* EPS is currently applied in various fields, such as medicine, materials, functional food, environmental remediation, etc. The key issue of its application is to establish an efficient preparation process for EPS with high yield and high purity. Therefore, the research on the exopolysaccharide's extraction process and antioxidant activity of *Azotobacter* As101 in this project provides technical support for the research and development of *Azotobacter* resources in Xinjiang.

*Azotobacter* was selectively isolated and purified from the soil samples of Xinjiang Salt Lake Scenic spot, the fermentation technology of Exopolysaccharides (EPS) by *Azotobacter* was optimized, and the antioxidant activity of Exopolysaccharides (EPS) was studied. The bacteria were isolated and purified from the soil samples by the scribing method, and the 16SrRNA gene was used for molecular identification. The carbon source, fermentation time, inoculation amount, and pH of target bacteria in the Exopolysaccharides (EPS) fermentation process were optimized through single-factor experiments, and their antioxidant activity was measured. Eight types of *Azotobacter* were isolated and purified from the soil samples of Salt Lake scenic spot. Among them, As101, which showed 99.58% homology with *Azotobacter salinestris*, was selected as the target strain. Through single-factor experiments which used Exopolysaccharides (EPS) yield and exopolysaccharides content as indexes, the optimal conditions for the As101 fermentation process were determined as follows: fermentation temperature 35°C, fermentation time 96h, pH 7, and mannitol as carbon source. exopolysaccharides content from *Azotobacter salinestris* was 61.35% and the yield was 6.34g/L.

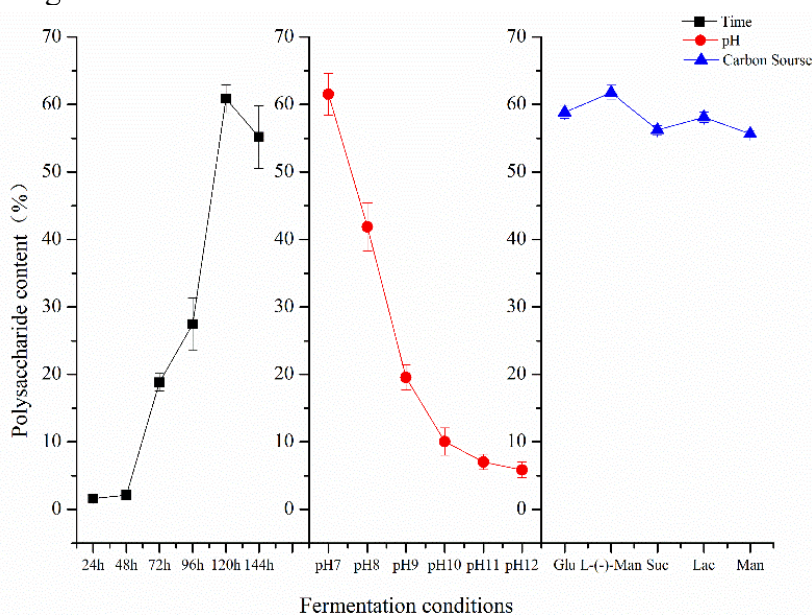


Fig. 1 Effect of different fermentation conditions on the yield and content of EPS from *Azotobacter* As101

The results of the Exopolysaccharides (EPS) antioxidant activity experiment under optimal conditions showed that As101 EPS had excellent scavenging ability against DPPH free radical, ABTS free radical, and hydroxyl free radical, with IC<sub>50</sub> values of 6.11mg/ml, 2.42mg/ml, and 9.57mg/ml, respectively. As101 with high yield and high exopolysaccharides content was isolated from saline soil in a special environment of Xinjiang, and the EPS obtained showed excellent antioxidant activity. The *Azotobacter* found in this study would provide the material basis for further opening up the adsorption of exopolysaccharides on heavy metals and the improvement of

saline-alkali soil and contribute to further understanding of the structure and other activities of exopolysaccharides derived from *Azotobacter*.

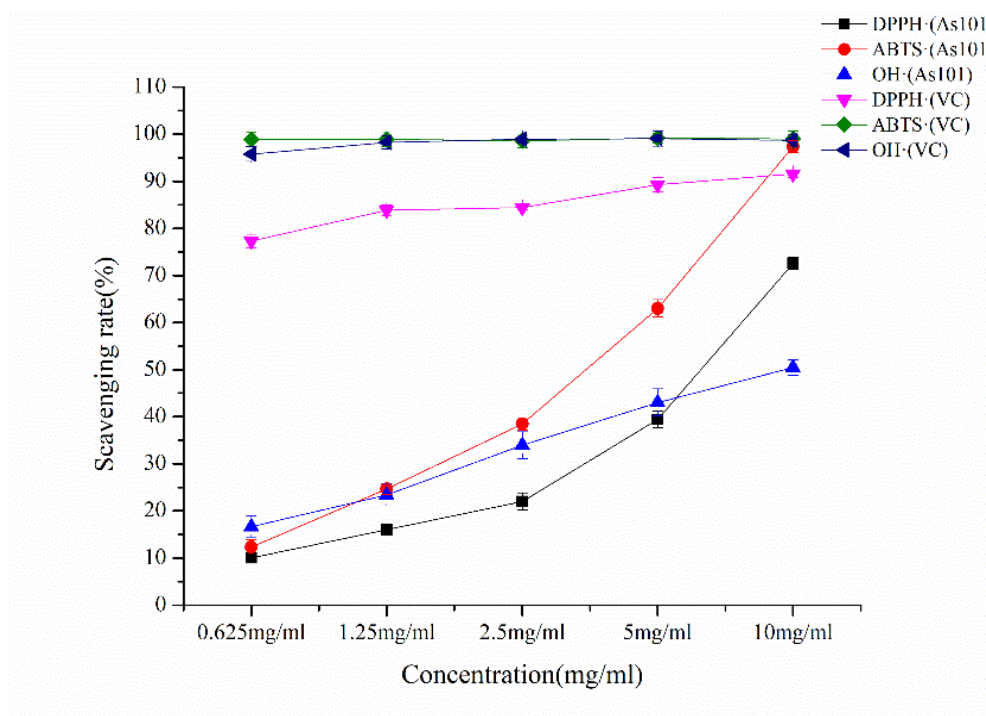


Fig.2 Antioxidant activity of EPS from *Azotobacter* As101

## ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ РИБОЗИДОВ 3,5-ЗАМЕЩЁННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

<sup>a</sup>Фатеев И.В., <sup>b</sup>Сасмаков С.А., <sup>b</sup>Абдурахманов Ж.М., <sup>b</sup>Зияев А.А., <sup>a</sup>Фролова В.Д.,  
<sup>a</sup>Есипов Р.С., <sup>b</sup>Азимова Ш.С., <sup>a</sup>Мирошников А.И., <sup>a</sup>Константинова И.Д.

<sup>a</sup>ГНЦ ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10, 117997 ГСП-7, Москва, Российская Федерация. e-mail: ifateev@gmail.com

<sup>b</sup>Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан, ул. Мирзо-Улугбека, дом 77, 100170, Ташкент, Республика Узбекистан. e-mail: sasmakov@web.de

В настоящее время модифицированные нуклеозиды представляют большой интерес в качестве противовирусных средств благодаря своей способности ингибировать репликацию вирусной ДНК или РНК. Среди аналогов нуклеозидов наиболее широкое распространение нашел рибавирин (1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид), на протяжении многих лет являющийся незаменимым в терапии вирусных инфекций (в т.ч. хронического вирусного гепатита С и геморрагических лихорадок). Синтез флексимерных аналогов рибавирина является перспективным направлением в создании новых препаратов, так как они позволяют предотвратить развитие лекарственной устойчивости.

В данной работе мы изучили субстратную специфичность рекомбинантной пурииннуклеозидфосфорилазы *E. coli* (EcPNP) к 3,5-замещённым-1,2,4-триазиолам. Нами показана возможность синтеза рибозидов двух гетероциклических оснований с объёмными гидрофобными заместителями.

На втором этапе проведён ферментативный синтез двух рибозидов 3,5-замещённого 1,2,4-триазола с использованием пурииннуклеозидфосфорилазы *E. coli* (EcPNP) и уридинфосфорилазы *E. coli* (EcUP) в присутствии уридина в качестве донора рибозы. Реакцию вели при 50°C. Продукты выделяли колоночной хроматографией на обращённофазном сорбенте. Из-за наличия объёмных гидрофобных заместителей, оба гетероциклических основания являются плохими субстратами для EcPNP, поэтому выход в обоих случаях составил только 20%. Чистота более 96%. Мы ожидаем, что полученные соединения будут активны в отношении ДНК- и РНК- вирусов и, возможно, обладать меньшей токсичностью в сравнении с рибавирином.

## CHONDROITIN SULFATE-BASED NANOMATERIALS FOR CANCER DRUG DELIVERY

<sup>1</sup>Sindarov B.A., <sup>1</sup>Muhitdinov B.I., <sup>1</sup>Turaev A.S., <sup>1</sup>Amonova D.M., <sup>2</sup>Huang Y.,  
<sup>1</sup>Boydedyev A.A., <sup>1</sup>Mehmanov I.Y., <sup>2</sup>Wang H.

<sup>1</sup>*Institute of Bioorganic Chemistry, Uzbekistan Academy of Sciences, Mirzo Ulugbek St. 83,  
100125 Tashkent, Uzbekistan*

<sup>2</sup>*Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, 501 Hai Ke Road, 201203  
Shanghai, China*

Cancer is standing major public health problem and is the second leading cause of death following cardiovascular diseases. Along with surgery and radiotherapy, treatment with chemotherapeutic drugs has been a mainstream approach in clinical practice. However, serious adverse effects caused by unspecific actions of the chemotherapeutics are remaining major issues in their clinical use. Tumor-specific delivery of poisonous compounds by using nanomaterials is a promising approach to reducing their harmful effects on organisms. In this direction, numerous studies are being conducted inspecting various types of polymer matrices. However, among others, polysaccharides are considered favorable for their unique physicochemical and biological properties, such as biocompatibility, lack of toxic effects, non-immunogenicity, and the availability of simple synthesis methods. Chondroitin sulfate (CS) a natural polysaccharide is distinguished by its involvement in the progression of tumor cells. In addition, CS bears reactive functional groups that can be used to structure various types of bio- and nanomaterials.

In this study, we developed and characterized chondroitin sulfate-doxorubicin (CS-DOX) nanoconjugates for cancer drug delivery. In the nanoconjugate, the doxorubicin (DOX) is chemically attached to the polysaccharide chain. For producing CS-DOX, the conjugation reactions were carried out in different solvent systems, such as DMSO, DMF, and H<sub>2</sub>O, at 10-40°C for 12-16 hours. The nanoparticles were prepared from the CS-DOX conjugates obtained by the hydrophobic dispersion technology and the resulting nanoparticles were further characterized by IR methods. In the IR-spectroscopic studies, CS-DOX nanoconjugates showed the absorptions characteristic for N-H and O-H stretching vibrations from the CS and DOX at 3200-3650 cm<sup>-1</sup>. The signals related to H-C-H (-CH<sub>2</sub>-) and C=O (N-acetyl group) stretching vibrations were observed at 2820-2950 cm<sup>-1</sup> and 1612 cm<sup>-1</sup>, respectively. The signals characteristic for C-N (amide I, II, III) bonds of N-acetyl groups were detected at 1570 cm<sup>-1</sup>, 1417 cm<sup>-1</sup>, and 1312 cm<sup>-1</sup>, respectively. The signals from the O=S=O, C-OH (Carbinol), and C-O-S stretching vibrations appeared at 1225 cm<sup>-1</sup>, 1036 cm<sup>-1</sup>, and 851 cm<sup>-1</sup>, respectively. The presence of DOX in the CS-DOX nanoparticles was proven by the bands specific for the DOX C=C (benzyl group) and C=O bonds 1566-1610 cm<sup>-1</sup> and 1726 cm<sup>-1</sup>, respectively. The quantity of the DOX (DOX=7.3-8.6%) in CS-DOX nanoconjugates was determined by the UV-VIS spectrophotometric method. The light-scattering measurements indicated that the CS-DOX nanoconjugates were with the size of 210-350 nm. The stability tests showed that the nanoparticles prepared are stable at +5°C during 120 hours, with time, however, the product undergoes aggregations at 25°C. In conclusion, we developed and characterized CS-DOX nanoconjugates in which the DOX is chemically attached to the polysaccharide chain. To gain CS-DOX (DOX=7.3-8.6%, 210-350 nm), the conjugations were carried out in different conditions (solvents: DMSO, DMF, H<sub>2</sub>O; 10-40°C, 12-16 h). The physicochemical parameters of the CS-DOX nanoconjugates prepared were confirmed by the IR- and UV spectroscopic and light-scattering techniques. The nanoconjugates exhibited good stability

at +5°C but, underwent aggregations at 25°C. Further investigations on CS-DOX nanoconjugates are continued.



## SYNTHESIS OF NEW PARA-SUBSTITUTED ANILINE DERIVATIVES AS POTENTIAL HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS

Lisouskaya M., Mikhalchuk A.

Republic of Belarus, Minsk 220084, Kuprevich st. 5/2, Institute of Bioorganic chemistry of National Academy of Sciences of Belarus, [info@iboch.by](mailto:info@iboch.by)

Modern drug design is based on the development of pharmacological agents that act with high efficiency and selectivity on a specific biological target. One of the most validated cancer targets are histone deacetylases (HDACs) due to their aberrant activity and overexpression in some forms of cancer [1]. HDACs are enzymes that catalyze the removal of the  $\varepsilon$ -N-acetyl-lysine acetyl group of histones for chromatin remodeling and thus play a vital role in the epigenetic regulation of gene expression. HDAC inhibitors induce chromatin relaxation and alter gene expression, which leads to differentiation, decreased proliferation, cell cycle arrest and apoptosis of cancer cells [2]. One of the most potent HDAC inhibitor natural trichostatin A **1** (Fig. 1) has not included in clinical practice due to undesirable effects, while its synthetic structural analogue suberoylanilide hydroxamic acid **2** (SAHA, vorinostat) is used to treat cutaneous T-cell lymphoma [3]. Some other synthetic HDAC inhibitors have also been approved for human use (for example, belinostat **3**, Fig. 1). There are numerous other HDAC inhibitors in different phases of experimental, preclinical or clinical trials [1, 4, 5].

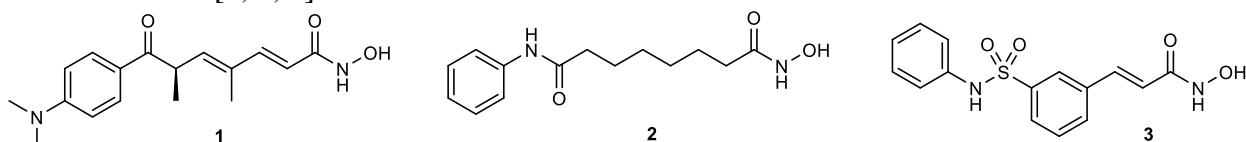
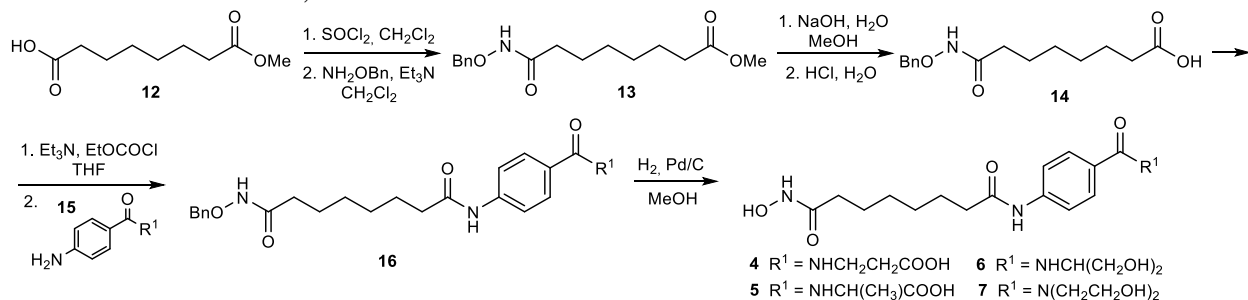


Figure 1. Structures of known HDAC inhibitors: trichostatin A (**1**), SAHA (**2**), belinostat (**3**)

The search for new, more selective and effective synthetic inhibitors of HDAC as antitumor agents is relevant. Therefore, the purpose of this work is to develop new derivatives that are structural analogues of known HDAC inhibitors, using para-substituted anilines (para-aminobenzoic acid and para-aminophenol) as a building block.

The common pharmacophore of HDAC inhibitors consists of three parts: 1) a zinc binding group (ZBG) chelating zinc at the bottom of HDACs active site; 2) a cap group, interacting with the surface of HDACs; 3) a linker connecting the ZBG and the cap group [1]. Based on this model, the structural design and synthesis of new derivatives **4–11** (Scheme 1, 2), containing hydroxamic acid residues as a ZBG, were carried out.

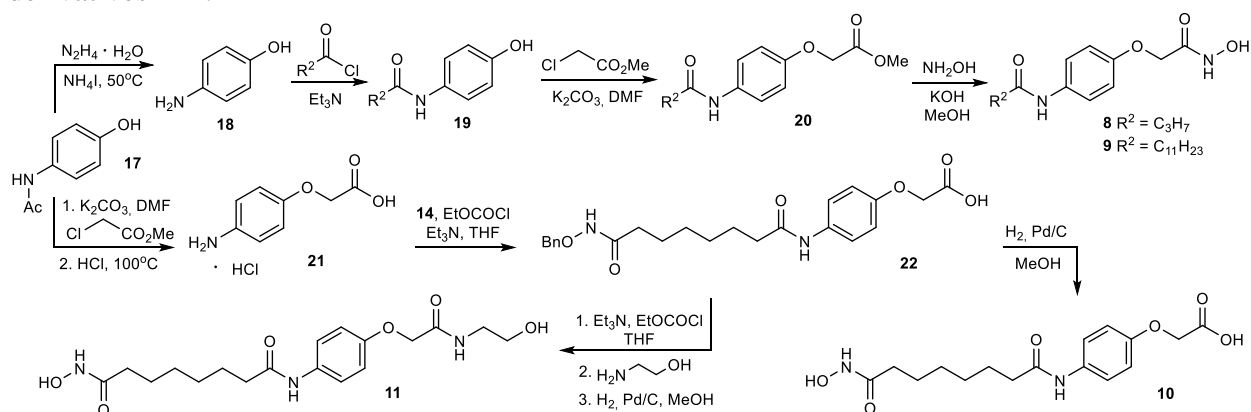


Scheme 1. Synthesis of para-aminobenzoic acid derivatives as potential HDAC inhibitors

From the monomethyl suberate **12** and thionyl chloride, the corresponding acid chloride was obtained, which was used to acylate *O*-benzylhydroxylamine to form amide **13** (Scheme 1). Hydrolysis of the ester group led to acid **14**, from which amides **16** were obtained by the method



of mixed anhydrides. Amines **15** were previously synthesized from 4-nitrobenzoyl chloride and the necessary amino acids ( $\beta$ -,  $\alpha$ -L-alanine) or amino alcohols (serinol, diethanolamine) followed by reduction of the nitro group. Deprotection of the benzyl group of compound **16** gave the desired derivatives **4–7**.



Scheme 2. Synthesis of para-aminophenol derivatives as potential HDAC inhibitors

The synthesis of para-aminophenol derivatives **8–11** is presented in Scheme 2. 4-Acetamidophenol **17** was used as the starting material, the hydrolysis of which under mild conditions with hydrazine hydrate gave para-aminophenol **18**. The amino group was acylated with acid chlorides of butyric and lauric acids to form amides **19**. Butanoyl and dodecanoyl chlorides were obtained from the corresponding fatty acids and thionyl chloride. Alkylation of the phenol group with methyl chloroacetate led to amidoesters **20**, the reaction of which with hydroxylamine gave hydroxamic acids **8** and **9**, respectively. *O*-Alkylation of 4-acetamidophenol **17** followed by hydrolysis under acidic conditions gave the derivative **21**, the amino group of which was acylated to form the amide **22**. Hydrogenolysis of derivative **22** gave product **10**, and amidation with monoethanolamine followed by deprotection led to product **11**.

Thus, the series of hydroxamic derivatives of para-aminobenzoic acid and para-aminophenol were obtained, which are currently being studied as HDAC inhibitors.

*This study was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (grant №X22Y3B-019).*

#### References:

- [1] M.F.A. Mohamed, B.G.M. Youssif, M.Sh.A. Shaykoon, M.H. Abdelrahman, B. E.M. Elsadek, A.S. Aboraia, G. El-Din A. Abu-Rahma. Utilization of tetrahydrobenzo [4,5] thieno[2,3-d] pyrimidinone as a cap moiety in design of novel histone deacetylase inhibitors. *Bioorg. Chem.* 91 (2019) 103127.
- [2] M. Manal, M.J.N. Chandrasekar, J. Gomathi Priya, M.J. Nanjan. Inhibitors of histone deacetylase as antitumor agents: A critical review. *Bioorg. Chem.* 67 (2016) 18–42.
- [3] Н.П. Акентьева, А.Р. Гизатуллин, С.А. Гончарова, Т.А. Раевская, Н.С. Горячев, Н.И. Шкондина, С.С. Шушанов. Противоопухолевая активность спироциклических гидроксамовых кислот (производных 1-гидрокси-1, 4, 8-триазаспиро [4, 5] декан-2-она), ингибиторов гистондеацетилазы. *Биологические мембраны*, 35 (2018), 424-437.
- [4] J. Tng, J. Lim, K.C. Wu, A.J. Lucke, W. Xu, R.C. Reid, D.P. Fairlie. Achiral derivatives of hydroxamate AR-42 potently inhibit class I HDAC enzymes and cancer cell proliferation. *J. Med. Chem.*, 63 (2020), 5956-5971.
- [5]. Y. Zhu, X. Chen, T. Ran, J. Niu, S. Zhao, T. Lu, W. Tang. Design, synthesis and biological evaluation of urea-based benzamides derivatives as HDAC inhibitors. *Med. Chem. Res.*, 26 (2017), 2879–2888.

## SYNTHESIS OF THE HYDROPHILIC PART OF DRUG DELIVERY NANOPARTICLE

<sup>1</sup>Suyundikov M.K., <sup>1</sup>Abdusalamov J.T., <sup>1</sup>Azizov Sh.I., <sup>2</sup>Sharipov M.A., <sup>3</sup>Khusainova R.A.,  
<sup>3</sup>Tillaeva U.M., <sup>1</sup>Turaev A.S.

<sup>1</sup> Institute of Bioorganic Chemistry, Uzbekistan Academy of Sciences, Mirzo Ulugbek St.  
83, 100125 Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup>School of Mechanical Engineering, Yonsei University, Seoul, 03722, Republic of Korea

<sup>3</sup>Tashkent Pharmaceutical Institute, Aybek st. 45, 100015 Tashkent, Uzbekistan

e-mail: [msuyundikov1@gmail.com](mailto:msuyundikov1@gmail.com)

**Efficacy:** Since the beginning of pharmaceutical research, drug delivery methods have been an integral part of it, and even today, these studies continue with modern methods [1]. The unique features of nanoparticles have garnered significant attention from scientists, positioning them as a promising delivery mechanism. Consequently, scientific study in the field of nanotechnology is progressing at a rapid pace. [2]. Because nanoparticles can bypass biological barriers and kill cancer cells with minimal damage to healthy cells, they are more effective and less harmful [3, 4]. Cancer remains one of the leading causes of death worldwide, and chemotherapy is a popular treatment strategy [5]. The delivery of chemotherapeutic drugs through nanoparticles is expected to be one of the successful treatments for cancer in the future [6].

**Purpose of the study:** Chemotherapeutic agents are usually insoluble in water, and their therapeutic effect is impaired due to short circulation time and systemic toxicity [7]. Having studied such problems and shortcomings, the goal of the research is to chemically synthesize the hydrophilic part of the system that delivers a new drug that is less toxic and has a selective effect on therapeutic drugs.

**Material and method:** To carry out the synthesis reaction of polyethylene glycol and succinic anhydride, polyethylene glycol (PEG<sub>2000</sub>) and succinic anhydride (SA) (mol ratio 1:3) were dissolved in 10 ml of dichloromethane. The mixture was stirred at room temperature for 30 min, and the 4-dimethylaminopyridine (DMAP) in DCM solution was added dropwise. The reaction was carried out under nitrogen gas at room temperature for 16 h. After 16 h, the reaction was stopped, cooled on ice, and diluted with dichloromethane. 10 mL of H<sub>2</sub>O was added to the diluted cold solution and extracted. The organic phase was washed 3 times with D.I. water and the organic phase was further concentrated in a Rotary evaporator (Model: RE-2000E) until a precipitate formed. The concentrated reaction product was precipitated with ether and dissolved in 50 mL of H<sub>2</sub>O after complete evaporation of the solvent. When the solution was freeze-dried, the reaction product was a white powdery PEG<sub>2000</sub> conjugate. The synthesized reaction product was analyzed using Infrared (IR) and Proton Nuclear Magnetic Resonance (<sup>1</sup>H NMR) spectroscopic methods (Fig. 1).

**Result and conclusion:** The IR spectrum of the product showed a peak at 3471 cm<sup>-1</sup> attributed to the vibration of a carboxyl group (-OH), 2883.5 cm<sup>-1</sup> vibration of methylene (-CH), 1732 cm<sup>-1</sup> vibration of ester bond (COO) (Figure 1A). According to the results of the analysis, we can see that the reaction product containing the activated carboxyl group was obtained from the esterification reaction between PEG<sub>2000</sub> and SA.

When PEG<sub>2000</sub> was investigated by using the <sup>1</sup>H NMR spectroscopic method, the signals of PEG methylene protons at 3.66 ppm were relevant, and two methylene groups of succinic anhydride (-H<sub>2</sub>C=O) appeared as proton signals at 2.65 ppm. Proton signals changed to 4.26 ppm

indicating that succinic anhydride and polyethylene glycol are connected via primary ether bonds (Figure 1B).

The synthesis of the hydrophilic part of the nanoparticle for drug delivery showed from the results of IR and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopic methods that PEG and SA conjugate were successfully made and the hydrophilic part of the nanoparticle was obtained.

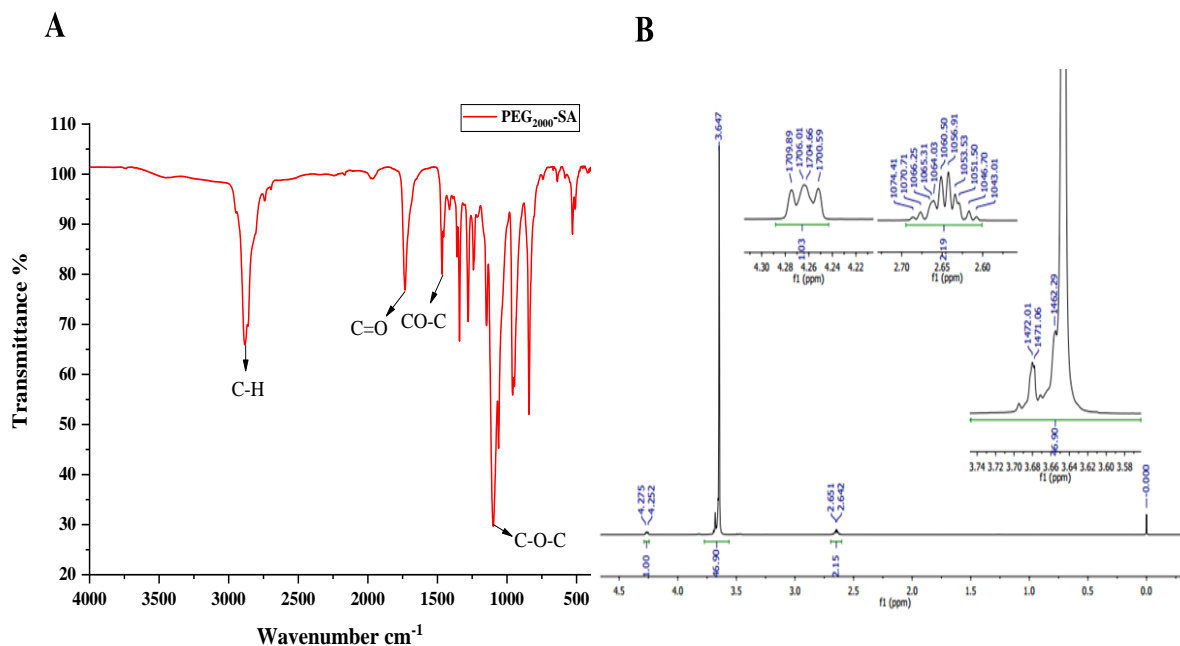


Figure 1: IR (A) and  $^1\text{H}$  NMR (B) spectra of the PEG<sub>2000</sub> conjugate

#### References

- [1] Hari SK et al. Polymeric micelles and cancer therapy: an ingenious multimodal tumor-targeted drug delivery system // Drug Deliv. Transl. Res. 2022 131. Springer, 2022. Vol. 13, No. 1. P. 135–163.
- [2] Ghosh B., Biswas S. Polymeric micelles in cancer therapy: State-of-the-art // J. Control. Release. Elsevier BV, 2021. Vol. 332, No. February. P. 127–147.
- [3] Couvreur, P. Nanoparticles in drug delivery: Past, present and future // Adv. Drug Deliv. Rev. Elsevier BV, 2013. Vol. 65, No. 1. P. 21–23.
- [4] Mitchell MJ et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery // Nat. Rev. Drug Discov. 2020 202. Nature Publishing Group, 2020. Vol. 20, No. 2. P. 101–124.
- [5] Aly HAA Cancer therapy and Immunization // J. Immunol. Methods. Elsevier BV, 2012. Vol. 382, Nos. 1–2. P. 1–23.
- [6] Safari J., Zarnegar Z. Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design: A review // J. Saudi Chem. Soc. King Saud University, 2014. Vol. 18, No. 2. P. 85–99.
- [7] Hari SK et al. Polymeric micelles and cancer therapy: an ingenious multimodal tumor-targeted drug delivery system // Drug Deliv. Transl. Res. 2022 131. Springer, 2022. Vol. 13, No. 1, P. 135–163.

**STEVIA REBAUDIANA O'SIMLIGI XOMASHYOSI DITERPEN  
GLIKOZIDLAR TARKIBINI O'RGANISH**

**Saidova G.E., Botirov R.A., Mutalova D.K., Sadikov A.Z., Sagdullayev Sh.Sh.**

*O'zR FA akad. S.Yu. Yunusov nomidagi O'simlik moddalari kimyosi instituti Toshkent sh., e-mail: gavhar.saidova.87@mail.ru*

Hozirgi paytda oziq-ovqat mahsulotlarning xilma-xilligi ortishi natijasida insonlar ovqatlanish turi tubdan o'zgardi. Ko'plab mamlakatlarda yuqori kaloriyalı mahsulotlarni past kaloriyalı mahsulotlarga almashtirish tendensiyasi kuzatilmoqda. Asosiy maqsad yuqori kaloriyalı shakarni past kaloriyalı sintetik yoki o'simlik xomashyosidan olingan shirinlashtiruvchi qo'shimchalarga almashtirishdan iborat yo'nalishlarga qaratiladi [1]. Shirin ta'mga ega vositalarga bo'lgan ehtiyojning ortishi o'zida shirin ta'm beruvchi moddalar saqllovchi o'simliklardan olinadigan shirin ta'mli moddalarga nisbatan talabni ortishiga olib kelmoqda. Respublika miqyosida yetishtirilayotgan hozirgi vaqtgacha steviya (*Stevia rebaudiana*) o'simligini kimyoviy tarkibini maqsadli aniqlash va taxir ta'msiz quruq ekstraktini olish texnologiyalarini yaratish bo'yicha ilmiy - amaliy ishlar keng olib borilmoqda.

Steviya - bu *Asteraceae* (*Compositae*) oilasiga mansub ko'p yillik o'simliklarni bir turi bo'lib, Janubiy va Markaziy Amerikada o'sadigan 260 ga yaqin o'simliklarni o'z ichiga oladi. Ammo faqat *Stevia rebaudiana* shirin glikozidlarning to'planishi tufayli tabiiy shirinlikka ega (Kinghom, 2002). Shu sababli hozirgi vaqtda respublikamizda *Stevia rebaudiana* – steviya o'simligini madaniylashtirish va yirik plantatsiyalarini tashkil qilish bo'yicha ilmiy-tadqiqot hamda amaliy ishlar olib borilmoqda.

Adabiyotlardan ma'lumki, steviya o'simligi tarkibida turli xil diterpen glikozidlar aralashmasi mavjud bo'lib, ular bitta asosga ega - steviol va uning tarkibida C-13 va C-19 holatlarda uglevod qoldiqlari tutganligi bilan farqlanadi [2].

Steviozid, Rebaudiozid A, V, S, D, dulkozid A, rubuzozid va steviolbiozid ajratilib, aniqlangan. Ularning bargining asosiy tarkibiy qism steviozid (5-10%), Rebaudiozid A (2-4%), Rebaudiozid S (1-2%) va dulkozid A (0,4-0,7%) [3].

Steviya o'simligini sifat va taxir ta'msiz steviya quruq ekstraktini asosiy tarkibini tashkil qiluvchi diterpen glikozidlar miqdorini aniqlash hamda ilmiy-tadqiqot ishlari uchun sifatli xomashyo tanlash uchun Respublikamizning turli hududlaridan terib kelingan xomashyo namunalari tahlil qilindi.

Respublikamizning turli hududlaridan terib kelingan *Stevia rebaudiana* o'simligi tarkibidagi Steviozid va Rebaudiozid A ning miqdoriy tahlili

№ namuna	Steviozid miqdori,%	Rebaudiozid A miqdori,%
Surxondaryo viloyati	11,8	6,53
Farg'ona viloyati	10,3	5,76
Toshkent viloyati	9,6	5,35

Tahlil natijalariga ko'ra, Respublikamizning Surxondaryo viloyatidan terib kelingan o'simlik xomashyosi tarkibida asosiy shirin ta'm beruvchi moddalar Steviozid va Rebaudiozid A

moddalarining miqdori nisbatan yuqori chiqqanligi sababli keyingi ishlarimizga xomashyo sifatida shu xudduddan terib kelingan o'simlik xomashyosi tanlab olindi.

Taxir ta'amsiz tozalangan quruq steviya ekstraktini ishlab chiqarish texnologiyasini yaratish uchun o'simlik xomashyosi har xil ekstragentlar (suv, etil spirti, etil spirti eritmalari) bilan xomashyoni ekstraksiya qilish jarayonlari o'rganib chiqildi.

Suv bilan ekstraksiya qilib olingan ekstrakt glikozidlar xususiyatiga ega bo'lmagan turli moddalardan tozalash uchun turli organik erituvchilar (xloroform, etilasetat) yordamida ekstraksiya qilib tozalandi. Organik erituvchilar yordamida yuvib olingan ekstraktlar tahlil qilindi.

Xloroformli fraksiyani tarkibi tahlil qilinganda, kimyoviy qismi asosan –  $\beta$ -sitosterin, kampesterol, xlorofill, ksantofill va shunga o'xshash erituvchida yaxshi eriydigan tabiiy birikmalar yig'masi bilan bir qatorda aglikon diterpen stevol ham bo'lishi YuQX yordamida birikmalarni tahlil qilinganda ham ushbu birikmaga xos rang paydo bo'ldi.

Steviol (M.m. 318,45;  $C_{20}H_{30}O_3$ ), sistema: xloroform - metanol (95:5)  $R_f$  0,54, suyuqlanish harorat 112-113 °C.

O'simlik xomashyosini suv bilan olingan ekstraktini xloroform bilan ishlov berganimizda asosan yog'simon moddalar, xlorofill – oqsil lipidli kompleks va boshqa ko'plab rang beruvchi moddalardan tozalash mumkinligi aniqlandi.

Ushbu olingan shirinlatgichlarning bir nechta namunalari shakarga nisbatan shirinligi aniqlash uchun degustatsiya qilinganda asosan steviozid saqlovchi shirinlatgich Sweetlife - I shakarga nisbatan 200 barobar shirin ekanligi, asosan rebaudiozid glikozidlarini saqlovchi Sweetlife - II shirinlatgichi shakarga nisbatan 250-300 barobar shirin ekanligi aniqlandi.

#### Adabiyotlar

[1] Kinghorn, A.D. Current status of stevioside as a sweetening agent for human use / A.D. Kinghorn, D.D. Soejarto // In: Economic and medicinal plant research. - H. Wagner, H. Hikino, N.R. Farnsworth (eds). - London: Academic Press, 1985. - V. 1. - P. 1-52.

[2] Hafizuddin, W.M. A quantitative analysis of stevioside from *Stevia rebaudiana* using anthrone reaction / W.M. Hafizuddin, W. Yussof, M. Roji Sarmidi // Proceedings of International Conference on advancement in science and technology. - 2003. - Kuala Lumpur, Malaysia: IIUM. -P. 94-98.

[3] Crammer, B. Progress in the chemistry and properties of the rebaudiosides / B. Crammer, R. Ikan // In: Developments in sweeteners-3. - Grenby, T.H. (ed.). - London: Elsevier, Applied Science. 1987.-P. 45-64.

## BIS (QUOLIN-8-OLATO) DINITRATO- DIAKVA NICKEL(II) KOMPLEKSI SINTEZI VA XIRSHFELD SIRTI TAHLILI

<sup>1</sup>Nazarov Y. E., <sup>2</sup>Turayev X. X., <sup>3</sup>Ashurov J.M.

<sup>1,2</sup>Termiz davlat universiteti, Barkamol avlod ko'chasi, Termiz. O'zbekiston.

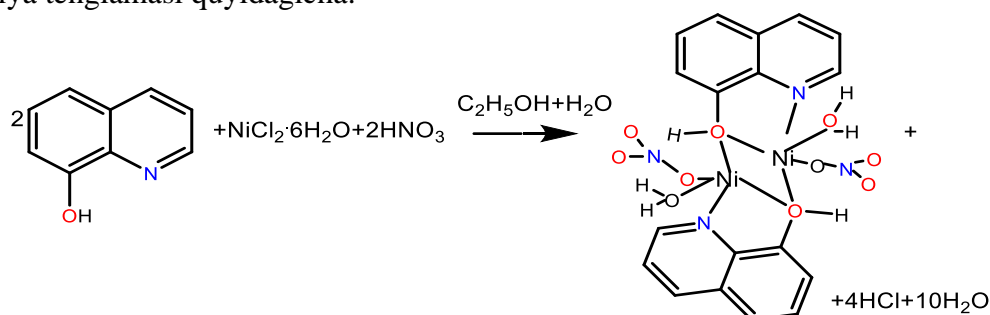
<sup>3</sup>O'zRFA O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti, Toshkent., O'zbekiston.

E-mail: nazarovy714@gmail.com

Bugungi kunda ekologik vaziyat va iqlim o'zgarishi tufayli qishloq xo'jaligi o'simliklarining hosildorligi asta sekin kamayib borayotgan bir paytda, tegishli komplekslarni biologik maqsadlarda foydalanishga e'tiborning oshganligi: ularning metallar bilan komplekslarini antimikrob, fungisid, qishloq xo'jaligida gerbisidlar, biostimulyator sifatida amaliyotga tadbiq etish juda muhimdir. Bugungi kunda tadqiqot guruhimiz tomonidan shunday xususiyatlarga ega bo'lgan 8-oksixinolin(8-HQ)ning yangi kompleks birikmalarini sintez qilishning tizimli ishlari olib borilmoqda. 8-HQ dorivor kimyoda "muhim birikma" hisoblanadi [1]. Muhim birikmalar turli maqsadlarda muvaffaqiyatli qo'llanildi va yangi bioaktiv molekulalarni kashf qilish uchun foydalaniladi[2].

Ushbu tadqiqod ishimizda Ni(II) ning 8-HQ va nitrat kislota ishtirokida aralash ligandli kompleks birikma sintezi va uning monokristalining molekulalararo ta'sirlarini o'rganish maqsadida Xirshfeld sirti tahlili o'tkazildi.

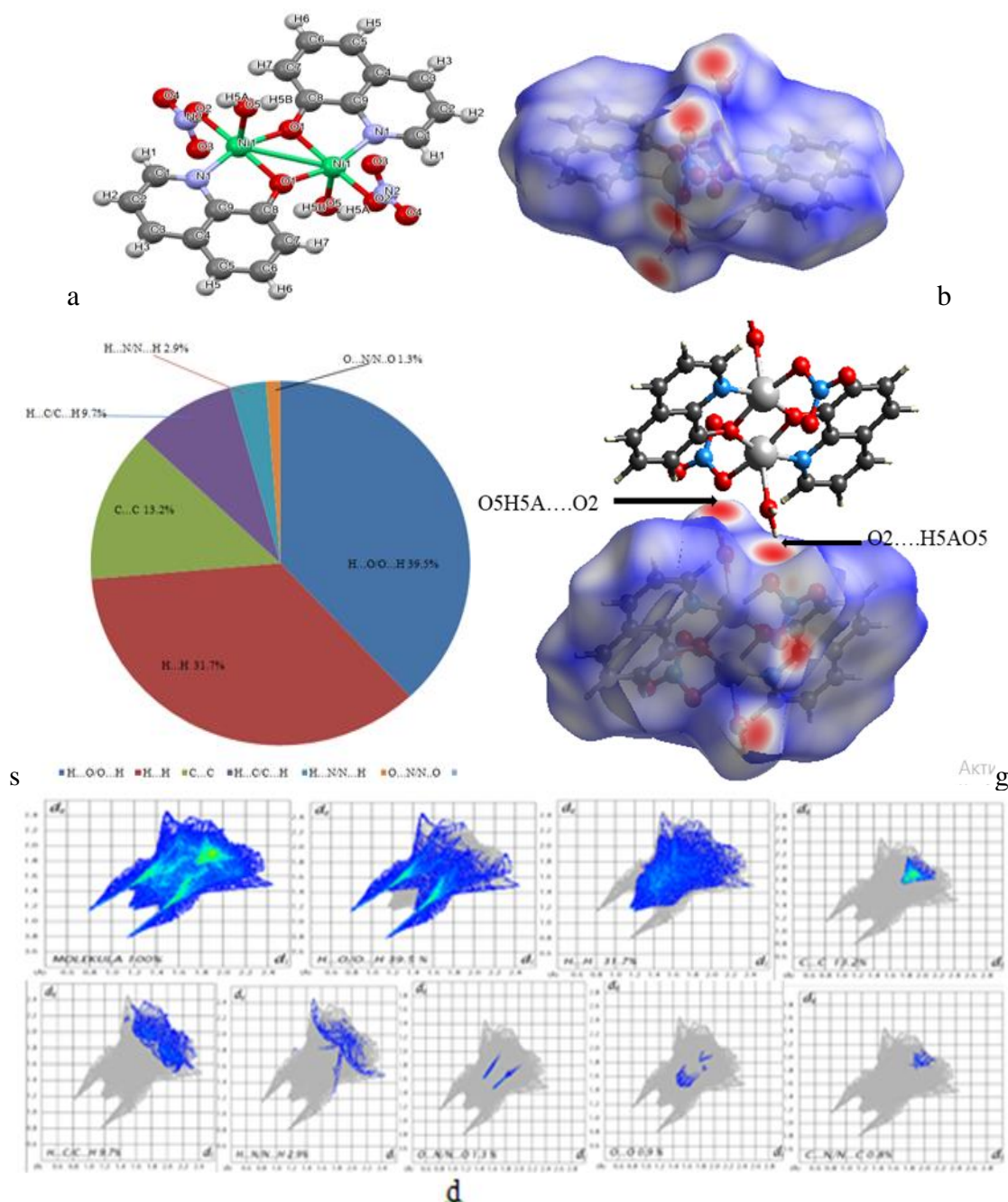
**Kompleks birikma sintezi.** Nikel (II) xlorid kristallogidratidan ( $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) 0.237 gr (1 mmol), va 0.145 gr (1mmol) 8-oksixinolinni tegishlicha suv va etil spirtida eritib, 1:1 nisbatdagi eritmaları tayyorlandi. Eritma aralshtirildi. Hosil bo'lgan cho'kma suyultirilgan nitrat kislotaning 2 tomchisi yordamida eritildi. So'ngra magnitli aralashtirgich yordamida 60 °C da 30 minut davomida intensiv aralashtirildi. Eritma xona haroratida qoldirildi. Natijada 10 kundan so'ng idish tubida jigar rangli kompleks birikma kristali o'sganligi kuzatildi. RTT analizi uchun yaroqli monokristallar ajratilib, tekshirilganda  $[\text{Ni}_2(8\text{-HQ})_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  tarkibli ekanligi aniqlandi. Unumi 66 %  $[\text{Ni}_2(8\text{-HQ})_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$   $\text{Ni}_2\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_{10}$  ( $M_r=566.144\text{g/mol}$ ) C H N tahlili nazariy jihatdan: C 38.15, H 3.20, N 9.89 % ni ko'rsatdi: ma'lum bo'ldiki C 38.11, H 3.1, N 9.86 %. Reaksiya tenglamasi quyidagicha.



1-rasm  $[\text{Ni}_2(8\text{-HQ})_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  kompleksi sintezi reaksiyasi.

**Olingan natijalar tahlili.** 8-oksixinolinning nikel (II)xlorid kristallogidrati ishtirokida sintez qilingan  $[\text{Ni}_2(8\text{-HQ})_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$  kompleksi monokristalining molekulyar tuzilishi (a) rentgen nurlari difraksion tahlili bilan aniqlandi. Molekulalararo o'zaro ta'sirlar (b) xarakterini tavsiflash uchun Xirshfeld sirtini Crystal Explorer17.5 [3] dasturi yordamida tahlil qilindi (2-rasm).





2-*rasm*:  $[Ni_2(8-HQ)_2(NO_3)_2(H_2O)_2]$  kompleksi monokristalining molekulyar tuzulishi(a), Xirshfeld sirtlari (b), Xirshfeld barmaq izi diagrammasi (c), (d) molekulararo kuchli vodorod bog'lanishlar, 2D Xirshfeld barmaq izi grafigi(d).

2- «b» rasmda  $[Ni_2(8-HQ)_2(NO_3)_2(H_2O)_2]$  kompleksi monokristalining Xirshfeld sirtlari tasvirlangan, qizil rang eng yaqin ta'sirlashuvlarni va ko'k rang eng uzoq ta'sirlashuvlarni ifodalaydi. «c» rasmda Xirshfeld barmaq izi diagrammasi keltirilgan. «d» rasmda molekulararo kuchli vodorod bog'lanishlar. Molekulararo vodorod bog'lanishning asosiy qismi O2...H5AO5 hamda O5H5...O2 orasidagi bog'lar hissasiga to'g'ri keladi. «d» rasmda kristall qadoqlashning shakllanishiga individual o'zaro tasirlarning hissasini ko'rsatuvchi  $d_e$  va  $d_i$  funksiyalari yordamida olingan ikki o'lchamli barmaq izining grafiglari keltirilgan. Shunday qilib Xirshfeld sirtini tahlil qilish H...O/O...H (39.5%), H...H (31.7%), C...C (13.2%), H...C/C...H (9.7%), H...N/N...H

(2.9%), O...N/N.. O (1.3%), O...O (0.9%), C...N/N...C (0.8%) ta'sirlashuvlar kristall qadoqlashning shakillanishiga asosiy hissa qo'shadi. Demak Xirshfeld sirt tahlilidan ko'rinib turibdiki o'zaro tasirlarning asosiy qismini H...O/O...H (39.5%) va H...H (31.7%) tashkil qiladi.

Adabiyotlar

[1] S. Srisung, T. Suksrichavalit, S. Prachayasittikul, S. Ruchirawat, V. Prachayasittikul, Antimicrobial activity of 8-hydroxyquinoline and transition metal complexes, *Int.J. Pharmacol.* 9(2) (2013) 170 -175

[2] Xu H. et al. 8-Hydroxyquinoline: A privileged structure with a broad-ranging pharmacological potential // *MedChemComm.* – 2015. – T. 6. – №. 1. – C. 61-74

[3] Turner, M. J., McKinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Spackman, P. R., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. 2017, *Turner CrystalExplorer17*. University of Western Australia. <http://Hirshfeldsurface.net>.

## CRYSTAL SYNTHESIS OF THE 8-OXYQUINOLINE COMPLEX IN THE PRESENCE OF Fe (II) AND HYDROCHLORIC ACID AND HIRSCHFELD SURFACE ANALYSIS

<sup>1</sup>Nazarov Y.E., <sup>1</sup>Turaev Kh.Kh., <sup>2</sup>Ashurov J.M.

<sup>1</sup>Termez State University, Republic of Uzbekistan, Termez

<sup>2</sup>Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent

8-hydroxyquinoline (8-HQ), a heterocyclic compound with the composition C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO(8-HQ), is one of the plant alkaloids belonging to the Asteraceae and Euphorbiaceae families [1]. In medicine, oxyquinoline is used as an antimicrobial agent. The antimicrobial action leads to disruption of the enzymatic systems of microorganisms; this property depends on the formation of complex compounds with metal ions. 8-hydroxyquinoline is also used as a group reagent with low selectivity in chemical analysis, as it forms internal complex compounds (chelates) with more than 40 metal ions, which are sparingly soluble in water. Several metal complexes with its three-dimensional metals have been synthesized and analyzed [2]. In this research work, the synthesis of (8-HQ)<sub>2</sub>[FeCl<sub>4</sub>]Cl of the 8-HQ complex and the effect of the Hirschfeld surface was analyzed.

**Experimental part.** FeSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O 0.121 g (0.5 mmol) and 0.145 g (1 mmol) of 8-hydroxyquinoline were dissolved in water and ethanol from iron(II) sulfate crystal hydrate and solutions were prepared in a ratio of 1:2. 2 drops of MEA solution were added to the heated solution, the resulting precipitate was dissolved with hydrochloric acid and brought to a state of a transparent solution, after which it was intensively stirred at 60 °C for 30 minutes using a magnetic stirrer. The solution was left at room temperature. As a result, after 10 days, it was observed that yellow crystals of the complex compound had grown at the bottom of the container. Crystals suitable for RTT analysis were separated and examined and found to contain (8-HQ)<sub>2</sub>[FeCl<sub>4</sub>]Cl. Yield 66 % (8-HQ)<sub>2</sub>[FeCl<sub>4</sub>]Cl, FeC<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> (Mr=525.43g/mol) C H N analysis theoretically showed: C 41.11, H 2.30, N 6.09 %: it was found that C 41.08, H 2.28, N 6.05 % The reaction equation is as follows:

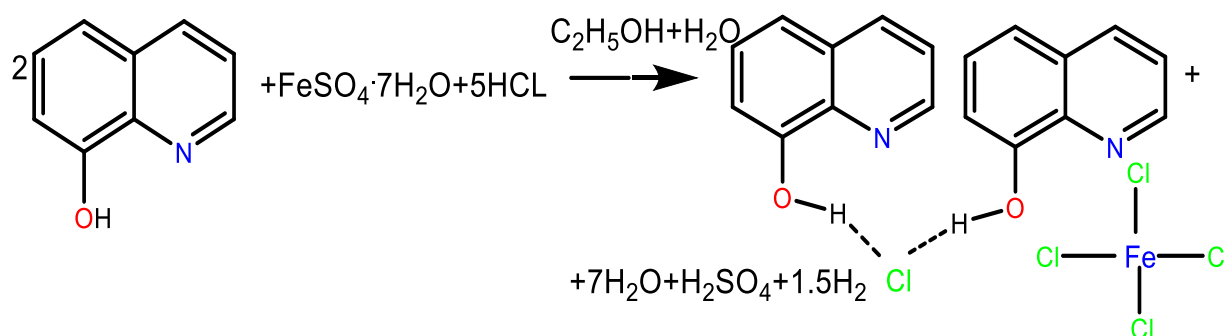


Fig. 1. Complexation reaction of (8-HQ)<sub>2</sub>[FeCl<sub>4</sub>]Cl.

The molecular structure of a crystal of the (8-HQ)<sub>2</sub>[FeCl<sub>4</sub>]Cl complex synthesized in the presence of 8-hydroxyquinoline iron(II) sulfate crystal hydrate was determined by X-ray diffraction analysis (a). To characterize the nature of molecular interactions (b), the Hirshfeld surface was analyzed using the Crystal Explorer 17.5 software [3] (Fig.2)

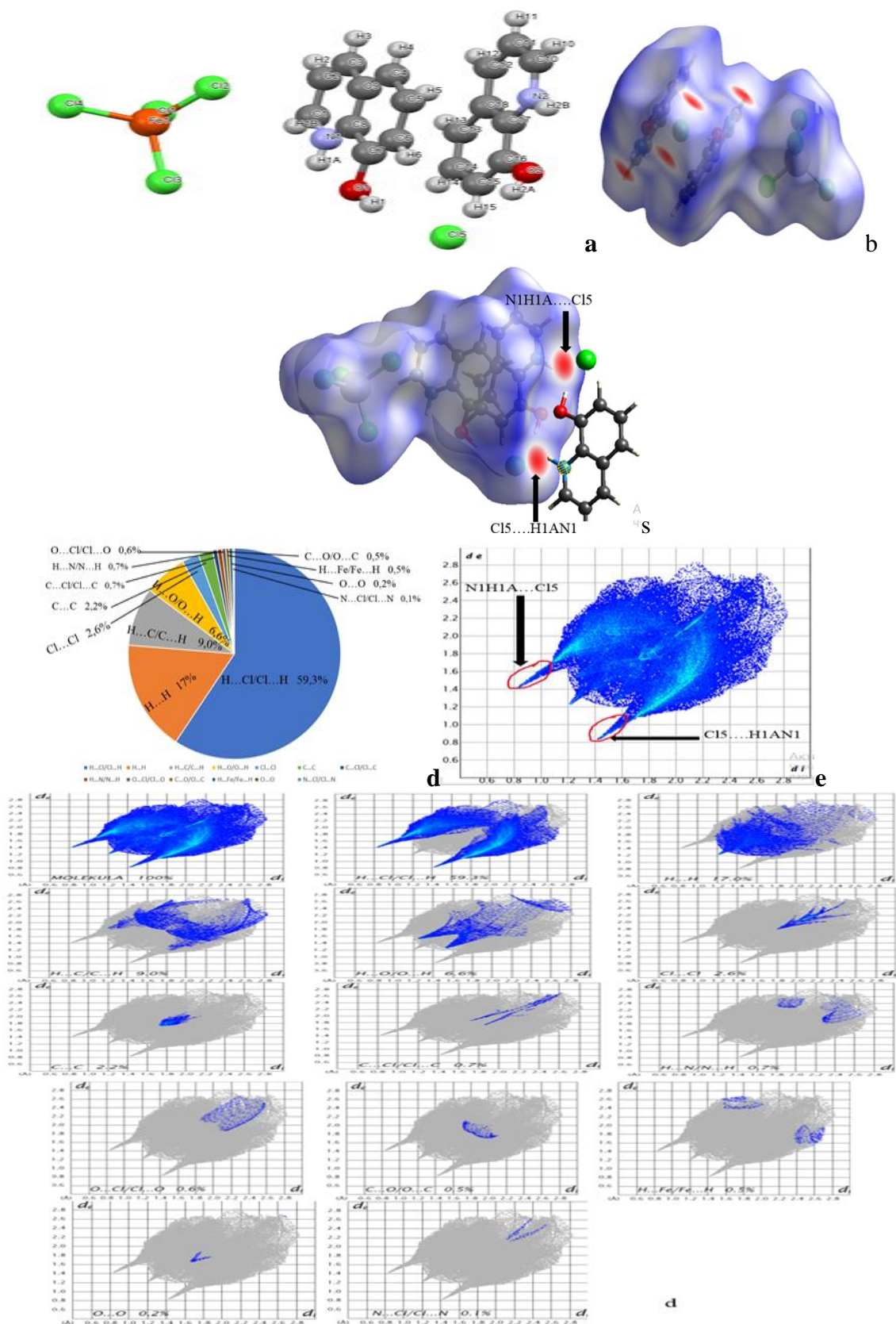


Fig 2: Single crystal molecular structure of (8-HQ)<sub>2</sub>[FeCl<sub>4</sub>]Cl complex (a), Hirshfeld surfaces (b), Strong intermolecular hydrogen bonds (s) on Hirschfeld surfaces, Hirschfeld fingerprint

*diagram (d), 2D Hirschfeld fingerprint plot of strong hydrogen bond peaks (e), 2D Hirshfeld fingerprint (d).*

A two-dimensional fingerprint diagram makes it possible to identify areas that are of particular importance for various intermolecular interactions [6]. In the fingerprint diagram for the title compound shown in FIG. 2, H...Cl/Cl...H (59.3%), H...H accounts for 17.0% of the interactions. In addition, H...C/C...H (9.0%), H...O/O...H (6.6%), Cl...Cl (2.6%) , C...C (2.2%), C...Cl/Cl...C (0.7%), H...N/N...H (0.7%), O...Cl/Cl...O (0.6%) . % - C...O/O...C (0.5%), H...Fe/Fe...H (0.3%), O...O (0.2%), N...Cl / Cl...N (0.1%) corresponds to their contribution in a very small %. The main part of intermolecular hydrogen bonds is contributed by bonds between N1H1A...Cl5 and Cl5...H1AN1. The total surface area (426.21 Å<sup>2</sup>) and volume (539.85 Å<sup>3</sup>) of the complex compound were determined.

**Summary.** In this work, we synthesized a crystal of the complex compound (8-HQ)<sub>2</sub>[FeCl<sub>4</sub>]Cl in the presence of iron(II) sulfate, 8-HQ, and HCl, and performed a surface analysis by the Hirschfeld method to describe the nature of molecular interactions. in a complex connection. The main part of the interactions were H...Cl/Cl...H (59.3%), H...H 17.0%.

#### References

- [1] Prachayasittikul V. et al. 8-Hydroxyquinolines: a review of their metal chelating properties and medicinal applications //Drug design, development and therapy. – 2013. – C. 1157-1178.
- [2] Chaouachi S. et al. Experimental (FTIR, Raman, UV–visible and PL) and theoretical (DFT and TDDFT) studies on bis (8–hydroxyquinolinium) tetrachlorocobaltate (II) compound //Journal of Molecular Structure. – 2016. – T. 1125. – C. 149-161
- [3] Ibragimov A. B. et al. Synthesis, structure, Hirshfeld surface analysis of the new copper complex of 3, 5-dinitrobenzoic acid and docking study of its metal complexes bioactivity //Journal of Molecular Structure. – 2023. – C. 136105. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136105>



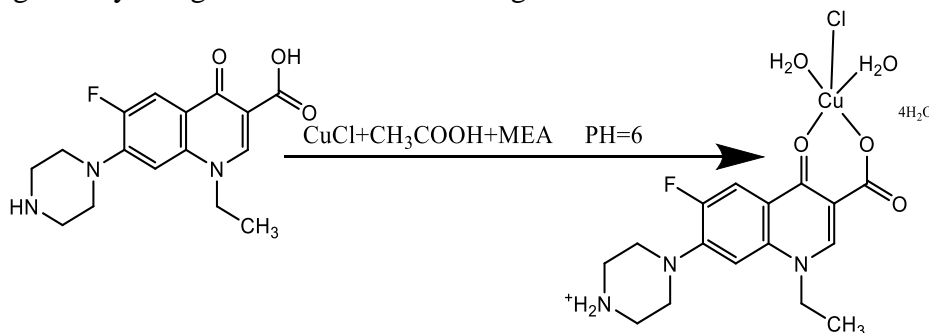
## NORFLOKSASINING Cu (I) XLORID BILAN HOSIL QILGAN YANGI KOMPLEKSINING SINTEZI VA TUZILISHI

Rasulov A.A., Yeshimbetov A.G., Ashurov J.M., Ibragimov B.T.

*O'zR FA O.S.Sodiqov nomidagi, Bioorganik kimyo instituti*  
E-mail: [rabdusamad51@gmail.com](mailto:rabdusamad51@gmail.com).

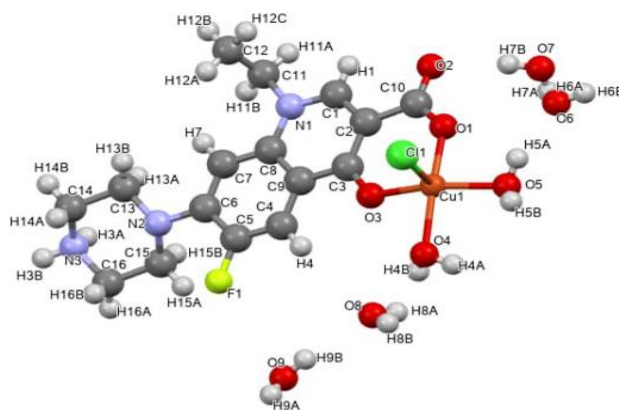
So'ngi yillarda atrof muhitning turli chiqindilar bilan ifloslanishi oqibatida virus, bakteriya va zamburug'larning yashashi hamda ko'payishi uchun qulay sharoitlar yaratilmoqda. Oqibatda kasallik turlari ko'payib bormoqda. Bu holat kimyo va farmatsevtika sohasidagi olimlarga yangi va samarali dori vositalarini yaratish, ularning konsentratsiya miqdorini kamaytirish hamda ta'sir doirasini oshirish vazifalarini yuklamoqda. Adabiyotlardan ma'lumki biologik faol moddalarning antibakteriallik xossalari uning o'ziga (erkin ligandga) nisbatan biofaol metallar bilan hosil qilgan kompleks birikmalarida faol bo'lishi o'rganilgan [1]. Tibbiyot amaliyotida dori vositasi sifatida foydalanilib kelayotgan biologik faol birikma hisoblangan Norfloksatsin (HL) ftorxinolinlar guruhi II avlodining antibakterial agenti bo'lib, nalidiksik kislotaning sintetik piridonkarbosiklik analogidir [2]. HL molekulasining 6-o'rinda ftor atomi (gram-manfiy mikroorganizmlarga ta'sirini oshiradi) va 7-o'rinda piperazin guruhlar (Pseudomonasga qarshi faollikni ta'minlaydi) bo'lishi uning antibakteriallik xossalari kuchaytiradi [3]. HL bakterial DNK girazasi (bakterial DNK ning replikatsiyasi, transkripsiyasi va ta'mirlanishi uchun zarur bo'lgan ferment) ni inhibe qiladi, DNK va oqsillar sintezini buzadi, bu esa bakteriyalarning nobud bo'lishiga olib keladi [4]. Ammo HL suvda kam eriganligi sababli ta'sir doirasini oshirish uchun dori vositalaridagi miqdori oshirilgan. Mazkur ishda HL ning biologik faol metallar bilan suvda eriydigan yangi metallokompleksining sintez sharoiti, rentgen tuzilish tahlili (RTT) asosida olingan molekulyar tuzilishi keltirilgan.

HL ning suvda kam erishini inobatga olib reaksiya kuchsiz kislotali muhitda olib borildi. 50 ml suvga 5 ml muz sirka kislota aralashtirib pH=6 bo'lgan eritma tayyorlandi. Shu eritmada ligand HL eritilib tiniq eritma olindi. Tuz CuCl·H<sub>2</sub>O distillangan suvda eritib ko'rilganda loyqa eritma hosil bo'ldi, chunki CuCl suvda oz eriydi. Shu loyqa eritma filtrlanib tiniq eritma olindi. Eritmalar 1:1 mol (HL:CuCl·H<sub>2</sub>O) nisbatda olinib 40-45 °C da 20-25 min davomida mihanik aralashtirgichda qizdirilib aralashtirilgan holatda tiniq bo'lmagan eritma olindi. Hosil bo'lgan eritmaga monoetanolin (MEA) dan 0.1 ml olib tomchilatib aralashtirildi va tiniq eritma olindi. Hosil bo'lgan tiniq eritma 50 °C haroratda bug'latish uchun qoldirildi. Taxminan 3-4 kundan so'ng och yashil rangli ignasimon kristallar hosil bo'ldi. Hosil bo'lgan kristallar orasidan RTT da tekshirishga yaroqli o'lchamlari 0.1-0.5 mm bo'lgan kristall tanlab olinib tekshirilganda [CuHL(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>Cl](H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub> tarkibli kompleks birikma ekanligi aniqlandi. Sintez qilingan kompleksning reaksiya tenglamasi 1-rasmda keltirilgan.



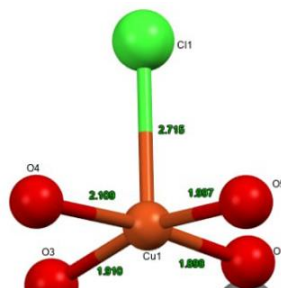
1-rasm. [CuHL(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>Cl](H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub> tarkibli kompleksning sintez reaksiyasi.





2-*rasm. HL ning Cu (I) xlorid bilan hosil qilgan  $[CuHL(H_2O)_2Cl](H_2O)_4$  tarkibli kompleksning molekulyar tuzilishi.*

2-rasmda HL ning Cu (I) xlorid bilan hosil qilgan  $[CuHL(H_2O)_2Cl](H_2O)_4$  tarkibli kompleksining molekulyar tuzilishi berilgan. 2-rasmda ko'rinib turibdiki, markaziy atom Cu bilan HL molekulasi bidentat holatda svettir ion ko'rinishida bog'langan, shu bilan birga markaziy atom monodentat holatda xlorid anioni va ikkita suv molekullari koordinatsiyalangan. Tashqi sferada oltita suv molekullari neytral molekula atrofida vodorod bog'lar orqali bog'lanib turibdi.



3-*rasm. HL ning Cu (I) xlorid bilan hosil qilgan  $[CuHL(H_2O)_2Cl](H_2O)_4$  tarkibli kompleksida kuzatilgan Yan-teller effekti.*

Markaziy atom 4 ta kislorod atomlari va 1 ta xlorid anioni bilan tetraganal piramida ko'rinishida bog'langan. Piramidaning asoslarida ozroq egilish, cho'qqida esa biroz cho'zilish bo'lgan ya'ni Yan-teller effekti kuzatilgan. 3-rasm

Xulosa qilib aytadigan bo'lsak biror kompleks hosil bo'lishida energitik jihatdan qulay bo'lgan molekula shakllanadi. Qolgan molekulalar shu kompleksning shakllanishi uchun qulay sharoit yaratib beradi. Kristalda qatnashmagan moddalarni reaksiyada ishlatmasak shu tarkibli kompleks hosil bo'lmayligi mumkin.

#### Adabiyotlar

- [1] Drevensek P., Kosmrlj J., Giester G., I. X-Ray crystallographic, NMR and antimicrobial activity studies of magnesium complexes of fluoroquinolones—racemic ofloxacin and its S-form, levofloxacin // J. Inorg. Biochem. —2006. —V.100. —P. 1755-1763.
- [2] Jamil Al-Mustafa Magnesium, Calcium and Barium Perchlorate Complexes of Ciprofloxacin and Norfloxacin Chemistry Department, Jordan University of Science and Technology, P.O. Box 3030 Irbid, Jordan// Acta Chim. Slov. 2002, 49, 457–466.
- [3] Katsarou M.E., Efthimiadou E.K., Psomas G., Karaliota A., Vourloumis D. Novel Copper (II) Complex of N-Propyl-norfloxacin and 1,10-Phenanthroline with Enhanced Antileukemic and DNA Nuclease Activities // J. Med. Chem.—2008. —V.51. —P. 470-478.
- [4] Martins, D. A., Gouvea, L. R., (2016). Norfloxacin and N-Donor Mixed-Ligand Copper (II) Complexes: Synthesis, Albumin Interaction, and Anti-Trypanosoma cruzi Activity. Bioinorganic Chemistry and Applications, 2016, 1–11. doi:10.1155/2016/5027404.

## ISOLATION OF CURCUMIN AND HYPERICIN EXTRACTS FROM CURCUMA LONGA AND HYPERICUM PERFORATUM L PLANTS

<sup>1</sup>Qilichev Z.O., <sup>1</sup>Suyundikov M.K., <sup>1</sup>Abdusalamov J.T., <sup>1</sup>Azizov Sh.I., <sup>2</sup>Sharipov M.A.,  
<sup>3</sup>Azizov I.K., <sup>1</sup>Turaev A.S.

<sup>1</sup>Institute of Bioorganic Chemistry, Uzbekistan Academy of Sciences, Mirzo Ulugbek St. 83,  
100125 Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup>School of Mechanical Engineering, Yonsei University, Seoul, 03722, Republic of Korea

<sup>3</sup>SI "The Center for Pharmaceutical Products Safety" under the Ministry of Health of the  
Republic of Uzbekistan, Ozod st., K. Umarov's passage, 16, 100002 Tashkent, Uzbekistan  
e-mail: zufarjonqilichev8@gmail.com

**Efficacy:** Curcuma Longa and Hypericum perforatum L have been used as antiseptic, wound healing [1], and anti-inflammatory [2] agents. In recent years, the curcumin and hypericin found in these plants have been used to prevent cancer and treat human immunodeficiency virus (HIV) infection [3]. The extraction of such bioactive compounds from the composition of plants quickly, efficiently, and inexpensively from raw materials is still widely studied today [4,5].

**Purpose of the study:** Our research aims to extract bioactive compounds such as curcumin and hypericin from the contents of Curcuma Longa and Hypericum perforatum L plants. 'Learning is the purpose of research.

**Materials and Methods:** Extraction was carried out using a soxhlet apparatus consisting of a distillation flask, a rack holder, and a condenser. The Curcuma Longa plant was crushed and packed in filter paper and placed in a rack holder in contact with fresh solvent condensed from the distillation flask. Curcumin extraction occurs in the upper chamber of the desiccator. During extraction, 50 mL of ethanol was used as a solvent for 2 g of Curcuma Longa powder. The extraction process was carried out at 78 °C for 8 hours. The mass of the isolated extract was 2.55 mg/g. The extract containing curcumin, which is considered a biologically active substance, was analyzed using the IR spectroscopic analysis method. (Figure 1).

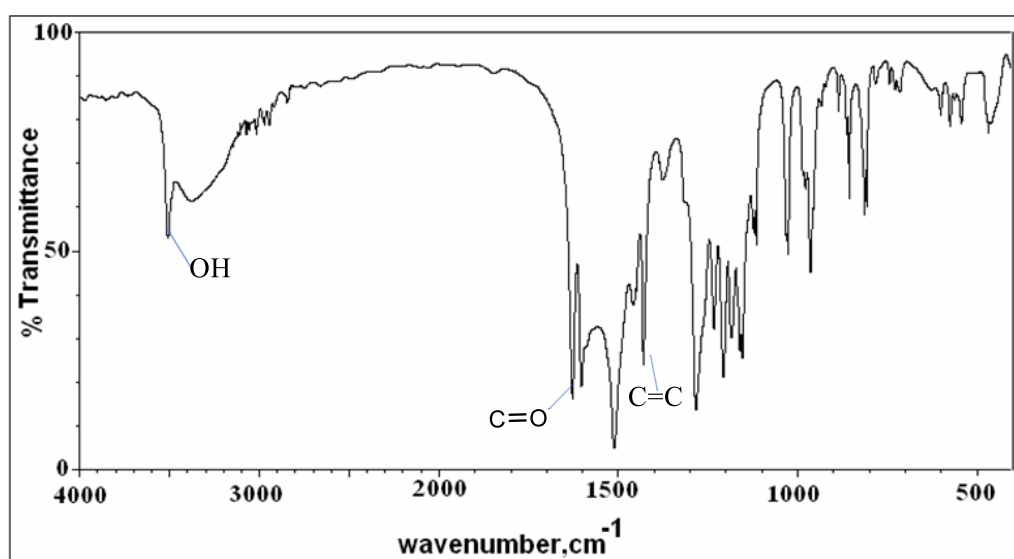


Figure 1. IR spectrum of curcumin extracted from Curcuma Longa plant

According to the results of the obtained IR spectrum, the (OH) groups have a stretching vibration at  $3200\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ , a C=C aromatic stretching vibration at  $1427\text{ cm}^{-1}$ , and a high intensity range of mixed vibrations at  $1512\text{ cm}^{-1}$ , including peaks attributed to carbonyl groups vibrations, thus confirming the successful extraction of flavonoid curcumin.

The extraction of the biologically active compound hypericin from the *Hypericum perforatum* L. plant was performed using a Soxhlet desiccator. A mixture of ethanol-methanol (V/V=50/50) was used as a solvent. For the extraction process, 30 g of dried *Hypericum perforatum* L. plant and 300 ml of solvent were used. The procedure lasted 8 hours. The liquid mass separated from extraction was evaporated in a rotary evaporator and dried in a drying oven at  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 24 hours. The isolated dry mass composition was analyzed using the IR spectroscopic analysis method. (Figure 2).

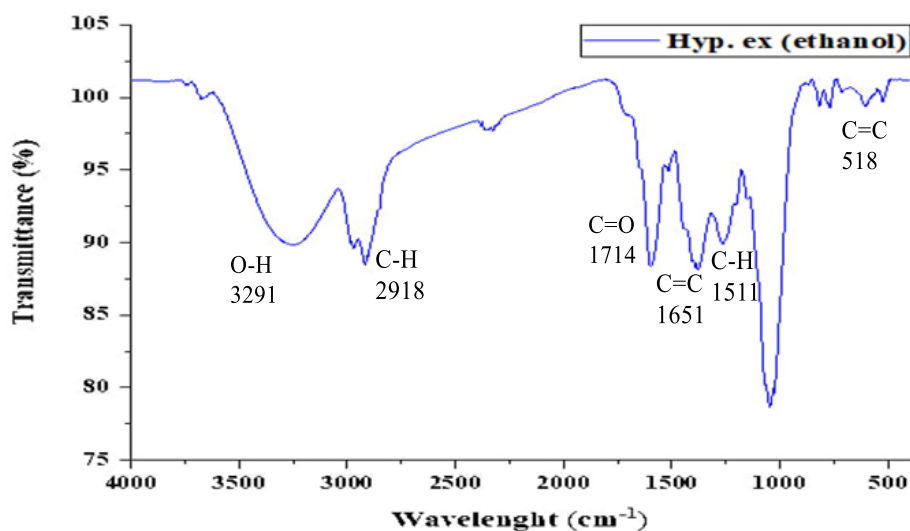


Figure 2. IR spectrum of hypericin isolated from *Hypericum perforatum* L

IR-spectroscopic spectrum showed strong and wide peak at  $3550\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$  corresponding to O–H stretching of alcohol molecules;  $3000\text{--}2840\text{ cm}^{-1}$  medium band corresponding to C–H stretching of alkane; Stretches at  $1714\text{ cm}^{-1}$  are attributed to C=O bonds, and peak at  $1651\text{ cm}^{-1}$  is attributed to C=C bonds. It can be seen that the weak peak appearing at  $1511\text{ cm}^{-1}$  belongs to the C-H bond. The rest of the spectrum corresponds to the fingerprint area.

**Conclusion:** The physicochemical analysis of the extracted product and the comparison of the observed spectra with existing literature, confirmed the presence and successful extraction of curcumin and hypericin, both of which possess biological activity.

## References

- [1] Zieliska et al. "Properties, extraction methods, and delivery systems for curcumin as a natural source of beneficial health effects." *Medicina* 56.7 (2020): 336.
- [2] Mati et al. "Cytotoxic activities of *Hypericum perforatum* L. extracts against 2D and 3D cancer cell models." *Cytotechnology* 73 (2021): 373-389.
- [3] Kim, Jae Kyung et al. "Color improvement by irradiation of *Curcuma aromatica* extract for industrial application." *Radiation Physics and Chemistry* 75.3 (2006): 449-452.
- [4] Shirsath, S. R., et al. "Intensification of extraction of curcumin from *Curcuma amada* using ultrasound-assisted approach: Effect of different operating parameters." *Ultrasonic Sonochemistry* 38 (2017): 437-445.
- [5] Zhang, Jie, et al. "Hypericin: source, determination, separation, and properties." *Separation & Purification Reviews* 51.1 (2022): 1-10.

***GANODERMA LUCIDUM* БАЗИДИАЛ ЗАМБУРУҒИДАН МЕЛАНИН  
АЖРАТИБ ОЛИШ ВА УНИНГ ФИЗИК-КИМЁВИЙ  
ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

Халилова Г.А., Хайтметова С.Б., Мухитдинов Б.И., Маккамбоева С.Р., Тураев А.С.

ЎзР ФА Биоорганик кимё институти 100125, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.,  
Мирзо Улугбек кўч., 83, [gulnoza\\_xalilova@mail.ru](mailto:gulnoza_xalilova@mail.ru)

Базидиомицетлар туркумига кирувчи замбуруғларнинг кенг тарқалган вакили *Ganoderma lucidum* халқ табobatiда узок йиллардан бери ишлатилади ва сўнгги йилларда кўплаб биологик фаол моддалар сақловчи объект сифатида ўрганилмоқда. Замбуруғдан ажратиб олинган биологик фаол моддалар ўсмага қарши, гепатопротектор, гипополидемик, антиоксидант, иммун тизимини оширувчи ва бошқа кўплаб таъсирларга эга.

Замбуруғ таркибида полисахаридлар, тритерпеноидлар, сапонинлар, фенол бирикмалари, оксиллар, ёғлар, ферментлардан ташқари табиий пигмент-меланинлар мавжуд. Меланин-юқори молекуляр оғирликдаги фенол ва индол бирикмалар гуруҳига кирувчи табиий хужайра пигменти бўлиб, организмда тирозиннинг оксидланишидан ҳосил бўлади.

Меланинлар табиий антиоксидант ва фотопротектор ҳисобланади, унинг организмдаги вазифаси ультрабинафша нурланиш таъсирида оксидланиш жараёнида ҳосил бўлган эркин радикаллар ва кислороднинг актив шакллари фаолсизлантиришдан иборат. Меланиннинг бундай хусусияти ультрабинафша нурлари ва ионлантирувчи радиация таъсирида хужайраларнинг хавфли ўсма сифатида кўпайишига ва организмда радионуклеидларнинг тўпланишига тўсқинлик қилади. Меланин хужайра мембраналарининг йўқ қилинишини олдини олади ва хужайранинг энергия сарфини камайтиради. Бу эса меланиннинг эрта қаришга қарши асосий таъсир механизми ҳисобланади.

Ажратиб олиш усули ва оралик метаболитларига қараб, меланиннинг ҳар хил турлари фарқ қилади: алломеланин-кўнғир рангда бўлиб, таркибида азот атомини сақлайди. Эумеланин-таркибида азот ва олтингугурт атомлари бўлмаган, қора ёки жигарранг, феомеланинлар қизғиш рангга эга, улар лаблар, ички аъзолар учун характерли пушти ёки қизил ранг беради ва таркибида олтингугурт сақлайди. Нейромеланин мияда аниқланган бўлиб, унинг организмдаги вазифаси ҳали тўлиқ ўрганилмаган.

Турли хил табиий манбалардан меланинларни ажратиш асосан натрий гидроксид (NaOH) эритмаси ёрдамида уларни экстракция қилиш йўли билан амалга оширилади. Бунда хом ашё ва экстрагент нисбати, экстрагент концентрацияси, экстракция вақти, ҳарорат каби омиллар ажратиб олинган меланиннинг таркибига ва биологик фаоллигига сезиларли даражада таъсир қилади. Гидроксид эритмалари меланинларни ажратиб олиш учун селектив эмас, уларда ишқорда эрувчан полисахаридлар (хитин, глюканлар), қисман оксиллар, фенол бирикмалари ҳам яхши эрийди. Ажратиб олинган меланинларнинг кимёвий тузилиши ва хусусиятларини ўрганиш уларнинг биологик фаолликларини тушуниш имконини беради.

Ушбу тадқиқот ишининг мақсади *Ganoderma lucidum* замбуруғидан меланин ажратиб олиш ва унинг физик-кимёвий хусусиятларини ўрганишдан иборат.

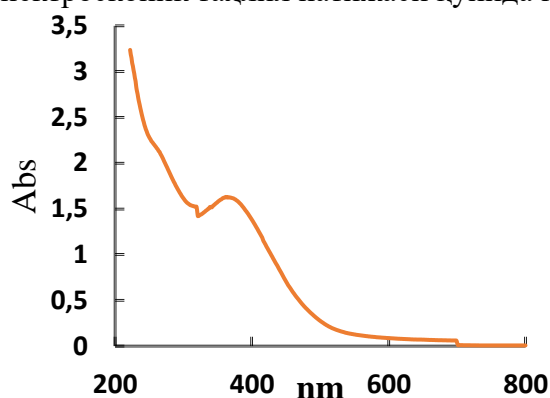
Бунинг учун замбуруғ хом ашёси доимий оғирликкача қуририлиб, майдаланди, қуйи молекуляр моддалардан тозаланди ва 0,1Н NaOH эритмасида 30°C ҳароратда экстракция қилинди. 1Н HCl эритмаси ёрдамида 3 марта чўктириб тозаланди. Филтратдан центрифуга

килиб ажратиб олинди, диализ қилинди ва лиофил қуритгичда қуритилди. Меланин ажратиб олиш унуми  $14,37 \pm 0,05\%$  ни ташкил қилди. Ажратиб олинган меланин тўқ қўнғир рангда бўлиб,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{KMnO}_4$  ва  $\text{FeCl}_3$  эритмалари билан ижобий сифат реакциялар берди, бу уларнинг меланинларга тегишлилигини тасдиқлайди.

Меланинлар полисахаридлар билан комплекс ҳолатда бўлиши мумкин, шунинг учун экстракт таркибидаги полисахаридлар миқдорини аниқлаш учун фенол-сульфат кислота усулидан фойдаланилди. Ажратиб олинган меланин таркибидаги полисахаридлар миқдори  $35,65\%$  ни ташкил қилди, ушбу натижалар экстракт таркибида  $64,35\%$  меланин борлигини ва меланинлар полисахаридлар билан меланин-глюкан комплекси ҳолатида эканлигини билдиради.

Ажратиб олинган меланиннинг элемент таркибини аниқлаш натижалари экстракт таркибида  $6,983\%$  N,  $54,305\%$  C ва  $7,787\%$  H мавжудлигини кўрсатди. Экстракт таркибидаги азот меланиннинг индол гуруҳига хос бўлиб, ушбу меланинни алломеланинлар турига мансублигини билдиради.

Меланиннинг УБ-спектроскопик таҳлил натижаси қуйида келтирилган (1-расм).



1-расм. *Ganoderma lucidum* замбуруғидан ажратиб олинган меланиннинг УБ-спектри.

Таҳлил натижалари 320-360 нм соҳада меланинларга хос интенсив ютилиш мавжудлигини кўрсатди.

Меланиннинг ИҚ-спектри ўрганилганда, меланинларга ва полисахаридларга хос ютилишлар аниқланди.  $2900\text{ см}^{-1}$  соҳада полисахаридларнинг О-Н боғлари ва меланинларнинг N-H боғлари учун характерли ютилишлар,  $1460\text{--}1650\text{ см}^{-1}$  оралиғида меланин ароматик ҳалқасининг C=C боғлари ва карбоксил гуруҳининг C=O боғлари валент тебранишларига мос келувчи ютилиш интенсивликлари кузатилди. Бундан ташқари,  $1545\text{--}1550\text{ см}^{-1}$  ва  $1321\text{ см}^{-1}$  оралиғида N-H боғларининг деформацион тебранишлари ва C-N боғларининг валент тебранишларига хос ютилишлар кузатилиб, ушбу натижалар меланин таркибида индол мавжудлигини кўрсатади.  $1170\text{--}1350\text{ см}^{-1}$  соҳада полисахаридларга ва карбоксил гуруҳининг C-O боғларига мос келувчи ютилиш интенсивликлари аниқланди. Спектрнинг  $1050\text{--}1150\text{ см}^{-1}$  оралиғида полисахаридларнинг глюкопираноза ҳалқасидаги C-O-C боғланишларининг валент тебранишларига мос келувчи ютилишлар кузатилди. Ушбу натижалар ажратиб олинган меланинлар полисахаридлар билан меланин-глюкан комплекси ҳолатида эканлигини кўрсатади.

Тадқиқот натижасида *Ganoderma lucidum* замбуруғидан меланин ажратиб олинди ва физик-кимёвий таҳлил усуллари ёрдамида ўрганилди, олинган натижаларга кўра ажратиб олинган меланинлар полисахаридлар билан комплекс ҳолатда эканлиги, таркибида индол гуруҳи мавжудлиги ва меланинларнинг алломеланин туриги мансуб эканлиги аниқланди, ушбу натижалар меланинларни амалий қўллаш имкониятларини кенгайтиради ва илмий асослайди.



## SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TOSYLATED GALACTOMANNAN DERIVATIVES

<sup>1</sup>Mehmanov I.Y., <sup>1</sup>Amonova D.M., <sup>1</sup>Muhitdinov B.I., <sup>1</sup>Turaev A.S., <sup>1</sup>Kirgizbaev H.H.,  
<sup>2</sup>Amonova N.M., <sup>1</sup>Boydadeyev A.A., <sup>1</sup>Sindarov B.A.

<sup>1</sup>*Institute of Bioorganic Chemistry, Uzbekistan Academy of Sciences, Mirzo Ulugbek 83, 100125 Tashkent, Uzbekistan e-mail: amonovadilnoza@gmail.com*

<sup>2</sup>*Bukhara State University, M. Iqbol 11, 705018 Bukhara, Uzbekistan*

Recent studies showed that tosyl chemistry is a perspective technique for the preparation of polysaccharide derivatives with various functionalities. The method has been frequently applied for cellulose derivatization. In addition, tosylation has been used in the functionalization of non-cellulosic polysaccharides such as agarose, arabinogalactan, chitin, and dextran. However, there are no reports on the synthesis of tosyl derivatives of galactomannans. Galactomannans are a class of storage polysaccharides found in various plant seed endosperms, reserved as an energy source for the germination of the seeds. These heterogeneous polysaccharides are composed of a mannose backbone with galactosylated side chains, specifically,  $\beta$ -(1-4)-D-mannan backbone is branched by  $\alpha$ -(1-6) linked D-galactose units. Galactomannans have been a hot topic of numerous studies and various industries with respect to their unique physicochemical and biological properties.

In this study, we developed tosyl derivatization of low-molecular-weight (LMW) galactomannans. The derivatizations were carried out with previously prepared LMW galactomannan (DP=19, Mw=9.1 kDa, Man/Gal=1.79) in the presence of tosyl chloride (1.0-9.0 mol/mol GMU) in the aqueous medium at 5-20°C for 1-32 hours. The degree of substitution of the tosyl groups in tosyl galactomannans prepared was assayed by the UV spectrophotometry method and UV spectra of the samples were obtained using a Shimadzu UV-1280 spectrophotometer. Structural characteristics of the samples were derived by IR spectroscopic technique and the spectra were recorded on a Shimadzu IRSpirit Fourier transform IR spectrophotometer in the absorption range of 400-4000 cm<sup>-1</sup>. The studies indicated that tosyl galactomannans could be obtained with a yield of 12.1-78.5% by the method developed. In the UV spectroscopic studies, the samples showed absorptions characteristic for the tosyl group at 225 nm. The UV spectrophotometric analyses indicated that tosyl galactomannans prepared possess DS values of 0.07-1.03. The galactomannan tosyl derivatives prepared were found to be soluble well in water and some organic solvents. The samples obtained,

for instance, were completely and easily soluble in water, ethanol, dimethyl sulfoxide, and acetone, forming transparent solutions. In the structural studies using IR spectroscopic method, galactomannan tosyl derivatives showed new signals specific for the  $\text{--C=C--}$  (aromatic ring, 1590-1640 cm<sup>-1</sup>),  $\text{O=S=O}$  (symmetric 1343 cm<sup>-1</sup>, asymmetric 1174 cm<sup>-1</sup>),  $\text{C--O--S}$  (812 cm<sup>-1</sup>) and  $\text{C--S}$  (667 cm<sup>-1</sup>) stretching vibrations. In addition, in the course of the studies, the suitable conditions (24 h, 8°C) for the tosyl derivatization of the LMW galactomannans were found in which tosyl galactomannans can be obtained with DS of 1.03 and a yield of 78.5%.

In conclusion, we developed tosyl derivatization of low-molecular-weight (LMW) galactomannans. The reactions produced the tosyl galactomannans with DS of 0.07-1.03 and a yield of 12.1-78.5%. Suitable conditions (24 h, 8°C; DS=1.03, yield 78.5%) for the derivatization were found. In the UV spectroscopic studies, the samples showed absorptions characteristic of the tosyl groups. In the IR spectra, galactomannan tosyl derivatives exhibited new signals specific to the bounds of the tosyl groups. Further studies on the tosyl galactomannans prepared are underway.



## ФЛАВОНОИДЫ ЛЕПЕСТКОВ *CROCUS SATIVUS* И ИХ АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТИ

Махмудова Ш.Р., Нарбутаева Д.А., Охундедаев Б.С., Нишанбаев С.З.

Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100170, ул. Мирзо Улугбека 77, Институт химии  
растительных веществ АН РУз, [sabir78@rambler.ru](mailto:sabir78@rambler.ru)

*Crocus sativus* L. - однолетнее клубнелуковичное растение высотой до 25 см, относящееся к семейству *Iridaceae*. В народной медицине регулярное употребление этой пряности очищает печень, кровь, улучшает цвет лица, повышает настроение и оздоравливает весь организм [1].

Во флоре Узбекистана встречаются два дикорастущих вида: *Crocus alatavicus* Regel & Semen. и *Crocus korolkowii* Maw & Regel, однако эти виды не находят применение пищевой и фармацевтической промышленности из-за малого количества продуцируемых ароматических (шафраналь и изофорон) и придающих вкус (кроцин и пикрокроцин) вторичных метаболитов. В мировой практике находит применение *Crocus sativus* L. с большим содержанием целевых продуктов.

Однако, *Crocus sativus* L. в диком виде не встречается, в связи с чем этот вид культивируется во многих странах Европы, Азии и Австралии [2].

В настоящее время, исходя из особой ценности и широкого применения *Crocus sativus* L., впервые развёрнуты работы по его интродуцированию в Республике Узбекистан.

Целью настоящей работы явились фитохимические исследования вторичных метаболитов лепестков цветочных корзинок шафрана посевного, интродуцированного в Джизакской области и оценка выраженности антигипоксических и антиоксидантных свойств суммы флавоноидов, выделенной из лепестков *Crocus sativus* L.

Для выделения фенольных соединений высушенные и измельченные лепестки цветков экстрагировали нагретым 95 %-ым спиртом в течение 24 часов. Спиртоводный экстракт сырья упаривали и методом колоночной хроматографии разделяли на бензиновую, хлороформную и этилацетатную фракции. Рехроматографированием хлороформной и этилацетатной фракции в градиентной системе хлороформ-метанол выделены два индивидуальных вещества флавоноидного характера. На основании изучения физико-химических данных (УФ-, ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров, а также экспериментов HSQC, HMBSC) выделенные соединения **1** и **2** при сопоставлении с таковыми, описанными в литературе, отнесены к производным флавонола.

На основании данных УФ, ИК, ЯМР спектров и их сравнения с таковыми описанными в литературе соединение **1** идентифицировано как кемпферол, а соединение **2** как кемпферол-3-О-софорозид.

Также проведены исследования по оценке выраженности антигипоксических и антиоксидантных свойств суммы флавоноидов, выделенной из надземной части *Crocus sativus* L.

Фармакологические исследования показали, что сумма флавоноидов проявляет как антигипоксическую активность (определено в условиях острой нормобарической гипоксической и гемической гипоксиях), так и антиоксидантные свойства в опытах *in vivo* (определено по накоплению малонового диальдегида) при патологии. Антигипоксическая и антиоксидантная активность изучаемой суммы была сопоставима с флавоноидами рутином и лютеолином.

Сумма флавоноидов из лепестков *Crocus sativus* L. в сравнении с рутином и лютеолином проявляла выраженную антигипоксическую активность, увеличивая продолжительность жизни животных в этом случае на 32,0-44,0%. В условиях гемической гипоксии увеличение продолжительности жизни животных при введении изучаемых препаратов составляло 28,0-42,0%.

Антигипоксическая и антиоксидантная активность суммы флавоноидов была подтверждена при экспериментально вызванном отеке легких. Как показывают полученные данные, исследуемая сумма флавоноидов, обладающая антиоксидантным действием, на показатели МДА, СОД и каталазы оказывала более выраженное положительное действие, чем рутин и лютеолин у животных с токсическим отеком легких. Под влиянием суммы флавоноидов из лепестков *Crocus sativus* L. уровень МДА снижался в сыворотке крови и в ткани легких на 31,5 и 43,4% относительно контрольной группы (отек легких). Под действием референс препарата уровень МДА снижался в сыворотке крови на 28,6 и 27,4% и в ткани легких на 35,1 и 32,4% по сравнению с контролем.

Введение животным суммы флавоноидов из лепестков *Crocus sativus* L., рутина и лютеолина способствовало повышению в сыворотке крови активности СОД на 34,6; 28,2 и 26,9% и в легких на 28,9; 23,6, и 19,7%, соответственно. Уровень каталазы при этом повышался на 33,2; 24,7 и 20,5% в сыворотке крови, а в легких на 28,7; 22,3 и 21,3% на фоне снижения уровня этих показателей в контрольной группе (СОД – на 21,2; 36,7% и каталазы на 26,0 и 22,9%, соответственно).

Таким образом, согласно проведенным фитохимическим исследованиям показано, что лепестки шафрана посевного, выращенного в Узбекистане, являются источником известных биологически активных флавоноидов - кемпферола (1) и кемпферол-3-О-софорозида (2). Из растения, выращенного в Узбекистане, эти соединения выделены впервые. Проведенные фармакологические исследования показали, что сумма флавоноидов выделенная из лепестков *Crocus sativus* L. проявляет выраженную антигипоксическую и антиоксидантную активность.

Необходимо отметить, что полученные данные позволяют рассматривать лепестки *Crocus sativus* L., являющиеся отходами производства шафрана, как перспективный источник ценных флавоноидов с широким спектром фармакологической активности, который можно использовать для разработки на их основе новых пищевых добавок и фармацевтических субстанций.

#### Литература

[1] Нишанбаев С.З., Бобакулов Х.М., Хотамджанов А.Х., Охундедаев Б.С., Шамьянов И.Д., Тухтаев Б.Ё. Компоненты цветков и рыльцев *Crocus sativus*, интродуцированного в Узбекистане // Universum: Химия и биология: электрон. научн. журнал. 2019. № 7 С. 61. URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/7578>.

[2] Siracusa L., Gresta F., Ruberto G. Saffron (*Crocus sativus* L.) apocarotenoids: A review of their biomolecular features and biological activity perspectives // Nova Science Publishers. 2011. Chapter 6. Pp. 1–33.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВАНОИДОВ В КОРНЯХ РАСТЕНИЯ *KOROLKOVIA SEVERZOVII*

<sup>1</sup>Хужаева Н.Т., <sup>1</sup>Хужаев В.У., <sup>2</sup>Умархонов Х.В.

<sup>1</sup>Кокандский государственный педагогический институт, г.Коканд, Республика Узбекистан, хужаев\_030@mail.ru

<sup>2</sup>Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент, Республика Узбекистан

На территории нашей страны встречается более 4500 видов растений, из них около 600 – лекарственные растения. Лечебные свойства растений зависят от содержащихся в них физиологически активных веществ. Находящиеся в растениях алкалоиды, кумарины, лигнины, терпеноиды, стероиды, углеводы, различные фенольные вещества и их гликозиды служат основой для создания лекарственных веществ.

Флавоноиды являются широко используемыми биологически активными веществами в мире растений, а в научной медицине широко применяется ряд эффективных лекарственных средств, таких как рутин, ликвиритон, флакумин, датискан, лакризид, леспефлан, флакарбин, фламин, силибор, капилар и др. Недостаточно изученный химический состав многих лекарственных растений вызывает определенные трудности при создании на их основе новых лекарственных веществ.

Как мы упоминали в наших предыдущих статьях [1], содержание алкалоидов в растении *Korolkovia Severzovii* хорошо изучено, но другие классы природных соединений нуждаются в изучении.

Принимая это во внимание, мы изучили содержание флавоноидов в корне растения *Korolkovia Severzovii* из Ангренских гор, результаты которого приводим ниже. Анализ образцов проводили методом ВЭЖХ в режиме изократической элюации при помощи диодного детектора. В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил и буферный раствор.

Спектральные данные изучались в диапазоне от 200 до 400 нм. Исследования проб проводили на хроматографе Agilent Technologies 1260. В ходе исследований были выбраны следующие условия: Подвижная фаза (изократический режим) - ацетонитрил - буферный раствор (35:75), pH=2,92, 15-20 минут. Размер инъекции - 5 мкл. Скорость подвижной фазы 0,75 мл/мин. Хроматографическая колонка - Eclipse XDB - C18. 5,0 мкм, 4,6x250 мм. Детектор - диодно-матричный, длина волны 254, 320, 381 нм. Хроматограмма показана на рис.1.

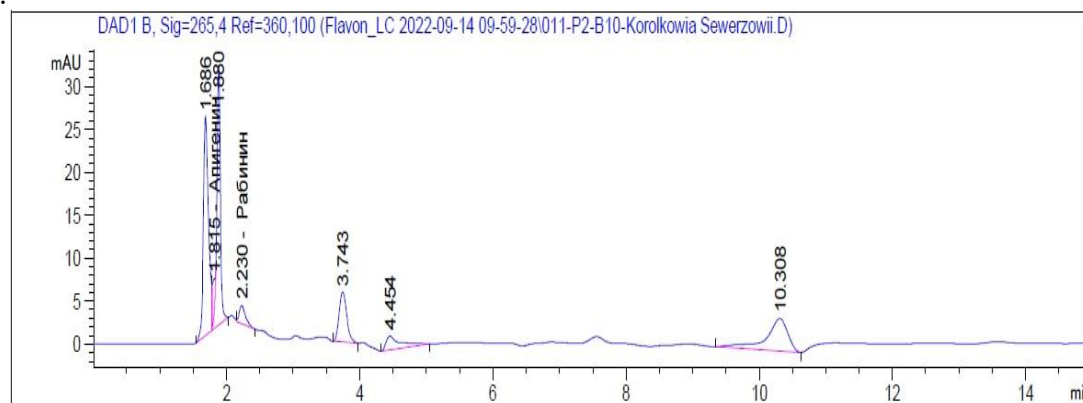


Рисунок 1. Хроматограмма экстракта из корней растения *Korolkovia Severzovii*

В результате ВЭЖХ анализа экстракта корня *Korolkovia Severzovii*, из него впервые выделено семь фенольных соединений – флавоноидов. Результаты по качественному и количественному анализу показаны на табл. 1.

Таблица 1. Флавоноиды из корней растения *Korolkovia Severzovii*

№	Название флавоноидов мг/100г	Количество	№	Название флавоноидов мг/100г	Количество
1	Рабинин	1.04	5	Галл кислота	--
2	Рутин	--	6	Изорамнетин 3-D глюкоза	0,36
3	Апигенин	1.23	7	Кверцетин	1.95
4	Гиперазид	--			

Анализ содержания флавоноидов в растении *Korolkovia Severzovii* показывает, что флавоноиды, такие как рутин, гиперозид и галловая кислота, могут быть флавоноидами со сдвигом времени удерживания. Наличие и относительно высокое содержание флавоноида кверцетина еще больше повышает интерес к изучению этого растения. Кверцетин входит в состав ряда биологически активных добавок (БАД) и препаратов, также применяется в нетрадиционной медицине. Антиоксидантные свойства кверцетина защищают головной мозг, сердце и другие ткани от повреждений, вызванных ишемией и реперфузией, токсинами и другими факторами, вызывающими окислительный стресс. Наиболее важные исследования показывают, что кверцетин активен против вируса гепатита В. Так как есть сведения об использовании растения *Korolkovia Severzovii* в народной медицине для лечения различных видов гепатита. Возможно, причиной может быть флавоноид кверцетин в экстракте. Также, мы работаем над приготовлением биологически активной добавки (БАД) на основе экстракта корней *Korolkovia Severzovii* [2-3].

Апигенин - еще один флавоноид, который является вторым по распространенности флавоноидом из образца корней растения *Korolkovia Severzovii*. Этот флавоноид, как и кверцетин, проявляет противовоспалительные и антиканцерогенные свойства.

Еще одной важной особенностью, привлекающей внимание исследователей, является то, что он обладает профилактическими свойствами против рака и уничтожает злокачественные клетки. По сравнению с другими флавоноидами, он является более сильным противогрибковым средством, а также обладает болеутоляющими свойствами. Его можно использовать для снижения артериального давления и улучшения работы сердца, а также против диабета. В научной литературе признается применение Апигенина против вирусов, связанных с питательными свойствами, гепатита С, гриппа, болезней рук, ящура. Вклад апигенина в лечение гепатита С является одним из основных компонентов биологически активной добавки (БАД), которую мы разрабатываем.

#### Литература

[1] Хўжаева Н.Т., Исроилова Х.В. ва Абдуганиев Б.Ё. *Korolkovia sewerzovii* ўсимлигининг алкалоидлари ва уларни физиологик фаолликлари // Кимё ва кимё таълими муаммолари республика илмий амалий анжумани. Қўқон - 2022 йил 20-сентябрь 308-310 бетлар.

[2] М.К.Парвез, Т.Рехман, П.Алам и др. Противовирусные препараты растительного происхождения в качестве новых ингибиторов вируса гепатита В: исследование клеточной культуры и молекулярной стыковки // Saudi Pharm J. 2019 Mar; 27 (3): 389-400.

[3] М.К.Парвез, С.Ахмед, М.С.Аль-Досари и др. Новая активность вируса против гепатита В *Euphorbia schimperi* и его производных кверцетина и кемпферола // ACS Omega. 2021 Окт 21; 6 (43): 29100-29110.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛАБРИДИНА В КОРНЯХ СОЛОДКИ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Саноев А.И., Муталова Д.К., Жураев О.Т., Сагдуллаев Ш.Ш.

Институт химии растительных веществ им. академика С.Ю. Юнусова АН РУз,  
г. Ташкент, ул. М.Улугбека 77, тел. (998-71) 262-71-00, факс: (998-71) 262-73-48,  
e-mail: sanoev.a85@mail.ru

Лекарственное растительное сырье и лекарственные препараты растительного происхождения продолжают интересовать учёных исследователей как с точки зрения разработки новых лекарственных средств, их эффективности и безопасности, так и с точки зрения новых аналитических методов их исследования, расширяющих возможности современной медицины.

В этом отношении особый интерес представляет солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*), которая является ценным лекарственным сырьём. На основе корней солодки выпускается целый ряд препаратов (экстракты густые и сухие, сироп солодки, элекасол, глицирам, ликвиритон и др.), применяемых в качестве противовоспалительных, отхаркивающих, иммуномодулирующих, противоязвенных, противоопухолевых средств [1].

В промышленном масштабе корни *G. glabra* используют в основном как источник глицирризиновой кислоты и её солей. Однако в корнях содержится целый ряд других биологически активных веществ, в том числе флавоноидов, таких как глабридин, ликвиритин, изоликвиритин, ликвиритозид, содержание которых может составлять до 4-6% от массы воздушно-сухого сырья. Следовательно, корни *G. glabra* могут быть сырьевым источником для получения биологически активных флавоноидов. В последние годы наблюдается повышенный интерес специалистов к флавоноиду глабридину из-за его специфических биологических свойств, которые включают ингибирование окисления липопротеинов низкой плотности и обратного захвата серотонина, а также меланогенезную, эстрогеноподобную и антиоксидантную активности [2,3].

Нашей целью является разработка метода количественного анализа глабридина в корнях и готовых продуктах способом ВЭЖХ с высокой точностью, быстротой анализа и низким расходом растворителя.

В качестве объекта был использован корень солодки, собранный в ноябре 2022 г. на территории Республики Каракалпакстан. Наличие глабридина в сырье определили методом ТСХ на алюминиевой пластинке (10 Ч 20 см), с силикагелем 60 F<sub>254</sub> (толщина слоя 250 мкм) в системе гексан - этилацетат (7R:3). После проявления пластинки раствором 1% ванилина с концентрированной серной кислотой на пластинке проявилось пятно глабридина малинового цвета с R<sub>f</sub>-0,6.

Для количественного анализа глабридина использовали хроматограф ВЭЖХ (Shimadzu Japan) модель "LC-20" с 2 насосами (модель R2000), автосэмплером (модель AS3000) и УФ-детектором (модель UV 1000). Сбор и анализ данных проводили по программе ChromQuest, версия 4.1. Анализ осуществляли на колонке Supelco (150×4,6 мм) с размером частиц SiO<sub>2</sub> 5 мкм, с неподвижной фазой C<sub>18</sub>. Длину волны глабридина измеряли на УФ-детекторе при λ<sub>max</sub> 282 нм. В качестве стандартного образца использовали глабридин (Sigma-Aldrich) чистотой 98%.



Разработанные нами условия количественного анализа флавоноида включали следующие параметры:

- температура колонки - 40°C;
- индикатор детектора –  $\lambda_{\max}$  282 нм;
- внутренний объем инжектора - 20 мкл;
- скорость подвижной фазы – 1,0 мл/мин;
- подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота;
- подвижная фаза В: ацетонитрил;
- время анализа: - 9,23 мин;

Количественное содержание глабридина в процентах (X) вычисляли по формуле 1.

$$X = \frac{S \times a_0 \times V \times P \times 100}{S_0 \times a \times V_0 \times (100 - W)};$$

где,  $S$  – площадь пика глабридина на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_0$  – площадь пика глабридина на хроматограмме раствора стандартного образца (СО);  $a_0$  – навеска СО аллапинина, в граммах;

$a$  – навеска сырья, в граммах;

$P$  – содержание глабридина в СО, в процентах;

$W$  – содержание влаги.

Растворы стандартных и испытуемых образцов хроматографировали по 5 раз каждый.

Разработанная методика может быть использована для количественного определения глабридина в корнях солодки, субстанции и в готовых продуктах при контроле их качества.

#### Литература

[1] Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). 2-е изд., перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2007. – 1239 с.

[2] Sawada, K., Y. Yamashita, T. Zhang, K. Nakagawa, and H. Ashida (2014) Glabridin induces glucose uptake via the AMP-activated protein kinase pathway in muscle cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 393: 99-108. DOI: 10.1016/j.mce.2014.06.009.

[3] Lee, J. W., S. S. Choe, et al. (2012) AMPK activation with glabridin ameliorates adiposity and lipid dysregulation in obesity. *J. Lipid Res.* 53: 1277-1286. DOI: 10.1194/jlr.M022897.



РАЗРАБОТКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
СКИММИАНИНА В СЫРЬЕ *HAPLOPHYLLUM PERFORATUM*  
МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Саноев А.И., Ботиров Р.А., Жураев О.Т., Нигманова Ш.М., Садиков А.З.,  
Сагдуллаев Ш.Ш.

Институт химии растительных веществ им. академика С.Ю. Юнусова АН РУз,  
г. Ташкент ул. М.Улугбека 77, тел. (10-998-71) 262-71-00, факс: (10-998-71) 262-73-48

Растение *Haplophyllum perforatum*, имеющий большие запасы в горных массивах Бабатаг Республики Узбекистан, широко распространено в регионах нашей Республики, имеет запасы на больших территориях в Ташкентских, Сырдарьинских, Джизакских, Бухарских, Кашкадарьинских областях. Исследования, проведенные учеными нашего института, показали количество алкалоида скиммианина в надземной части растения *Haplophyllum perforatum*, имеющего большие запасы в горных массивах Бабатаг, в период цветения и плодоношения этого растения по сравнению с массой растительного сырья, оказалось более 0,5% [1]. В Узбекистане произрастает 16 видов рода *Haplophyllum* Juss. (целый лист). Их экологический оптимум адыры и предгорья. В пустынной зоне встречаются 7 видов, некоторые из них отмечены лишь на ограниченных территориях. Растение анализировали морфологически и анатомически как сырье [2]. Виды рода *Haplophyllum* Juss. (Rutaceae) представляют интерес как источник алкалоидов, эфирных масел, соединения кумарина и других веществ, обладающих ценными фармакологическими свойствами. Представители *Haplophyllum perforatum*, содержат алкалоиды широкого действия и могут применяться при заболеваниях органов пищеварения и дыхания, а также как наркотические средства. В результате научных исследований, проведенных в отделе фармакологии и токсикологии института ИХРВ, установлено, что алкалоид скиммианин, выделенный из надземной части растения *Haplophyllum perforatum*, широко распространенной в регионах нашей Республики, обладает комплексное психоактивирующее свойства, противодействующее каталепсии галопиридола в дозах со слабой токсичностью (1/500-1/5000 ЛД<sub>50</sub>) показало, что он сильнее амитриптилина, который в настоящее время применяется в медицинской практике, в плане повышения двигательной активности экспериментальных животных. В экспериментах установлено, что М-холиноблокирующее свойство скиммианина, полученного из растительного сырья, отличается от препарата амитриптилина. М-холиноблокирующее свойство препарата амитриптилина имеет дополнительные побочные эффекты, т.е. свойства, нарушающие умственные способности, вызывающие тахикардию, ухудшающие зрение. Эти отрицательные свойства не наблюдаются в опытах, проведенных с алкалоидом скиммианином. Таким образом, можно сделать вывод, что препарат скиммианин превосходит препарат амитриптин по антидепрессивным свойствам [3]. По количеству выделенных алкалоидов и их структурному разнообразию виды рода *Haplophyllum* уникальны, так как содержат новых представителей почти всех известных разновидностей хинолиновых алкалоидов, которые богаты растения семейства Рутовые, а также своеобразный хинолин алкалоиды, не встречающиеся в растениях других родов этого семейства. Ценные алкалоиды вида *Haplophyllum* встречаются преимущественно в листьях и в небольшом количестве в стеблях, а также накапливаются в завязи и локализируются в семенах [4]. Скиммианин является главным алкалоидом в надземных частях растения

Цельнолистника исколотого содержание которого доходит до 50–70% от общей суммы алкалоидов и 0,32% от сухой массы сырья растения.

Нашей целью является разработка метода количественного анализа Скиммианина в сырье и готовых продуктах по методу спектрофотометрии. Также проводить хроматографическое разделение на тонком слое силикагеля в системе растворителей толуол-этилацетат-уксусная кислота и обнаруживать вещества в УФ-свете длина волне 254.

Для этого аналитической пробы сырья измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстия 5 мм. Около 10 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в фарфоровую чашку, смачивают 10 мл 5 % в растворе аммиака, перемешивают, оставляют на 30 мин, затем количественно переносят в бумажный патрон, который помещают в аппарат Сокслета, и исчерпывающее извлекают алкалоиды хлороформом на водяной бане в течение 5 часов (объем раствора 300 мл, 20 сливов) до отрицательной реакции с кремневольфрамовой кислотой. Хлороформное извлечение собирают в колбу вместимостью 500 мл, упаривают на водяной бане досуха. К сухому остатку прибавляют 40 мл 2,5% раствора хлористоводородной кислоты и встряхивают в течение 10 мин. Кислые извлечения фильтруют на длительной воронке вместимостью 250 мл через бумажный фильтр диаметром 6 см. Остаток в колбе промывают два раза по 20 мл воды и фильтруют в той же воронке. Водные извлечения в воронке подщелачивают 15% раствором аммиака до pH 9-10 по универсальной индикаторной бумаге и алкалоиды извлекают два раза хлороформом по 50 мл в течение 3 минут (проба с кремневольфрамовой кислотой). К объединенному хлороформному извлечению прибавляют 5 г безводного натрия сульфата, встряхивают и фильтруют через бумажный фильтр, предварительно смоченный хлороформом на колбе для отгонки. Фильтр промывают 4 раза хлороформом порциями по 5 мл и присоединяют их к основному извлечению. Хлороформ отгоняют на водяной бане досуха. Остаток растворяют в 2 мл хлороформа. Пластинку «Merck УФ-254» на алюминиевые подложки (размером 20x20 см) делят на три равные полосы. Первую полосу оставляют в качестве контрольной, на стартовую линию второй полосы наносят в виде полосы длиной 4 см 0,1 мл испытуемого хлороформного раствора, на третью - полосу такой же длины 0,05 мл (500.мкг) раствора стандартного образца (СО) скиммианина.

Пластинку с нанесенными пробами подсушивают на воздухе в течение 15.мин. и помещают в камеру с системой растворителей толуол-этилацетат-уксусная кислота (5:4:1). Когда фронт растворителей дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, подсушивают на воздухе в течение 10 мин, затем в сушильном шкафу при температуре 100°C в течение 10 мин и отмечают в УФ-свете (254 нм) зоны скиммианин. Зоны сорбента с двух полос и такой же по площади участок с контрольной полосы количественно переносят в колбы вместимостью 100 мл, приливают 10 мл 96% спирта, встряхивают в течение 2,5 ч и фильтруют через бумажный фильтр (синяя лента).

Оптическую плотность полученных элюатов измеряют на спектрофотометре при длине волны 285 нм, в кюветах с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют элюат с зоны контрольной полосы.

Содержание скиммианин в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 0,05 \cdot 2 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100 \cdot C_0}{D_0 \cdot 2 \cdot 10 \cdot m_1 \cdot 0,1 \cdot (100 - W) \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot m_0 \cdot 100 \cdot C_0}{D_0 \cdot m_1 \cdot 2(100 - W)},$$

где:  $D_1$  - оптическая плотность элюата испытуемого раствора;

$D_0$  - оптическая плотность элюата раствора стандартного образца (СО) скиммианин;

$m_0$  - масса навески скиммианин, в граммах;

$m_1$  - масса навески сырья, в граммах;

W - влажность сырья, в процентах;

Co - содержание основного вещества в стандартном образце (CO) скиммианина в процентах;

Содержание скиммианина в Цельнолистнике исколотой в пересчете на абсолютно сухое сырье не менее 0,05%. Разработанная методика может быть использована для определения скиммианина в сырье и готовых продуктах субстанции при контроле качества.

#### Литература

[1] Х.А.Абдуллаева, И.А.Бессонова, С.Ю.Юнусов / Алкалоиды *Haplophyllum perforatum* // Химия природных соединений 1978 г. № 2. С. 219-223.

[2] Dushmanova Guljan, Botirov Ro'zali, Valiev Nematjon. Anatomical Structure of the Vegetative and Generative Organs of *Haplophyllum Perforatum* (Rutaceae) Growing in the Conditions of Uzbekistan // Asia Life Sciences. Volume - 11, Issue 0430 Apr 2021. Journal ID: ALS-18-04-2021-5585

[3] Ю.Р. Мирзаев, З.И.Саноев, А.З. Садиков, Ш.Ш. Сагдуллаев, А.М. Нигматуллаев, Х.А.Расулова, Н.В. Валиев, А.И.Саноев Психотроп фаолликка эга бўлган восита № IAP 06452 // Расмий ахборотнома 30.04.2021 й.

[4] Kholmuradov A. "Family Rutaceae Juss. in the vegetation cover of Uzbekistan" Author's abstract. diss ... cand. biol. sciences. Tashkent, 1971. pp. 33.

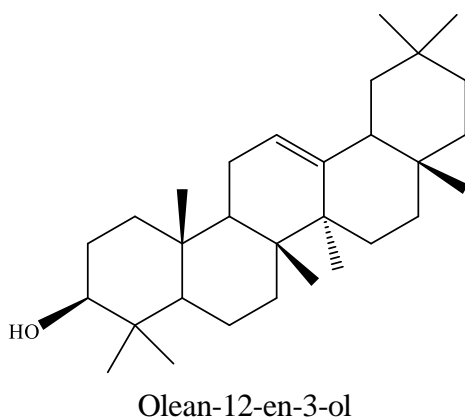
## TRITERPENE SAPONIN FROM *DIANTHUS HELENAE*

Yusupova U.Yu.

*Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences, Tashkent, Uzbekistan*  
[yusupovauyu@gmail.com](mailto:yusupovauyu@gmail.com)

Saponins have both water-soluble and lipid-soluble parts. They compose of a lipid-soluble nucleus, with either a steroid or a triterpenoid aglycone structure, with one or more side chains of water-soluble carbohydrates. Due to the presence of a lipid-soluble aglycone and water-soluble sugar chain in their structure (amphiphilic nature), saponins are surface-active compounds with detergent, wetting, emulsifying and foaming properties [1]. Information on pharmacological activities exhibited by some isolated saponins comprises hypocholesterolemic, anticarcinogenic, antioxidant, hypoglycemic, and antiprotozoans [2]. Saponins have recognized with wide relevancies in beverages and confectionaries and in cosmetics [3]. The genus *Dianthus* belongs to the Caryophyllaceae family, which comprises over 2000 species of herbaceous plant, annuals, biennials, and perennials, spread over a vast area Asia, Europe and North Africa with significant prevalence in Central Asia, Iran and Turkey [4]. Phytochemical studies on various species of genus *Dianthus* have resulted in the isolation of triterpenes, alkaloids, ecdysteroids, coumarins, and cyanogenic glucoside [5-8]. The significant pigments determining carnation flower color were cyaniding, pelargidin, and the yellow isosalipurposide [6]. Continuously our study we have isolated one known triterpene saponin from this plant.

Powdered plant was extracted with 90% methanol then chloroform and with *n*-buthanol. Buthanol fraction was chromatographed with system chloroform: methanol (100:1-1:100). Obtained subfractions A4-A7 and these subfractions re-chromatographed into column with silica gel. This way one single compound was isolated with a following structure.



This compound was isolated for the first time from *Dianthus helenae*.

### References

[1] Randriamamonjy, T. H., Ontiveros, J. F., Andrianjafy, M. T., Samiez, P., Berlioz-Barbier, A., Nardello-Rataj, V., & Lemaire, M. (2022). Comparative study on the amphiphilicity, emulsifying and foaming properties of saponins extracted from *Furcraea foetida*. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 653, 129923.

- [2] Nafiu, M. O., & Ashafa, A. O. T. (2017). Antioxidant and inhibitory effects of saponin extracts from *Dianthus basuticus* Burt Davy on key enzymes implicated in type 2 diabetes In vitro. *Pharmacognosy Magazine*, 13(52), 576.
- [3] Angelopoulou, P., Giaouris, E., & Gardikis, K. (2022). Applications and prospects of nanotechnology in food and cosmetics preservation. *Nanomaterials*, 12(7), 1196.
- [4] Mutlu K., Sarikahya N., Nalbantsoy A., Kirmizigul S. (2018). Chemical constituents and biological activities of *Dianthus elegans* var. *elegans*. *Nat Prod Res.* 32(11):1245-1253.
- [5] Saatov Z., Gorovits M., Abubakirov N. (1991). Phytoecdsteroids of the plant *Dianthus hoeltzeri*. *Chem Nat Comp.* 26(6):717-718.
- [6] Al-Snafi. (2017). Chemical contents and medical importance of *Dianthus caryophyllus* – A review. *Journal of Pharmacy.* 7(3):61-71.
- [7] Kirilov V., Stikhareva T., Suleimen Y., Serafimovich M., Kabanova S., Mukanov B. (2017). Chemical composition of essential oil from carnation coniferous (*Dianthus aciluris* Fisch.ex Ledeb) growing wild in Northern Kazakhstan. 31(1):117-123.
- [8] Yusupova U.Yu., Usmanov D.A., Ramazonov N.Sh. 2019. Phytoecdysteroids from the Plant *Dianthus helenae*. *Chem. Nat. Comp.* 55(2):393-394.

## ПОЛУЧЕНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ *MEDICAGO SATIVA* ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОКАЛЬЦИНОЗА

Филатова А.В., Шомуратов Ш.А., Джурабаев Д.Т., Мамадрахимов А.А., Тураев А.С.

Институт Биоорганической химии АН Республики Узбекистан, г. Ташкент  
ул. М. Улугбека, 83. e-mail: [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net)

В настоящее время высокая распространенность атеросклеротического поражения стенок сосудов и развитие на этом фоне сердечно-сосудистых заболеваний привлекает к этой проблеме специалистов из различных областей. Основное внимание сосредоточено на изучении факторов риска атеросклероза и его клинических осложнений с целью разработки методов профилактики и лечения. Новые знания, полученные в ходе фундаментальных исследований механизмов развития атеросклероза на молекулярном и клеточных уровнях, также способствуют разработке новых методов профилактики и лечения этой патологии.

Сердечно-сосудистые заболевания, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнение — инфаркт миокарда являются главной причиной смертности людей [1-3]. Основным этиологическим фактором ИБС является атеросклероз (АС) коронарных артерий. У 95% пациентов с ИБС в коронарных артериях, преимущественно в проксимальных отделах, находят атеросклеротические поражения. Проблема АС является одной из самых актуальных в современной медицине в связи с его широкой распространенностью, продолжительностью латентного периода течения и выраженностью неблагоприятных исходов [4,5].

Атеросклероз - заболевание поражающее артериальную систему организма человека, имеющее сложную природу и основанное на генетических предпосылках нарушения обмена холестерина и отложения его в стенках сосудов и формирование атеросклеротических бляшек, вызывающих сужение артерии, с уменьшением поступления крови к органам (ишемия) и последующего тромбоза с полной закупоркой артерии (окклюзия).

Известно множество попыток объяснять механизмы атеросклероза, однако до сих пор не удалось представить единую модель патогенеза данного заболевания. На данный момент ведущей является теория атеросклероза, как о мультифокальном заболевании, в основе которого лежат прогрессирующие нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах [6].

Изучение проблемы медикаментозной терапии кальциноза является актуальным в связи с необходимостью поиска новых лекарственных средств, эффективно снижающих прогрессирование кальциноза

Перспективный источник получения новых лекарственных средств для лечения атеросклероза является *Medicago sativa*. Ее используют для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний сосудов головного мозга, гипертонической болезни, гастрита, атеросклероза и др. В составе данного растения много пищевых волокон, которые помогают оптимизировать холестериновый обмен, улучшить пищеварение. Сапонины снижают содержание холестерина в организме. А кумарин предотвращает образование тромбов в артериях — отличное профилактическое и лечебное средство от атеросклероза. Растение обеспечивает профилактику инсультов, инфарктов и атеросклероза. *Medicago sativa* эффективно впитывает из грунта все полезные вещества, поэтому витамины Р, А, К, В и Е находятся в ней в высокой концентрации. Кроме этого, в составе растения много полезных микро- и макроэлементов, белка и аминокислот за счет чего понижает уровень холестерина



и липидов в крови. Особую ценность представляют эфирные масла, жирные кислоты, растительные стероиды и пектин [4].

**Целью исследования** явилось получение сухого экстракта из *Medicágo satíva*, с целью исследования его антиатеросклеротической активности.

Траву *Medicágo satíva* исчерпывающе экстрагировали 70% этиловым спиртом, сочетая при этом способ мацерации с последующей термической экстракцией при 85-90°C. Водноспиртовой экстракт упаривали под вакуумом до густого остатка и оставляли на 10-12 часов при температуре 5-10°C. Темно-зеленый смолистый осадок отделяли фильтрованием. Осадок заливали 300 мл горячей воды и после охлаждения фильтровали. Фильтрат объединяли с водным раствором, выпаривали до 700 мл, добавляя ли 1,5 л 96% этилового спирта при энергичном взбалтывании и после отстаивания отфильтровывали. Очищенный водный раствор последовательно обрабатывали хлороформом, этилацетатом и н-бутанолом. Полученные экстракт упаривают в вакууме при температуре 90-100°C до получения сухого порошка.

Исследована острая токсичность экстракта з *Medicágo satíva*. Установлено, что при однократном внутрижелудочном введении экстракта средняя летальная доза соответствует ЛД50 >5000 мг/кг. В соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития (OECD) данный препарат относится к VI классу токсичности веществ (Практически нетоксично). Исследования продолжаются.

#### Литература

[1] Graham I, Atar D, BorchJohnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular diseaseprevention in clinical practice. Eur Heart J 2007; 28 (19): 2375414.

[2] Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation involved in the study “Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia”. Russian Journal of Cardiology 2012; 5 (97): 611. (In Russ.) DOI:10.15829/1560 407120125611

[3] Sajgitov RT, Chulok AA. Cardiovascular disease in the context of socioeconomic priorities of longterm development of Russia. Annals of the Russian academy of medical sciences 2015; 70 (3): 286 9

[4] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature 2011; 473: 31725.

[5] Wang Z, Lee J, Zhang Y. Increased Th17 cells in coronary artery disease are associated with neutrophilic inflammation. Scand Cardiovasc J 2011; 45: 5461.

[6] Duerrschmid C, Crawford JR, Reineke E, et al. TNF receptor 1 signaling is critically involved in mediating angiotensinIIinduced cardiac fibrosis. J of Molecular and Cellular Cardiology 2013; 57: 5967.

## RUBIA TINCTORUM L O‘SIMLIGINI ILDIZIDAN QURUQ EKSTRAKTNI OLISH USULI

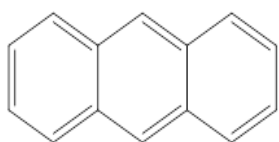
<sup>1</sup>Ishmuratova A.S., <sup>1</sup>To‘raev A.S., <sup>1</sup>Ibragimov B.T., <sup>1</sup>Ashurov J.M., <sup>2</sup>Xajibaev T.A.,  
<sup>1</sup>Islomov A.X.

<sup>1</sup>O‘zR FA akademik O.S.Sodiqov nomidagi bioorganik kimyo institute 100125, Toshkent shahar,  
Mirzo Ulug‘bek ko‘chasi 83. e-mail: [info@biochem.uz](mailto:info@biochem.uz)

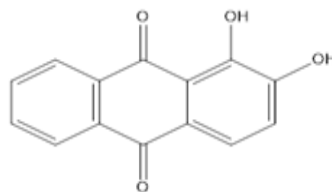
<sup>2</sup>O‘zR FA akademik S.Yu.Yunusov nomidagi o‘simlik moddalari kimyosi instituti

Bugungi kunda dunyo miqyosida mahalliy xom-ashyolar asosida samarali dori vositalarini yaratishni rivojlantirish yo‘nalishida ilmiy izlanishlarni yuqori darajada tashkil etish va milliy farmatsevtika bozorini sifatli dori vositalari bilan ta‘minlash borasida keng qamrovli chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda. Mazkur yo‘nalishda amalga oshirilgan chora-tadbirlar asosida raqobatbardosh preparatlarni tabiiy o‘simlik xom-ashyolari asosida ishlab chiqishni tashkillashtirish borasida bir qator muhim amaliy natijalarga erishilmoqda. Ma‘lumki ko‘p yillar davomida insonlar tomonidan foydalanilib kelinayotgan bo‘yoqdor ro‘yan (*Rubia tinctorum*) o‘simligi turlarining biologiyasini o‘rganish va mahalliy xom ashyolardan tabiiy dori vositalarini ajratib import o‘rnini bosuvchi arzon va sifatli preparat tayyorlash dastlabki hom ashyo bazalarini yaratish ishlari dolzarb ahamiyatga ega. Bunday preparatlarni *Rubia tinctorum* dorivor o‘simligidan ajratib, tibbiy amaliyotda va xalq xujaligida foydalanish mumkin. Bo‘yoqdor ro‘yan-*Rubia tinctorum* ro‘yandoshlar Rubicaeae oilasiga kirib O‘zbekistonda Asosan ariq bo‘ylarida, butalar orasida, kanallar bo‘yida, dalalarda va bog‘larda o‘sadi [1-3]

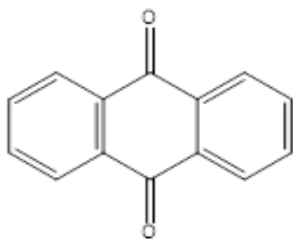
*Rubia tinctorum* o‘simligini ildizpoyasi kimyoviy tarkibida 5-6% gacha antratsen unumlari (alizarin, ruberitrin kislota, galiozin, purpurin, ksantopurpurin, psevdopurpurin, rubiadin-glyukozid, munistin, lutsidin, iberitsin va boshqalar) bo‘ladi. Antratsen unumlaridan tashqari o‘simlik ildizlaridagi organik kislotalar tarkibida 15% gacha qandlar, oqsillar, pektin moddalar, askorbin kislota hamda limon, olma, vino kislotalari, uglevodlar, fenolkarbon kislotalar va ularning hosilalari kumarin, antraxinon, triterpenoidlar, flavonoidlar (kversiten, kempferol, apigenin) ham uchraydi.



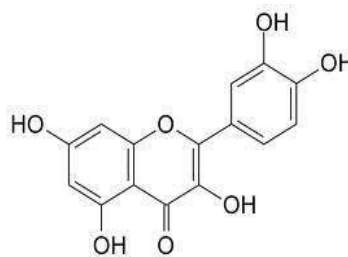
Antratsen



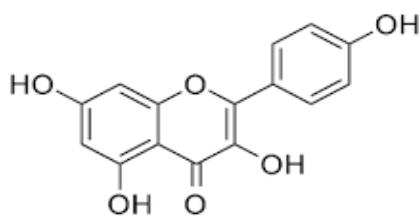
Alizarin



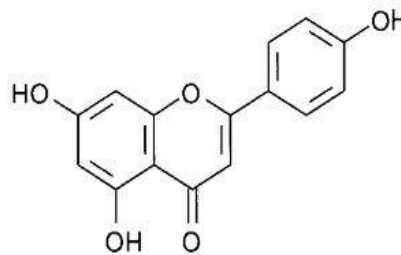
antiroxinon



kversiten



kempferol



apigenin

Bo'yoqdor ro'yan o'simligi tibbiyotda spazmalotik va siydik haydash hamda buyrak toshlarini (fosfatlarni) yumshatish ta'siriga ega. Shuning uchun dorivor preparatlari siydik yo'llari toshi, bo'yarak toshi hamda o't pufagi toshi va podagra kasalliklarida qo'llaniladi. Bo'yoqdor ro'yan o'simligi tibbiyotda ishlatilishidan tashqari Respublikamizda etishtiriladigan iplarni, gilam, mato, materiallarni buyashda tabiiy buyoq sifatida ro'yan o'simligidan ajratib olingan tabiiy kimyoviy moddalar bilan buyash ishlarini olib boriladi. [1-3]

Bugungi kunda dunyoda tabiiy dorivor o'simliklar asosida farmasevtika va tibbiyot sohasini ilmiy yondashuv orqali rivojlantirib yangi mahsulot biofaol qo'shimcha (BFQ) yaratilib, ishlab chiqarishga qo'yilsa va ish urinlari yaratilib, ishsizlar soni kamayadi hamda Respublikamizning ichki ehtiyojini qondirib, balki chetga ham eksport qilish imkoniyatini yaratishi bo'yicha ko'pgina olimlarimiz ilmiy izlanishlar olib borishmoqda, Bo'yoqdor ro'yan o'simligini O'zR FA akademik O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti olimlari bilan hamkorlikda O'zR FA O'simlik moddalari kimyosi Institutning tajriba ishlab chiqarish korxonasi qoshida ishga tushirilgan GMP sharoitiga moslashgan ilmiy-texnologik markazdagi soatiga 200 l eritmani quritish imkonini beruvchi «ZPG 150» (XXR) rusumli purkab quritish ekstraktorida ekstraksiya usullarini olib borish imkonini beruvchi qurilmada Bo'yoqdor ro'yan o'simligini ildizining 80 % li etanoldagi ekstraktini purkab quritish ekstraktorida ekstraksiya usulida olindi. Purkab quritish moslamasida issiq havo oqimini kirishi o'rtacha 170°C, chiqishi 80°C, qilib belgilandi. Olingan mahsulot miqdori 16-17 % dan kam bo'lmagan quruq ekstrakt substansiyasi maydalanib, tayyor mahsulot sifatida qadoqlandi.

**Xulosa:** Bo'yoqdor ro'yan o'simligini ildizining 80 % li etanoldagi ekstraktini purkab quritish ekstraktorida ekstraksiya usulida qo'riq substansiyasi miqdori 16-17 % olindi. Bo'yoqdor ro'yan o'simligini ildizining purkab quritish moslamasida substansiyasini olishda, issiq havo oqimini kirishi o'rtacha 170°C, chiqishi 80°C bulishi aniqlandi.

#### Adabiyotlar

[1] Исломов. А.Х., Ишмуратова.А.С., Файбуллаева.О.О., Кадирова.Ш.О., Ташпулатов.Ф.Н., Худойназаров.М., Абдуғаниев.А., Фаниев.Қ.//Rubia Tinctorum L ўсимлиги илдизини тиббиётда ишлатилиши ҳамда микро ва макроэлементлари миқдорини аниқлаш// ЎзМУ функционал полимерлар, илмий- амалий анжумани материаллари (19-20 март 2020йил) Б.315-316

[2] Ishmuratova A.S., Islomov A.X., Abdimalikov I.I. //Rubia tinctorum l o'simligini ildizining mineral elementlari va tabobatda qo'llanilishi//ARES, Academic Research In Educational Sciences Volume 3. Issue 5. 2022\05. ISSN:2181-1385.Gite-Factor:0,89/SIS:1,12. SJIF.5,7/UIF:6,1 DOL:10.24412/2181-1385-2022-5-1214-1220

[3] Ishmuratova A.S. Islamov A.Kh. //Determination of the toxicity of rubia tinctorum l. root extract// Международная научно-техническая конференция “Актуальные проблемы химии природных соединений”, 15–16 марта.Ташкент, 2023.- Р.-164.

## BETULA TURKESTANICA ROTH COMPARATIVE STUDY OF EXTRACTS OF SUBSTANCES IN THE COMPOSITION OF PLANTS

<sup>1</sup>Boboyorova Sh.M., <sup>1</sup>Gafurov M.B., <sup>1</sup>Baykhanova N.H., <sup>2</sup>Boboyev B.N., <sup>3</sup>Berdiyev E.T.,  
<sup>3</sup>Khaitov F.J., <sup>1,2</sup>Yuldashev Kh.A.

<sup>1</sup>Academy of Science Republic of Uzbekistan named after A.S. Sadykov Institute of Bioorganic  
Chemistry 100125, Tashkent, Mirzo Ulugbek street, 83.

<sup>2</sup>National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek 100174, Tashkent, Universitet  
st., 4.

<sup>3</sup>Tashkent State Agrar University 100020, Tashkent, Universitet st., 2.  
E-mail: boboyorovash@mail.ru

In recent years, the development and implementation of effective technologies for the processing of plant raw materials has become relevant. Much attention is paid to the further development of processes for the production of environmentally friendly products, especially the extraction of natural substances with high biological activity. In particular, the most promising representatives of lupane triterpenoids, betulin, betulinic acid and their derivatives, are of great interest due to their high biological activity. When studying and analyzing the biological activity of a number of synthesized derivatives, it was clearly seen that they effectively act on such viruses as HAIs, herpes, stomatitis and influenza. Betulin also regulates the biosynthesis of cholesterol and fatty acids, and is used in the treatment of type II diabetes by increasing the sensitivity of cells to insulin.

According to the results of studies [1], one of the natural compounds with effective antiviral effect is a class of terpenoids, betulin and especially its derivatives with structural changes and introduced ligands, new synthesized compounds directed against some viruses, and against them can have a directed effect.

Since most terpenoids are non-toxic compounds for living organisms and have a variety of biological activities, they are widely used in folk medicine and can be the basis for creating new drugs. Despite the fact that betulin is found in various plants, its largest amount is found in the bark of white birch. High-purity extracts of betulin and white birch bark in cosmetology and as food additives, and their semi-synthetic derivatives are widely used in medical practice [1].

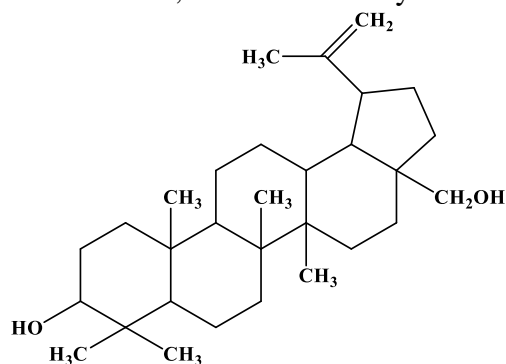


Figure 1. Structural formula of betulin

Considering the foregoing, we set the task of isolating betulin from the bark of white birch, which grows in natural conditions on the territory of the Maidontol nature reserve of the Bostanlyk region of our republic. It was first extracted in a Soxhlet apparatus using various solvents (isopropyl alcohol, ethyl acetate, hexane). The yields of extracted extractives were determined (Table 1). The results obtained were compared with the extractive substances of the plant *Betula pendula* Roth growing in Russia [3].

Based on the experiments performed, it was confirmed that the productivity is higher when using hexane as a solvent, which corresponds to the information presented in the literature. After the extraction of extractives from white birch bark during the experiments, the extractives were boiled for 4 hours in the presence of 20% NaOH aqueous solution and ethanol in order to purify

them from fatty substances. After evaporation of ethanol, it was washed with distilled water until neutral, recrystallized, and purified in ethanol. The products are listed in Table 1 below.

Table 1

Extraction results using various solvents

№	Amount of bark (g)	Solvents	Extraction time (hour)	Amount of extractives		Literature information [2]	Amount of betulin in extractives	
				g	%		(%)	(%)[2]
1	50	Isopropanol	12	13,2	26,4	20,6	46,0	46,0
2	50	ethyl acetate	12	17,1	34,2	15,5	68,0	60,0
3	50	Hexane	30	15,2	30,4	10,5	82,0	90,0

The amount of betulin in extracts extracted with various solvents was determined by the HPLC method. The IR spectrum was used to confirm the structure of betulin. In its IR spectrum, there is a C-C stretching vibration in the absorption frequency range of 1230-1320  $\text{cm}^{-1}$ , which is characteristic of lupeol and betulin. The frequency of bending vibrations of the -OH group appears at 1390  $\text{cm}^{-1}$ . The -CH<sub>3</sub> group has a bending vibration at 1470  $\text{cm}^{-1}$ , and the C=C bond has a stretching vibration at 1660  $\text{cm}^{-1}$ , the =CH<sub>2</sub> group has a stretching vibration at 2310-3070  $\text{cm}^{-1}$ , the -OH groups have a stretching vibration, frequency 3200-3600  $\text{cm}^{-1}$  is observed in [3]. The data of the obtained IR spectra correspond to the literature data.

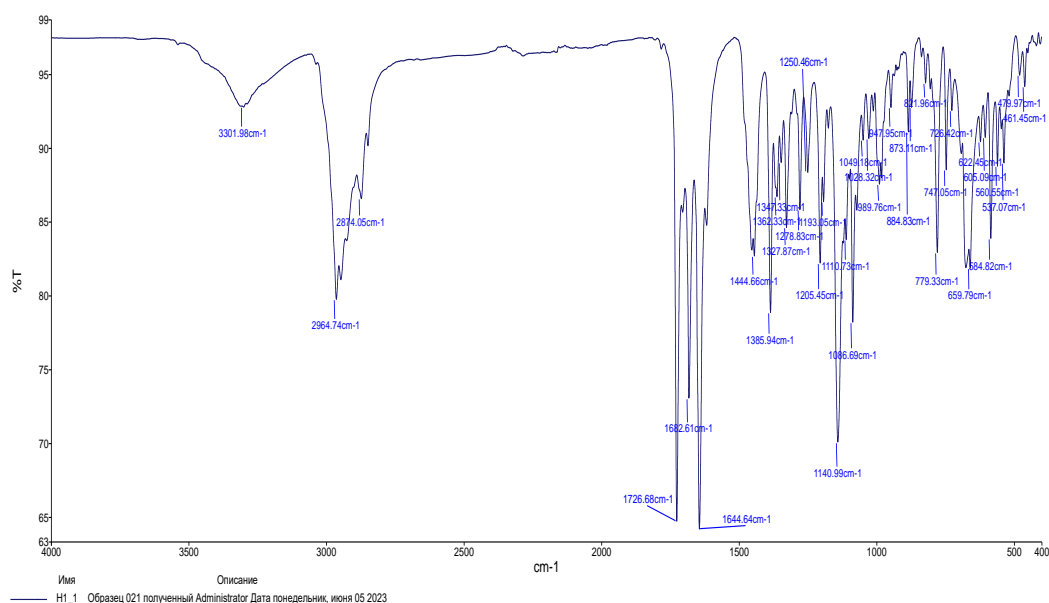


Figure 2. IR spectrum of betulin

#### Reference

- [1] P. Siman, A. Filipova, A. Ticha, M. Niang, A. Bezrouk, R. Havelek. PloS ONE. 2016. №1. V 5. P.1-14.
- [2] V.A. Levdansky, N.I. Polezhaeva. A.B. Kuznetsov. Chemistry of plant materials. 2004. No. 2. P.17-20
- [3] Sh.Sh. Turgunbaev, A.Kh. Khaitbaev. Universum: chemistry and biology. 2020. No. 8. (74)

ВЫДЕЛЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ  
СВОЙСТВ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ ОБОЛОЧЕК *AESCULUS*  
*HIPPOCASTANUM L.*

Филатова А.В., Шомуратов Ш.А., Азимова Л.Б., Джурабаев Д.Т., Тураев А.С.

Институт Биоорганической химии АН Республики Узбекистан, г. Ташкент  
ул. М. Улугбека, 83. e-mail: [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net)

К числу важнейших задач медицинской и фармацевтической науки относится поиск эффективных лекарственных средств на основе природных биологически активных веществ (БАВ), выделенных из растений.

Известно, что полисахариды, выделенные из растительного сырья, обладают антимикробной, иммуномодулирующей и рядом других активностей [1-3].

Перспективным источником получения препаратов, обладающих противовоспалительной и антиоксидантной активностями, является Каштан конский, произрастающий в Республике Узбекистан [4-6]. Продолжая изучение химического состава препаратов каштана конского, мы обратили внимание на то, что класс полисахаридов для данного объекта до настоящего времени почти не изучен.

В связи с этим **целью нашей работы** является выделение полисахаридов из оболочек плодов каштана конского (*Aesculus Hippocastanum L.*) и изучение физико-химических свойств.

**Результаты исследований**

Разработаны оптимальные условия экстракции полисахаридов из оболочек плодов каштана конского. Установлено, что при соотношении сырье:экстрагент 1:30 наблюдается самый высокий выход конечного продукта. Проведение 2-х и 3-х ступенчатой экстракции целесообразно, т.к. приводит к значимому увеличению выхода конечного продукта. Оптимальным значением температуры экстракции, используемым для получения ПС является 95 °С. Наибольший выход продукта наблюдается при степени упаривания в 4 раза. Проведен дисперсионный анализ влияния факторов на выход полисахаридов.

Проведены ИК и ЯМР исследования выделенных полисахаридов.

В ИК-спектрах исследуемых образцов обнаружены все полосы поглощения, характерные для полисахаридов и меланинов: N–H связей меланинов в области 2900 см<sup>-1</sup>, полоса поглощения в интервале 2885-2953 см<sup>-1</sup> соответствует валентным колебаниям атома углерода C–H связей C6 полисахаридов. В интервале 1440-1608 см<sup>-1</sup> находятся полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям C=C связи ароматического кольца меланина и C=O связи карбоксильных групп. В области 1140-1280 см<sup>-1</sup> наблюдаются полосы поглощения, соответствующие полисахаридам и C–O связи карбоксильных групп. В спектрах отмечены полосы поглощения в интервале 1016-1140 см<sup>-1</sup>, соответствующие валентным колебаниям C–O–C связей глюкопиранозного кольца полисахаридов. В области 500-650 см<sup>-1</sup> присутствуют полосы поглощения, характерные для различных типов колебаний C–H связи. В <sup>13</sup>C ЯМР спектрах наблюдались сигналы, соответствующие общим полисахаридам (рис.1). Пики, соответствующие C-2, C-3, C-5 и C-5' (образуется за счет C-6 гликозидного связывания), были обнаружены в диапазоне 71-75 м.д. Также наблюдались пики в диапазоне 69-70 м.д., соответствующие атомам углерода C-4 и C-4, связанные гликозидной связью. Пики, соответствующие атому углерода C-4, связанному гликозидной связью, образовывались в диапазоне 79-85 м.д. В диапазоне 66-70 м.д. наблюдались пики,



соответствующие атому углерода C-6, участвующего при глюкозидном связывании. Пики, соответствующие атому углерода C6, наблюдались в диапазоне 60-64 м.д.

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах образцов пики в диапазоне 4,8-5,4 м.д. соответствуют атомам аномерного водорода H-1 в  $\alpha$ -D-глюканах. Пики, соответствующие атому углерода C6, наблюдались в диапазоне 60-64 м.д.

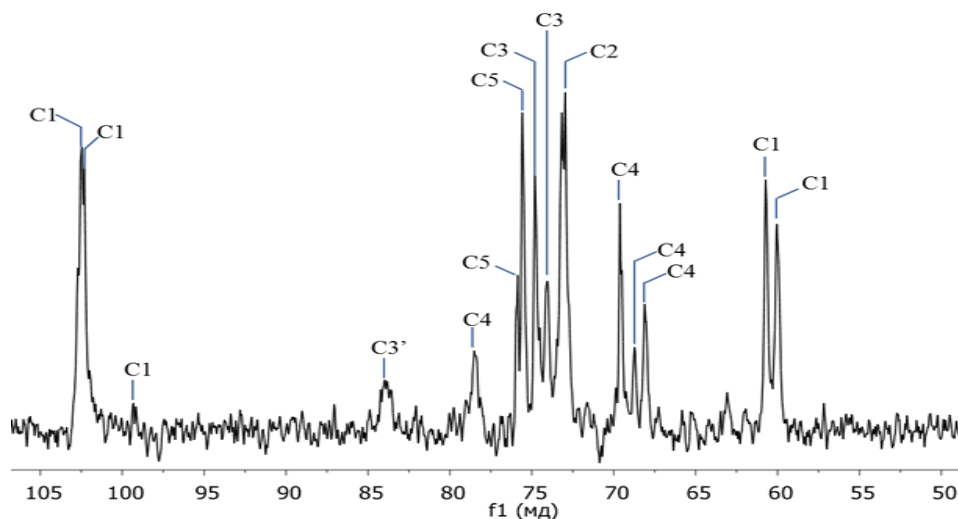


Рисунок 1.  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектры полисахаридов, выделенных из каштана конского

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах образцов пики в диапазоне 4,5-4,8 м.д. соответствуют атомам аномерного водорода H-1. В диапазоне 3,2-4,0 м.д. спектра  $^1\text{H}$ -ЯМР наблюдались пики, соответствующие атомам водорода H-2, H-3, H-4, H-5, H-6. В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах наблюдались сигналы, соответствующие общим полисахаридам.

Исследована острая токсичность полисахаридов, выделенных из оболочек (*Aesculus Hippocastanum* L.) каштана конского. Установлено, что при однократном внутрижелудочном введении полисахаридов средняя летальная доза соответствует- ЛД50 >2000 мг/кг. В соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития (OECD) данный препарат относится к V классу токсичности веществ (Практически нетоксично).

#### Литература

- [1] Blinov N. P. Chemistry of microbial polysaccharides. Moskva: Vyshaiascola, 1984. P.256.
- [2] Ooi V.E., Liu F. Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. Curr. Med.Chem. 7(7). 2000. P. 715-729. DOI: 10.2174/0929867003374705.
- [3] Soboleva V.A., Kolomiyets A.A. Получение гомеопатических препаратов Aesculus и их физико-химические исследования. Provizor, no. 21, 2007. pp. 45-49. (in Russ.).
- [4] Mojziso G., Mojzis J., Pilatova M., Varinska L., Ivanova L. Strojny L., Richnavsky J. Antiproliferative and antian-giogenic properties of horse chestnut extract. Phytotherapy Research. 2013. Vol. 27. №2. Pp. 159-165.
- [5] Celep A.G.S., Yilmaz S., Coruh N. Antioxidant Capacity and Cytotoxicity of Aesculus hippocastanum on Breast Cancer MCF-7 Cells. Journal of Food and Drug Analysis, 2012, vol. 20, no. 3, pp. 692–698. DOI: 10.6227/jfda.2012200318.
- [6] Малоштан Л. Н., Башура А. А., Половко Н.П. Доклиническое исследование специфической активности настойки листьев каштана конского. Клиническая фармация, 2011. Т. 15. №4. С. 57-59.

## OPTIMISATION OF ISOLATION OF PEPTIDES FROM *BUFO VIRIDIS* VENOM

<sup>1</sup>Mukhamedov N.R., <sup>1</sup>Kayumov M.B., <sup>2,1</sup>Ortikov S., <sup>1</sup>Tashmukhamedov M.S.,  
<sup>1</sup>Mirzaakhmedov Sh.Ya.

<sup>1</sup>Republic of Uzbekistan, Tashkent 100125, Mirzo Ulugbek St. 83, Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, [khodja.chr@gmail.com](mailto:khodja.chr@gmail.com)

<sup>2</sup>Republic of Uzbekistan, Tashkent 100174, University St. 4, National University of Uzbekistan, Department of Chemistry of Natural Compounds

*Bufo viridis*, known as a green toad is a widespread species of toad in the genus *Bufo*. Its venom contains small molecular mass compounds, peptides, and proteins. The venom arsenal can be used as a source of potential biologically active compounds which promise therapeutic application. Proteins of green toad venom are studied well. However, peptides of the venom are less studied so far.

Therefore, it is the subject of interest in our studies related to isolation, identification, and biological activity study of the peptides from venoms of spiders, scorpions, snakes, and reptiles. The aim of the research is the optimization of separation and isolation conditions of low molecular weight peptides from green toad venom. There are some complications in working with toad venom: the first one is its solution is very viscous and the second is after drying fractions of the venom they become insoluble or low-soluble which makes experiments hard to complete. To eliminate high viscosity, we dissolved the venom in concentrated buffer solutions and/or added some NaCl to the solution of the venom. Because, when the solution of macromolecules is viscous, it is due to various types of intermolecular interactions between side-chain functional groups. If the macromolecule has fibrillary conformation, the number of such interactions increases and it is directly proportional to the viscosity. Chaotropic agents, for example, salts can disrupt interactions causing high viscosity. To avoid bad solubility of the venom fractions after lyophilization, we kept the fractions in the refrigerator without drying. By doing so, the following tasks were conducted: 1) studying of solubility of the venom; 2) ultrafiltration and/or gel-filtration of the venom; 3) analysis of the fractions by HPLC.

The venom was dissolved in water, 50 mM NaCl solution, and 50 mM PSP pH 7.2 to check its solubility. The solubility was almost the same in the case of 50 mM NaCl solution and 50 mM PSP pH 7.2. We selected the phosphate buffer as a solvent for further steps. Because its controllable pH allows us to keep reproducibility and manipulate our experiments.

Ultrafiltration was carried out using ultrafiltration membranes of 10 kDa and 3 kDa sizes. >10 kDa, <10->3 kDa, and <3 kDa fractions of the venom were obtained. The fractions were stored at -20 °C.

Sephadex G-25 was used for gel filtration and five fractions were obtained in the result. The first fraction was of very high intensity which corresponds to proteins with large molecular masses, and the rest fractions of low intensity are considered to be peptides and low molecular weight compounds (Figure 1).

HPLC analysis of the venom, its ethanol precipitate and ethanol part, and the fractions obtained by parallel ultra- and gel-filtrations was carried out using the C-18 column in the gradient mode of MeCN against 0.1 % TFA. HPLC profiles of all samples were analyzed using Origin software. The results indicated that peaks of high intensity with retention times 2.3, 13.7, 14.4, and 16.2 minutes belong to the low molecular weight compounds in the ethanol part (Figure 2).

Therefore, it was found that working with ethanol precipitate which is free of low molecular weight compounds is preferred.

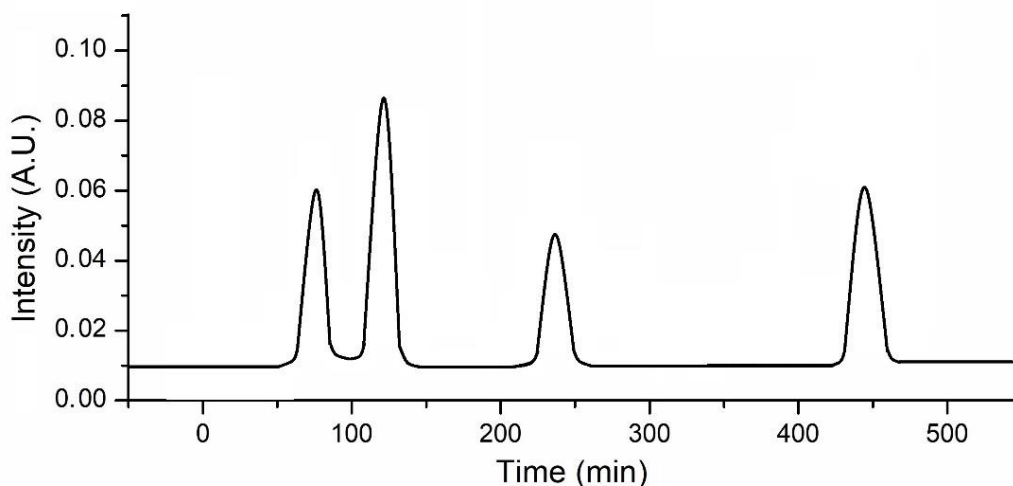


Figure 1. Gel-filtration profile of toad venom in Sephadex G-25.

HPLC profile of the ultra-filtration fractions of the precipitate did not demonstrate a significant difference from the precipitate itself or each other. In the case of gel-filtration fractions of 2, 3, and 4 had an increase of some peaks on their HPLC profile.

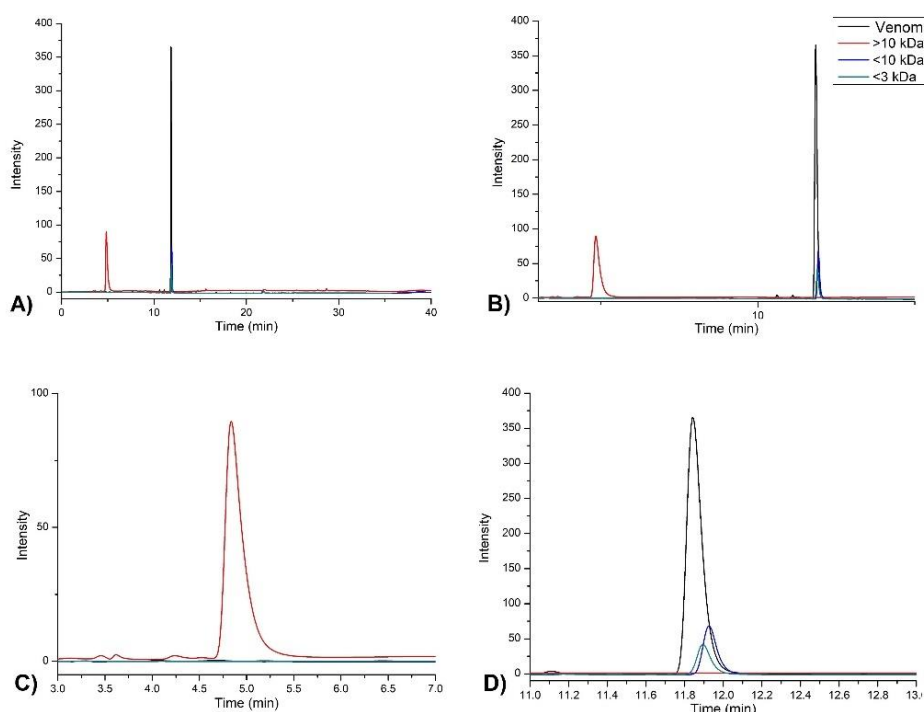


Figure 2. HPLC profile of toad venom and its ultra-filtration fractions.

It can be concluded that working with peptides of black widow venom precipitated by ethanol lets us get rid of low molecular weight organic compounds and the separation of peptides by gel-filtration is more efficient compared to using ultra-filtration membranes.

## BESHYAPROQLI *PARTHENOCİSSUS QUINQUEFOLIA* MEVASIDAGI FLAVONOIDLAR MIQDORINI ANIQLASH

Asqarov I.R., Isaev Yu.T., Rustamov S.A., Malikova I.

Андижон давлат университети, андижон шаҳар Университет кўча 129-уй

Hozirda dunyo ilmiy markazlarida o'simlik xomashyolaridan biologik faol moddalarni ajratib olish, ularning kimyoviy tuzilishi va biologik faolligini tekshirish, ular asosida yangi pereparatlarni olish bo'yicha tadqiqotlar olib borilmoqda. Hozirgi vaqtda tibbiyot amaliyotida foydalanib kelinayotgan pereparatlarni 45% ni kelib chiqishi tabiiy manbalarga borib taqaladi. Tabiiy manbalardan olinadigan dori-darmonlar olish samaradorligi, organizm tomonidan oson o'zlashtirilishi va kam nojo'ya ta'siri tufayli yuqori talabga ega bo'lib qolmoqda. Kimyo fanini oldida turgan muammolardan biri tarkibiida biologik faol moddalarga boy bo'lgan o'simlik turlarini aniqlash, ulardan biologik faol moddalar ajratib olish va farmatsevtika sanoatiga tavsiya etish kimyo sohasining asosiy vazifasiga aylanmoqda.

Shunday o'simliklardan biri *Parthenocissus quinquefolia* (беш япрокли партинасесус) o'simligi hisoblanib o'zining boy kimyoviy tarkibi bilan shu turdagi o'simliklardan farq qilishi ilmiy adabiyotlarda keltirilib o'tilgan [1].

Shundan kelib chiqib Andijon viloyatida o'suvchi *Parthenocissus quinquefolia* o'simligi mevasi tarkibidagi makro va mikroelementlar, flavonoidlarni umumiy miqdorini o'rganish, hamda farmasevtika sanoati uchun tabiiy xom ashyo sifatida taklif qilishdan iborat.

Ma'lumki, makro va mikroelementlar inson organizmda juda oz miqdorda bo'lishiga qaramay juda muhim vazifalarni bajaradi. Shunday vazifalardan biri vitaminlar kabi biokimyoviy jarayonlarda koferment vazifasini bajaradilar. Makro va mikroelementlarning juda kam miqdorda yetishmasligi ham katta patologik jarayonga sabab bo'ladi, masalan rux yetishmasligi 13-18 foiz hollarda homila va chaqaloqda gidrotsefaliya, tanglay nuqsoni, umurtqa egriligi, churralar hosil bo'lishi, yurak nuqsonlari va boshqa o'zgarishlarni keltirib chiqarishi mumkin. Shu sababdan tekshirilgan o'simlik tarkibida makro va mikroelementlar, shuningdek og'ir metallarni sifat va miqdoriy o'rganish ham muhim ahamiyat kasb etadi natijada dori vosilari hamda biologik faol qo'shimchalar ishlab chiqishga asos bo'la oladi.

1-жадвал

*Parthenocissus quinquefolia* mevasi tarkibidagi makro va mikroelementlar tarkibi  
(мг/кг)

Mn	Cr	As	Mg	Na	Li	K	Ca	Fe	Ni	Cu	Zn
0.048	0.005	0.094	5.238	0.259	0.006	111.2	17.486	0.47	0.021	0.115	0.119
Al	B	P	S	Se	Sn	Sb	Pb	Hg	V	Ba	Mo
0.174	0.297	18.573	0.071	0.055	0.031	0.016	0.016	0.002	0.013	0.012	0.011

Ushbu o'simlik mevasi tarkibida asosan 24 xil elementlar aniqlanib, ular orasida K, Ca, P, Mg, Fe miqdorlari nisbatan ko'proq ekanligi aniqlandi.

O'simliklarning ikkilamchi metabolitlari orasida eng keng o'rganilgan va tibbiyot hamda biologik faol qo'shimchalar olishda eng ko'p foydalaniladigan birikmalardan biri flavanoidlar hisoblanadi.

Flavonoidlarni miqdorini aniqlashda [2] usulidan foydalanildi. Tadqiqot ob'ekti sifatida 1 mm elakdan o'tadigan zarracha kattaligiga qadar maydalangan *Parthenocissus quinquefolia* mevasi olindi.

**Natijalar:** spektrofotometrik usulda optik zichlikni o'lchash yo'li bilan *Parthenocissus quinquefolia* mevalaridagi umumiy flavonoidlar miqdori aniqlandi. Flavonoidlar miqdorini aniqlashning optimal sharoitlari: mahsulot nisbati:ekstrakt, xom ashyoni maydalash darajasi, ekstraktsiya vaqti quyidagi 2-jadvalda keltirilgan.

2-jadval

*Parthenocissus quinquefolia* mevasi tarkibida umumiy flavonoidlar miqdori (mg/100 g)

Ekstragent	Mahsulot-ekstragent nisbati	Maydaliligi, mm	Ekstraksiya vaqti, min.	Umumiy flavonoidlar miqdori, %
Etil spirti 30%	1:5	1,0	30	0,268
Etil spirti 30%	1:5	1,0	60	0,299
Etil spirti 30%	1:5	1,0	90	0,351
Etil spirti 45%	1:5	1,0	30	0,4158
Etil spirti 45%	1:5	1,0	60	<b>0,455</b>
Etil spirti 45%	1:5	1,0	90	0,440
Etil spirti 96%	1:5	1,0	30	0,375
Etil spirti 96%	1:5	1,0	60	0,393
Etil spirti 96%	1:5	1,0	90	0,369

Jadvallar ma'lumotlaridan ko'rinib turibdiki, umumiy flavonoidlar 45% etanol bilan 60 daqiqa davomida ekstraktsiya qilishda eng yuqori mahsuldorlikka ega bo'lgan.

Xulosa:

1. Mahalliy sharoitda yetishtiriladigan *Parthenocissus quinquefolia* mevasidagi flavonoidlar 30%, 45% va 96% etil spirti bilan ekstraktsiya qilindi.

2. *Parthenocissus quinquefolia* memasi tarkibidagi umumiy flavonoidlarni ekstraktsiya qilishning optimal sharoiti 45% (v/v) etil spirti eritmasi bilan 60 daqiqa davomida ekstraktsiya qilish ekanligi aniqlandi.

Olingan natijalar asosida *Parthenocissus quinquefolia* mevasi, biologik faol birikmalar manbai sifatida tavsiya etish uchun asos bo'lib xizmat qiladi

Adabiyot

[1] Plant Guide: VIRGINIA CREEPER *Parthenocissus quinquefolia*". United States Department of Agriculture. Retrieved July 30, 2021.

[2] Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М., 2018.Т. 4 С. 6622-6633.

## MACLURA POMIFERA MEVASIDAN OLINGAN PREPARATLARNING ANTIOKSIDANTLIK FAOLLIGINI ANIQLASH

<sup>1\*</sup>Nazarova S.B., <sup>2</sup>Mustafakulov M.A., <sup>1</sup>Normatov A.M

<sup>1</sup>Toshkent kimyo texnologiya instituti. Toshkent shahri. Navoiy ko'chasi 32-uy. e-mail:  
[sarvinonazarova124@gmail.com](mailto:sarvinonazarova124@gmail.com). Tel. +99894 338-55-11

<sup>2</sup>M.Ulug'bek nomidagi O'zMU huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti. Toshkent shahri.  
Olmazor tumani. Universitet ko'chasi 4-uy.

Jahon farmasevtika sanoatining jadal rivojlanishi, ishlab chiqarishning ortishi, shuningdek kasalliklarga qarshi dorivor o'simlik preparatlaridan foydalanishga qaratilgan ilmiy va amaliy tadqiqotlar bugungi kunimizning muhim masalalaridan biri bo'lib qolmoqda.

Qadimdan maklyura mevasining yog'li, spirtli, suvli va boshqa ekstraktlari xalq tabobatida antioksidant, viruslarga qarshi, yarani davolovchi, shamollashga qarshi, bakteriyalarga qarshi, rak kasalliklariga qarshi, og'riq qoldiruvchi va turli kasalliklarni davolash uchun ishlatilib kelinadi. [1]

**Ishning maqsadi:** Toshkent shaxri hududlaridan olingan *Maclura pomifera* o'simlik meva na'munalarining suvli, 70% li etanol va etil asetat ekstraktlarining antioksidant faolligini o'rganishdan iborat.

Tadqiq qilinadigan preparatlarning fitokimyoviy tekshiruvlari orqali antioksidantlik faollik aniqlanadi hamda bir nechta usullarni qo'llash orqali boholanadi.

**Tadqiqot usuli.** Preparatlarning antioksidantlik faolligi adrenalinning in vitro sharoitida autooksidlanish reaksiyasining ingibitirlanishi bilan aniqlanadi hamda kislorodning erkin shaklini hosil bo'lishiga to'sqinlik qiladi. Metod adrenalinning autooksidlanish reaksiyasining ingibitirlanishiga asoslangan, preparatlarning in vitro sharoitida adrenalinni vaqt davomida KFSHni hosil bo'lishi va autooksidlanishi hisobiga (%) foizlarda ifodalanadi.

Buning uchun 0,2 M natriy-karbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-NaHCO}_3$ ) pH=10,65 li buferidan 2,0 ml, adrenalin (epinefrin) gidrokloridning 0,18% eritmasidan 56 mkl olinadi, 30 mkl antioksidant preparat solinadi hamda tez aralashtirib 30 soniyadan 10 daqiqa mobaynida 347 nm to'lqin uzunligida 10 mm kyuvetada Cary 60 UV-Vis Agilet Technologies spektrofotometrda tekshirildi. Tadqiq qilinayotgan (ekstraktning 1 ml dagi konsentratsiyasi 1 mg) miqdori standart sifatida ishlatiladi. Nazorat namuna sifatida 0,2 M 2,0 ml bufer, 0,18% 56 mkl (5,46 mM) adrenalin ishlatiladi.

Antioksidant faolligini adrenalinning autooksidlanishini ingibirlanishiga ko'ra foizlarda ifodalandi va quyidagi formula bilan hisoblanadi.

$$AA\% = \frac{D_1 - D_2 \times 100}{D_1}$$

D<sub>1</sub>-buferga qo'shilgan adrenalin gidroklorid eritmasining optik zichligi;

D<sub>2</sub>-buferga qo'shilgan tadqiq qilinayotgan ekstraktning va adrenalin gidrokloridning optik zichligi. [2]

1-jadval. Tekshirilayotgan preparatlar

№	Preparat	Tarkibi	Eruvchanligi	In vitro mkg/ml
1	Etil atsetat 1	No'malum	suv	100/250/500/750/1000
2	Etil atsetat 2	No'malum	suv	100/250/500/750/1000
3	Etil spirt 70 %	No'malum	suv	100/250/500/750/1000
4	Suv 1/10	No'malum	suv	100/250/500/750/1000



2-jadval. Quyidagi preparatlarning antioksidantlik hususiyatlari o'rganildi

№	Modda	Nazorat	Tajriba	%
<i>Etil atsetatli eritma (1)</i>				
1	Etil atsetat (10%) 100 mg/ml	0,2017	0.1937	<b>3.97</b>
2	Etil atsetat (25%) 250 mg/ml	0,2017	0.1909	<b>5.35</b>
3	Etil atsetat (50%) 500 mg/ml	0,2017	0.1830	<b>9.27</b>
4	Etil atsetat (75%) 750 mg/ml	0,2017	0.1794	<b>11.05</b>
5	Etil atsetat (100%) 1000 mg/ml	0,2017	0.1780	<b>11.75</b>
<i>Etil atsetatli eritma (2)</i>				
1	Etil atsetat 2 (10%) 100 mg/ml	0,2017	0.1948	<b>3.42</b>
2	Etil atsetat 2 (25%) 250 mg/ml	0,2017	0.1922	<b>4.71</b>
3	Etil atsetat 2 (50%) 500 mg/ml	0,2017	0.1843	<b>8.62</b>
4	Etil atsetat 2 (75%) 750 mg/ml	0,2017	0.1831	<b>9.22</b>
5	Etil atsetat 2 (100%) 1000 mg/ml	0,2017	0.1813	<b>10.11</b>
<i>Etil spirtli eritma (70 %)</i>				
1	Etil spirt 70 % (10%) 100 mg/ml	0,2017	0.1891	<b>6.24</b>
2	Etil spirt 70 % (25%) 250 mg/ml	0,2017	0.1800	<b>10.75</b>
3	Etil spirt 70 % (50%) 500 mg/ml	0,2017	0.1644	<b>18.49</b>
4	Etil spirt 70 % (75%) 750 mg/ml	0,2017	0.1594	<b>20.97</b>
5	Etil spirt 70 % (100%) 1000 mg/ml	0,2017	0.1579	<b>21.71</b>
<i>Suvli eritma (1/10)</i>				
1	Suv 1/10 (10%) 100 mg/ml	0,2017	0.1670	<b>17.20</b>
2	Suv 1/10 (25%) 250 mg/ml	0,2017	0.1615	<b>19.93</b>
3	Suv 1/10 (50%) 500 mg/ml	0,2017	0.1593	<b>21.02</b>
4	Suv 1/10 (75%) 750 mg/ml	0,2017	0.1541	<b>23.60</b>
5	Suv 1/10 (100%) 1000 mg/ml	0,2017	0.1519	<b>24.69</b>
<i>Standart antioksidant</i>				
1	Glikozid			<b>10,0%</b>
2	Kversetin			<b>37,4%</b>

### Xulosa

Adrenalinning *in vitro* sharoitida autooksidlanish metodi bilan preparatlarning antioksidantlik faolligini aniqlandi. Tadqiq qilinadigan preparatlarning fitokimyoviy tekshiruvlari orqali antioksidantlik faolligi baholandi.

Preparatlarning antioksidantlik faolligi adrenalinning *in vitro* sharoitida autooksidlanish reaksiyasining ingibitirlanishi bilan aniqlandi hamda kislorodning erkin shaklini hosil bo'lishiga to'sqinlik qildi. *Maclura pomifera* o'simlik mevasining barcha eritmaları standart antioksidant kversetin hamda gliklazid antioksidantlari bilan solishtirildi. Tahlil qilingan na'munalarning barchasi antioksidantlik hususiyatlari mavjudligini ko'rsatdi. Mazkur o'simlik mevasi asosida tayyorlangan eritmalar tahlillaridan olingan natijalar ijobiyligi bois keyingi tadqiqotlarda ham ushbu preparatlardan foydalanish maqsadga muvoffiq bo'ladi.

### Adabiyotlar

[1] Коротков, В.А. Вибір оптимальної технології одержання олійного екстракту плодів маклюри/ Фармац. журн. – 2013. – № 6. – С. 36–41.

[2] Е.И. Рябинина, Е.Е. Зотова, Е.Н. Ветрова, Н.И. Пономарева, Т.Н. Илюшина/ Новый подход в оценке антиоксидантной активности растительного сырья при исследовании процесса аутоокисления адреналина. Химия растительного сырья. 2011. №3. С. 117–121.

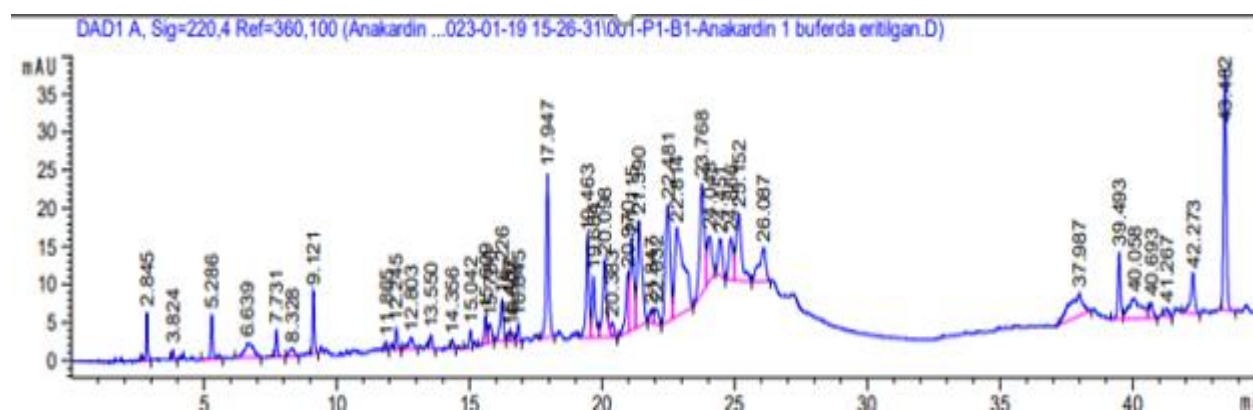
## PISTACIA VERA O'SIMLIGINING FENOL BIRIKMALARI

Maxmudov R., Lutpillaev G'., Abdulladjanova N., Salixov Sh., Ziyavitdinov J.

O'zRFA akad.O.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti katta ilmiy xodimi  
E-mail: chemist.makhmudov@gmail.com. tel:+998949478400

Ilk bor Toshkent viloyati Bo'stonliq tumanining Qizilsuv tog' tizmalaridan terib keltirilib *Pistacia vera* (xandon pista) barglarining kimyoviy tarkibi o'rganildi. Avval o'simlik xom ashyosi birin - ketin xloroform va 70% atseton bilan ekstraktsiya qilindi. Atsetonli ekstrakt rotorli bug'latkichda suvli qism qolgunicha haydaldi. So'ng suvli qismga etilatsetat qo'shib, etilatsetatli fraksiyaga ajratildi. Kolonkali xromatografiya usulidan foydalanib etilatsetatli fraksiyadan individual birikmalar ajratib olindi va ularning kimyoviy tuzilishlari fizik-kimyoviy usullar yordamida aniqlandi.

Olingan polifenollar yig'indisi kimyoviy tarkibini o'rganish maqsadida yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YuSSX) usulidan foydalanildi. Olingan natijalarga ko'ra polifenollar yig'indisi tarkibida 20 dan ortiq fenol birikmalariga mansub birikmalar borligi ma'lum bo'ldi.



1-rasm. O'simlikdan ajratib olingan polifenollar yig'indisini YuSSX taxlili

Etilatsetatli fraksiya tarkibidan ajratib olingan polifenollar yig'indisi tarkibidagi birikmalarni molekulyar massalari Q-TOF LC-MS Agilent Technologies seriyali 6520B apparatida aniqlandi.

Mass spektrda olingan natijalar taxlil qilinganda polifenollar yig'indisi tarkibida yuqori molekulyar fenol birikmalar sinflariga mansub gallotaninlar va falvonoidlarni gall kislota bilan xosil qilgan birikmalariga tegishli massalarga ega bo'lgan birikmalar borligi ma'lum bo'ldi.

1-jadval

Polifenollar yig'indisi tarkibidagi birikmalarning mass-spektrlari

R <sub>t</sub> , min	Birikmalar	Mm	[M-H] <sup>-</sup>	MS/MS fragmentlar, m/z
1.89	Galloil glyukoza	332	331	169 (36.01), 137 (100), 125 (7.17)
2.076	Gall kislota	170	169	125 (100)
9.696	Myrisetin geksozid	480	479	316 (100), 179 (6.10), 271 (12)
10.294	Kvertsetin galloyl glyukozid	616	615	301 (78) 463 (34)
10.479	Kvertsetin glukozid	464	463	301 (100); 300 (75); 271 (5); 179 (5)

10.777	Oktagalloil glyukoza	1392	1391	1243, 1091, 939, 787, 635, 483, 331, 169
11.171	Pentagalloil glyukoza	940	939	769, 787, 635, 483, 331, 169
11.991	Geksagalloil glukoza	1092	1091	939, 787, 769, 635, 617, 483, 465, 447, 431, 331, 295, 169
12.696	Geptagalloil glyukoza	1244	1243	1091, 939, 787, 635, 483, 331, 169
13.329	Oktagalloil glyukoza	1392	1391	1243, 1091, 939, 787, 635, 483, 331, 169
13.926	Nonagalloil glyukoza	1548	1547	1395, 1243, 1091, 939, 787, 635, 483, 331, 169
15.325	Dekagalloil glyukoza	1700	1699	1547, 1395, 1243, 1091, 939, 787, 635, 483, 331, 169
16.43	Nonadekagalloil glyukoza	1852	1851	1699, 1547, 1395, 1243, 1091, 939, 787, 635, 483, 331, 169

Polifenollar yig'indisi Sephadex LH-20 adsorbenti solingan kolonkada 50% va 80 % suvli etanol bilan yuvib ikkita fraktsiyaga bo'lindi. Birinchi fraksiya tarkibidan 34 mg, ikkinchisidan 49 mg to'q sariq rangli, birikmalar ajratib olindi. Olingan moddalarni tarkibini yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi usulida tekshirilganda 1-fraktsiya tarkibida beshta modda, 2-fraktsiya tarkibida esa oltita modda borligini aniqlandi. Olingan birinchi fraktsiya tarkibidan alohida birikmalarni ajratib olib, tozalash maqsadida Sephadex LH-20 adsorbentidan foydalanib, qayta kolonkali xromatografiya qilindi. Elyuent sifatida etanol-suv 40% dan 96% gacha. Natijada o'zida 5 ta modda saqlagan fraktsiyalar ajratib olindi. Ikkinchi fraktsiyadan ajratib olingan moddalarni alohida birikmalarga ajratish olish maqsadida Toyopearl HW 40 F adsorbentida suv-metanol (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 %) metanolni kontsentratsiyasi ortib borish tartibida yuvib borildi. Yuvish jarayonida kolonkadan tushayotgan moddalarni yupqa qatlamli xromatografiya (YuQX) usulida tekirilib, o'xshash fraktsiyalar biri-biriga qo'shish natijasida idividual moddalar saqlagan fraktsiyalarga bo'lib olindi va moddalarni kristallga tushirish va cho'ktirish metodlaridan foydalanib 6 ta modda ajratib olindi. Ajratib olingan moddalarning fizik-kimyoviy xarakteristikalarini adabiyot ma'lumotlari bilan taqqoslagan holda ularni gall kislotasi, 1,3,4,6-besh-O-galloil- $\beta$ -D-glyukoza, kvartetin-3-O- $\beta$ -D-glyukopiranozid, 1,2,3,4,6-besh-O-galloil- $\beta$ -D-glyukoza, 3-O-bisgalloil-1,2,4,6-to'rt-O-galloil- $\beta$ -D-glyukoza, 6-O-bisgalloil-1,2,3,4-to'rt-O-galloil- $\beta$ -D-glyukoza va 3,6-O-bisgalloil-1,2,4-uch-O-galloil- $\beta$ -D-glyukoza bilan identifikatsiya qilindi [1-3]. Xozirgi kunda ajratib olingan birimalarning biologik va farmakologik faolliklari o'rganilmoqda.

#### Adabiyotlar

- [1] Lee, T.-S.; Bae, Y.-S. A Gallotannin from *Cercidiphyllum japonicum* leaves. *J. Korean Wood Sci. Technol.* 2015, 43, 558–565.
- [2] Taiwo, B.J.; Popoola, T.D.; van Heerden, F.R.; Fatokun, A.A. Pentagalloylglucose, isolated from the leaf extract of *Anacardium occidentale* L., could elicit rapid and selective cytotoxicity in cancer cells. *BMC Complement. Med. Ther.* 2020, 20, 287–295.
- [3] Hwang, J.; Kong, T.; Baek, N.; Pyun, Y. Alpha-Glycosidase inhibitory activity of hexagalloylglucose from the galls of *Quercus infectoria*. *Planta Med.* 2000, 66, 273–274.

## КОМПОНЕНТНЫЙ И ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ СЕМЯН ЧЕРНУШКИ ПОСЕВНОЙ *NIGELLA SATIVA*

Худойбердиев Т.А., Ощепкова Ю.И.

Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улугбека 83,  
Институт биоорганической химии АН РУз, joshepkova05@rambler.ru

Семена *Nigella sativa* L. используются в странах Ближнего Востока и Южной Азии для лечения самых разных недугов и считаются панацеей. Например, семена или масло из семян использовались для борьбы с диабетом, гипертонией, раком (лейкемия, печень, легкие, почки, простата, грудь, шейка матки, кожа), воспалениями, заболеваниями печени, артритом, заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми осложнениями и дерматологическими состояниями [1]. ГХ-МС-анализ экстракта семян показал, что он представляет собой смесь восьми жирных кислот и 32 летучих терпенов. Были идентифицированы основные терпены: тимохинон (TQ), дитимохинон (DTQ), трансанетол, п-цимен, лимонин и карвон [2]. TQ и DTQ являются цитотоксичными для различных типов опухолей [3]. Кроме того, в семенах *Nigella sativa* были идентифицированы дитерпены, тритерпены и терпеновые алкалоиды. Метанольный экстракт семян содержит два типа алкалоидов, тогда как основным активным ингредиентом, выделенным из эфирного масла *Nigella sativa*, является TQ.

В литературе также указано, что экстракты и/или масло семян *Nigella sativa* содержат множество других компонентов, таких как белки, углеводы, витамины, диетические минералы (такие как Fe и Zn), сырая клетчатка, алкалоиды, сапонины, стероиды, терпеноиды, п-цимен, лимонен и жирные кислоты [4]. Для лучшего понимания фармакотерапевтических свойств и возможности применения необходимо проведение дополнительных исследований по изучению химического состава семян, культивируемых в Центральном-Азиатском регионе.

Целью настоящих исследований было определение компонентного и фитохимического состава семян чернушки посевной *Nigella sativa*, произрастающей на территории Республики Узбекистан.

Метилловые эфиры жирных кислот (МЭЖК) семян чернушки посевной разделяли методом газовой хроматографии на приборе Agilent 7820A GC (Agilent Technologies, США), оснащенном пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой HP-Innowax 30 м×0,25 мм×0,25 мкм (полиэтиленгликоль). Идентификацию МЭЖК производили по времени удерживания при разделении стандартных смесей этих веществ (AccuStandart, США) и оценивали в процентах от весового суммарного содержания по отношению к внутреннему стандарту.

По результатам газохроматографического анализа установлено, что в семенах чернушки посевной преобладают линолевая C<sub>18:2</sub>, олеиновая C<sub>18:1cis</sub> и пальмитиновая C<sub>16:0</sub> кислоты.

Экстракцию эфирного масла из семян чернушки посевной проводили методом перегонки с водяным паром. Выход эфирного масла из семян чернушки посевной в среднем составил 0,4%.

Методом газовой хроматографии был идентифицирован состав эфирного масла и было установлено, что в семенах чернушки посевной преобладает монотерпен р-цимен (64,90%). Содержание α-туиена и α-пинена в сумме составило 15,83% (при данных условиях хроматографирования и на указанной хроматографической колонке эти два

компонента имеют одинаковые времена удерживания),  $\beta$ -пинена – 2,76%, сабинена – 1,23%, лимонена – 1,82%, эвкалиптола – 0,21%,  $\gamma$ -терпинена – 1,35% и линалоола – 0,09%.

Фитохимическое исследование свободных и гидролизуемых аминокислот, фенольных соединений, органических кислот, а также макро- и микроэлементов семян чернушки проводили с использованием капиллярного электрофореза.

Определено, что в семенах чернушки посевной среди свободных аминокислот наибольшее количество приходится на долю глицина и пролина, а среди гидролизуемых аминокислот – на долю кислоты аспарагиновой. Фенольные соединения, содержащиеся в семенах чернушки, представлены флавоноидным гликозидом – рутином и фенолкарбоновыми кислотами – хлорогеновой, кофейной, прокатеховой и галловой. При этом, в составе фенольных соединений преобладает кофейная кислота.

Суммарная концентрация органических кислот в семенах чернушки посевной достигает  $64,68 \pm 1,71$  мг/кг. Вместе с тем в составе органических кислот в преобладающем количестве содержится аскорбиновая кислота. Что касается минеральных веществ семян чернушки, то их качественный состав состоит из макроэлементов (натрий, калий, магний, кальций) и микроэлементов (медь, цинк, железо, марганец). Анализ состава минеральных компонентов семян этого растения показал, что в ряду макроэлементов в количественном отношении преобладает калий, а в ряду микроэлементов – цинк. Суммарная концентрация макро- и микроэлементов достигает  $6948 \pm 195$  мг/кг.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что в семенах чернушки посевной, произрастающей на территории Республики Узбекистан преобладают линолевая  $C_{18:2}$ , олеиновая  $C_{18:1cis}$  и пальмитиновая  $C_{16:0}$  кислоты. Выход эфирного масла из семян в среднем составил 0,4%, а в его составе обнаружено и идентифицировано 9 компонентов, представленные  $p$ -цименом,  $\alpha$ -туйеном и  $\alpha$ -пиненом,  $\beta$ -пиненом, сабином, лимоненом, эвкалиптолом,  $\gamma$ -терпином и линалоолом.

Среди свободных аминокислот наибольшее содержание глицина и пролина, а среди гидролизуемых аминокислот – аспарагиновой кислоты. Анализ состава минеральных компонентов семян этого растения показал, что в ряду макроэлементов в количественном отношении преобладает калий, а в ряду микроэлементов – цинк.

#### Литература

- [1] Khan M.A., Chen H.C., Tania M., Zhang D.Z. Anticancer activities of *Nigella sativa* (black cumin) // Afr J Tradit Complement Altern Med. 2011. 8(5). P. 226–232.
- [2] Nickavar B., Mojab F., Javidnia K., Amoli M.A. Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran // Z Naturforsch C. 2003. 58(9–10). P. 629–631.
- [3] Worthen D.R., Ghosheh O.A., Crooks P.A. The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of blackseed *Nigella sativa* L. // Anticancer Res. 1998. 18(3A). P. 1527–1532.
- [4] Hadi M.Y., Mohammed G.J., Hameed I.H. Analysis of bioactive chemical compounds of *Nigella sativa* using gas chromatography-mass spectrometry // J Pharmacogn Phyther. 2016. 8(2). P. 8–24.



**TANACETUM VULGARE O'SIMLIGI GULLARI TARKIBIDAGI  
VITAMINLARI MIQDORINI ANIQLASH**

<sup>1</sup>To'raqulov A.U., <sup>1</sup>To'raev A.S., <sup>1</sup>Ibragimov B.T., <sup>1</sup>Ashurov J.M., <sup>2</sup>G'aybullaeva O.O.,  
<sup>1</sup>Islomov A.X.

<sup>1</sup>O'zR FA akademik O.S.Sodiqov nomidagi bioorganik kimyo instituti

<sup>2</sup>Navoiy davlat pedagogika institutining biologiyani o'qitish metodikasi kafedrası o'qituvchi

Bugungi kunda qator oliy o'quv yurtlari va ilmiy tekshirish institutlarida, dorivor o'simliklarni asosida yangi samarali dori vositalari yaratish bo'yicha keng miqyosda tadqiqot ishlari olib borilmoqda. Bunda mahalliy hom ashyolardan tabiiy dori vositalarni ajratib import o'rnini bosuvchi arzon va sifatli preparat tayyorlash dastlabki hom ashyo bazalarini yaratish ishlari dolzarb ahamiyatga ega. Yangi dori vositalarini yaratishda xalq tabobatining yutuqlaridan samarali foydalanish albatta ijobiy natijalar beradi. Tabiiy biologik faol moddalarni va dori vositalarni yaratishda katta ahamiyatga ega. Qator alkaloidlar, gossipol, terpen birikmalarning turli xil hosilalari olinib, ularning ba'zi vakillari tibbiyot amaliyotiga kiritilgan. Tabiiy birikmalar asosida olinayotgan dori vositalari sezilarli darajada kam terapevtik dozaga ega bo'lib, ular kam zaharli va qator foydali xususiyatlarni namoyon qiladi. Ko'plab sintez qilinayotgan moddalar ichida sintetik dori vositalarga nisbatan tabiiy birikmalar asosida olinayotgan moddalar o'zining kam zaharliligi va organizm tomonidan biologik o'zlashtirilishi osonligi bilan ajralib turadi. Respublikamizda dorivor o'simliklar xom-ashyosidan tayyorlangan dori darmon vositalarini ishlab chiqish va istemolga kiritishdan iborat [1-5].

*Tanacetum Vulgare* (oddiy dastarbosh-pijma обыкновенная). astradoshlar – Astegaseae (murakkabguldoshlar - Compositae) oilasiga kiradi. Ko'p yillik, bo'yi 50-150 sm ga etadigan, o'ziga xos hidli o't o'simlik. *Tanacetum Vulgare* o'simligini Gulto'plamlar kimyoviy tarkibida 1,5-2% efir moyi, flavonoidlar (kversetin, lyuteolin, apigenin, xrizoeriol, diosmetin, izoramnetin, aksillarin va boshqalar) Alkaloidlar, oshlovchi moddalar, ko'p to'yinmagan bog'lanishga ega bo'lgan lakton (poliini lakton) va tanacetin achchiq moddasi bo'ladi. Oddiy dastarbosh guli tibbiyotda gijja xaydash uchun hamda jigar va ichak kasalliklarini davolashda ishlatiladi [5-8].

*Tanacetum Vulgare* o'simligi tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlar yuqori samaradorlikka ega bo'lgan suyuqlik xromatografiyasi usuli yordamida aniqlandi. *Tanacetum Vulgare* o'simligidan 5-10 gr miqdorida analitik tarozida tortib olinib, 300 ml hajmdagi yassi kolbaga solinadi. Ustiga 50 ml 40% li etanol eritmasidan qo'shiladi. Aralashma magnit aralashtirgich, teskari sovutkich bilan jihozlanib, 1 soat davomida intensiv aralashtirib turgan holda qaynatiladi va keyinchalik 2 soat davomida xona haroratida aralashtiriladi. Aralashma tindirilib filtrlab olindi. Qolgan qismiga 25 ml 40 foiz etanoldan solib 2 marta qayta ekstraksiya qilindi. Filtratlar birlashtirildi va 100 ml o'lhagich kolbaga solinib chizig'igacha 40% etanol bilan to'ldiriladi (5-10%). Hosil bo'lgan eritma sentrafugada 7000 oborot/minut tezlikda 10 daqiqa davomida aylantiriladi. Hosil bo'lgan eritma ustki qismidan analiz uchun olindi. Suvda eruvchan vitaminlar 1mg/ml konsentratsiyali ishchi eritmaları tayyorlab olindi. Buning uchun har bitta vitamin standartidan analitik tarozida 50,0 mg aniq tortma tortib olinadi va 50 ml o'lhagich kolbaga 40 foizli etanolda eritildi va chizig'igacha to'ldirildi. *Tanacetum Vulgare* o'simligini suvda eruvchi vitaminlarni YSSX bilan aniqlashda atsetatli bufer sistemasi hamda atsetonitrildan foydalandik. Xromatografiya sharoitlari: -Xromatograf Agilent-1200 (avtدوزator bilan jihozlangan); -Kolonka Exlipse XDB C 18, 5 mkm, 4,6 x150mm; -Diod matritsali detektor (DAD), 250 nm identifikatsiya qilindi; -Oqim tezligi 1ml/min; - Elyuent atsetatli bufer: atsetonitril: 0-5 min 96:4, 6-8 min 90:10, 9-15 min 80:20, 15-17 min 96:4, termostat harorati 25 °S, -5 mkl kiritilgan miqdor.



Xromotografga dastlab, ishchi standart eritma tayyorlanib, keyin *Tanacetum Vulgare* o'simligidan tayyorlangan eritma kiritilib, uzaro taqqoslab o'rganilib vitaminlar miqdori aniqlandi. *Tanacetum Vulgare* o'simligi tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlar miqdori yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YUSSX) usuli yordamida aniqlanganda *tanacetum Vulgare* o'simligida  $V_2=14,921$  mg.,  $V_6=3,985$  mg.,  $V_{12}=14,081$  mg.,  $C=4,925$  mg. miqdorda vitaminlar borligi aniqlandi.

Adabiyotlar

- [1] Farmakognoziya (H.Xolmatov, O'.Ahmedov) Abu Ali ibn Sino Toshkent 1997.
- [2] X.X.Холматов, Ў.А.Аҳмедов, Фармакогнозия: дарслик, Тошкент, Ибн Сино номидаги НМБ, 1995.
- [3] Справочник по лекарственным культурам. Воронеж, 1963.
- [4] Мурдахоев Ю.М. Лекарственные культуры в Узбекистане, Ташкент, 2001.
- [5] Мурдахоев Ю.М. Ўзбекистонда ватан топган доривор ўсимликлар. Тошкент, 1990.
- [6] Исломов А.Х. Жалмуродова Д.Д. Ғайбуллаева.О.О. // *Tanacetum Vulgare* ўсимлиги таркибидаги элементлар ва уларнинг бирикмаларини мг даги миқдорини урганиш.// ЎЗМУ Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожини ва келажagini. Тошкент-27.05.2021 Б.204-205.
- [7] Abdumalikov I.I., Islomov A.X. // Oddiy dastarbosh o'simligi tarkibidagi mineral elementlarni miqdorini aniqlash usullari //«Ilm-fan fidokori » mavzusidagi xalqaro ilmiy-amaliy ko'rik tanlovi materiallari (25-oktabr 2022-yil) maqolalar II-to'plami-T. Rishton Madaniyat markazi. B.254-261.
- [8] To'raqulov A.U., Azimova A.Q., Ishmuratova A.S., Islomov A.X. // sedana urug'i tarkibidagi mineral elementlarini miqdorini aniqlash// o'zbekiston milliy universitetining 105 yilligiga bag'ishlangan kimyo fakulteti analitik kimyo kafedrasida "Analitik kimyoning dolzarb muammolari" mavzusidagi respublika ilmiy – amaliy anjumani (xalqaro olimlar ishtirokida). 2023 yil 11-12-may. Toshkent. B.218-219.

## UZUMDAN SHINNI TAYYORLASH VA VITAMINLARI MIQDORINI ANIQLASH

<sup>1</sup>Azimova A.Q., <sup>2</sup>Islomov A.X., <sup>3</sup>Jalmurodova D.D., <sup>2</sup>To'raev A.S., <sup>2</sup>Ibragimov B.T.,  
<sup>2</sup>Ashurov J.M., <sup>1</sup>Bobaev B.N.

<sup>1</sup>.Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy universiteti

<sup>2</sup>.O'zR FA akademik O.S.Sodiqov nomidagi bioorganik kimyo instituti, 100125, Toshkent  
shahar, Mirzo Ulug'bek ko'chasi 83. e-mail: [info@biochem.uz](mailto:info@biochem.uz)

<sup>3</sup>Islom Karimov nomidagi Toshkent davlat texnika universiteti Olmaliq filiali.

Bugungi kunda mahalliy tabiiy mevalar va quruq (qoqi) mevalaridan yangi turdagi shifobaxsh tabiiy maxsulotlar tayyorlash va ishlab chiqarish yo'lga qo'yilsa va ish o'rinlari yaratilib, ishsizlar soni kamayadi hamda maxsulotlarini narxi arzonlashishadi. Dorivorligi jihatidan yuqori o'rinlarda turuvchi tabiiy uzum mevalaridan tayyorlanadigan shinni olish texnologiyalarini ishlab chiqish dolzarb mavzulardan biri xisoblanadi. Tabiiy uzum mevalarining ko'pchilik turlari Yevropa mamlakatlarida yetishtiriladigan va mazasi hamda kimyoviy tarkibida ham usish sharoitiga qarab turlicha bo'ladi. Tok - *Vitaceae Juss* oilasining *Vitis* turkumiga mansub qadimiy gulli yoki yopiq urug'li o'simlik bo'lib tokdoshlar oilasi turkumga yaqin turlarini o'z ichiga oladi. Uzum turlariga qarab tarkibida B guruhidagi barcha vitaminlar, E, A, PP, K, C va D vitaminlari ham yetarlicha saqlanadi. Bundan tashqari, uzumda temir, mis, kaliy, kalsiy, magniy, rux, bor, vanadiy, alyuminiy molibden, selen, titan, kobalt, radiy, xlor, kremniy va oltingugurt kabi mikro va makroelementlar ham bor. Uzumda suv, glyukoza, pektin, oqsil, uglevod, to'yingan va to'yinmagan yog' kislotasi, efir moyi hamda bo'yovchi moddalar mavjud. Uzumdan tayyorlangan sharbati bilan davolanish ishtahasizlikka chek qo'yadi. Uyqusizlik, kamqonlik, buyrak kasalliklari, nevroz va tanadagi modda almashinuvi buzilishiga qarshi samarali vositadir. Uzumning eng foydali navi qora kishmish bo'lib, u kamqon va nimjon odamlarga tavsiya etiladi. Xatto saratonga chalingan bemorlarga ham immunitetni ko'taruvchi vosita sifatida qora uzum yoki mayiz buyuriladi. Uzum sharbatini kimyoviy tarkibida fruktoza, glyukoza, saxaroza, rafinoza, ksiloza kabi foydali moddalar borligi sababli quvvatni oshiradi. Uzumni kamqonlik, yurak-qon tomirlaridagi kasalliklar, surunkali gepatit kabi xastaliklarda iste'mol qilish buyuriladi. Bundan tashqari, uzumni oshqozon-ichak trakti, o'tkir va surunkali nefrit, nevroz kasalligida iste'mol qilish tavsiya etiladi. Buyragida tosh yoki qum bo'lganlar doimiy ravishda uzum yeb, sharbatini ichib yurishsa, undan xalos bo'lishadi. Nafas yo'llaridagi shamollash va astmaga qarshi uzum sharbatini ichish foydali. Chunki u shamollashni oladi.[1-3].

Hozirgi kunda Shinni tut, qovun, tarvuz va boshqa ho'l mevalar sharbatini qaynatish usuli bilan ham tayyorlanadi. Ayrim mamlakatlarda esa uzum suvidan sirop shaklida foydalanish juda ommalashgan. Shinni uglevodlarga juda boy. Uzum suvinin tarkibini 60%dan ortiq uglevod, 20-25% suvni tashkil qiladi. Uzum shinnisi quvvat beradi, ishtahani ochadi; qonni ko'paytiradi, homiladorlikda foydasi katta. Shinni tayyorlash uchun uzumni yaxshi pishgan boshlari sovuq suvda yuvilib, g'ujumi bilan eziladi. So'ngra uzum suvi (sharbat) filtrlab olinadi. Uzum suvi (sharbat) bo'zilib (aynib) qolmasligi uchun filtrlab olingan uzum suviga sog' toza sariq gel tuproq aralashtirilib, sharbat tarkibidagi ortiqcha zarralar (chang, uzum eti) chukmaga tushiriladi va filtrlab uzum suvi esa reaktor (qozon) ga solinib, past olovda 1-2 soat davomida 80-90 °C da rangi tiniqlashib quyulguncha qaynatish davom ettiriladi. Vaqti-vaqti bilan aralashtirib turiladi. Tayyor shinni to'q qoramtir qizg'ich rangda bo'ladi. Bu usul bo'yicha tayyorlangan shinni uzoq saqlanganda ham kimyoviy tarkibi uzgarib qolmaydi. Uzum shinnisi to'q qoramtir qizg'ich rangda bo'lib, Uzum shinnisini kimyoviy tarkibida suvda eruvchi vitaminlar bor. Vitaminlar quyidagi

xususiyatlarga egadir: - ular organizmda yetishmaganda moddalar almashinuvi buziladi va o'ziga xos kasalliklarni keltirib chiqaradi; - ovqat bilan birga is'temol qilingan vitaminlar organizmdagi biokimyoviy jarayonlarga kofermentlar sifatida ta'sir qiladi.

Bir qator vitaminlar boshqaruvchi (regulyatorlik) funksiyaga egadirlar, xususan membrana o'tkazuvchanligini rostlab turadilar. Shuning uchun ham vitamin bo'lmasa, organizmda metabolik jarayonlar buzilib, hayot normal kechishi mumkin emas. Uzun shinnisi tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlari yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YSSX) usuli yordamida aniqlandi. YSSX bilan aniqlashda elyuent sifatida asetatli bufer sistemasi hamda asetnitrildan foydalanildi. Xromatografiya sharoitlari: -Xromatograf Agilent-1200 (avtدوزator bilan jihozlangan); -Kolonka Exlipse XDB C 18 (qaytar-fazali), 5 mkm, 4,6 x 150mm; -Diod matritsali detektor (DAD), 250 nm identifikatsiya qilindi; -Oqim tezligi 1ml/min; - Elyuent asetatli bufer: asetnitril: 0-5 min 96:4, 6-8 min 90:10, 9-15 min 80:20, 15-17 min 96:4, termostat harorati 25 °C, -5 mkl kiritilgan miqdor. Xromatografga dastlab, ishchi standart eritma tayyorlanib, keyin uzun shinnisidan tayyorlangan eritma kiritilib, o'zaro taqqoslab o'rganilib vitaminlar miqdori aniqlandi.

Shinni vitaminlarga boy bo'lib, tibbiyotda quvvat beruvchi, ishtahani ochuvchi, qonni ko'paytiruvchi hamda kam qonlik (anemiya) kasalliklarida qo'llaniladigan maxsulot bo'lib, bu usul bo'yicha tayyorlangan shinni uzoq saqlanganda ham kimyoviy tarkibi o'zgarib qolmaydi.

**Xulosa:** Uzun shinnisi tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlari miqdori yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YSSX) usuli yordamida aniqlandi, uzun shinnisi tarkibida B<sub>2</sub>=0,194487 mg., B<sub>6</sub>=0,194487 mg., B<sub>9</sub>=3,666393 mg., (PP) B<sub>3</sub>=0,063445 mg, vitaminlar borligi aniqlandi.

#### Adabiyotlar

[1] Temurov Sh. Uzunchilik. Toshkent, 2002 yil. B. 199.

[2] Islamov A.Kh., Smanova Z.A., Abdulladjanova N.G., Saidova V.A., Gaybullaeva.O.O., Ishmuratova. A.S., Raximov R.N., Khushvaqtoev Z.Sh. // Technology of production of active applications with natural capsula against diseases caused by iodine deficiency// World journal of engineering research and technology. sjif impact factor: 5.924 *wjert*, 2020, vol. 6, issue 4, 91-104

[3] Islomov A.X., Jalmurodova D.D. // Mayiz asosida tabiiy kapsulali biologik faol qo'shimchalar olish afzaliklari // ToshDTU. Tabiiy fanlar sohasidagi dolzarb muammolar va innovatsion texnologiyalar// Xalqaro ilmiy-amaliy on-line anjuman. ilmiy ishlar to'plami. Toshkent., 2020 yil 20-21 noyabr. B. 608-610.

## INVESTIGATION OF THE ELEMENTAL COMPOSITION OF THE UNDERGROUND PART OF *CURCUMA LONGA* BY THE ICP-MS METHOD

<sup>a</sup>Tursunova M.R., <sup>b</sup>Soliev A.B., <sup>c</sup>Inogamov U.K.

<sup>a</sup>Tashkent Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Uzbekistan,  
100084, Tashkent, C. Aitmatov str., phone:(+99871)234-77-67, e-mail: malikaphd@mail.ru

<sup>b</sup>Turin Polytechnic University in Tashkent,

100095, 17 Little Ring Road, Tashkent, Uzbekistan, phone; (+99871) 246-80-52

<sup>c</sup>Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan

The well-known drug of ancient medicine *Curcuma Longa* grows in tropical countries - in India, Iran, Indonesia, China, Vietnam. Since 1986 the plant has been cultivated in Azerbaijan. The roots of *Curcuma Longa* are used as a spice in the confectionery industry, food coloring agent of butter, creams, margarine into yellow under the trade name of "turmeric".

In order to determine the elemental composition of the substance under investigation, the research was carried out using the ICP-MS (inductively coupled plasma mass spectrometer) AT 7500 device. The composition of the chemical components of turmeric extracts contains carbohydrates - 4.7-8.2%, essential oil - 2.44%, fatty acids - 1.7-3.3%, curcuminoids (curcumin, desmethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin), the content of which is approximately 2%, although it can be reached up to 5.0% by dry weight.

Essential oil of turmeric consists of mainly sesquiterpenes (-90 wt%), most of them are oxygen-containing compounds, turmerone isomers. In medical practice, plant parts containing biologically active substances that have a positive effect on the human body are used. Basically, the roots and rhizomes, as well as leaves are used as a medicine. 9 terpecurcumins were isolated from the roots so far. Starch, yellow dye curcumin, fatty oil, polysaccharides, oxalates were also determined.

Investigation of the elemental composition of the *Curcuma Longa* has shown that it contains mainly 13 elements, with different concentrations in plants grown different Regions of the Republic (table below). The concentration of Al was almost 10-times higher in the plant sample grown in Tashkent Region as compared to the plant sample grown in Surkhandarya Region, while the concentration of K has a similar trend in the sample of the turmeric grown in Surkhandarya. The concentrations of Ca and Fe were also much higher in the turmeric sample grown in Tashkent Region. Further research is needed to clarify why the concentrations of some elements differ in the plant samples grown in different parts of Uzbekistan.

The composition of the elements was calculated based on its ash content

Element name	Curcuma Longa grown in Surkhandarya Region	Curcuma Longa grown in Tashkent Region
Na	0,4166	0,41238
Mg	2,523	2,844
Al	0,475	5,2614
P	1,349	0,122292
S	0,088	0,22752
K	6,455	0,59724
Ca	0,645	14,22
Cr	0,017	0,029862

Mn	0,037	0,19908
Fe	0,346	10,9494
Cu	0,008	0,089586
Zn	0,013	0,054036
I	0,002	0,015642

Literature:

[1] Smirnova E.V., Zarubina O.V. Determination of macro- and microelements in biological reference samples of plant and animal origin by mass spectrometry with inductively coupled plasma// Modern methods of analysis of substances and materials: mass spectrometry. Reference materials No. 3, 2014, pp. 45-57.

[2] Muzgin V.N., Emelyanova N.N., Pupyshev A.A. Mass spectrometry with inductively coupled plasma - a new method in analytical chemistry // Analytics and control. 1998. No. 3–4. pp. 3–25.

[3] P. Masson, T. Dalix & S. Bussière Determination of Major and Trace Elements in Plant Samples by Inductively Coupled Plasma–Mass Spectrometry // Communications in Soil Science and Plant Analysis. 41:3, pp. 231-243.

## ISOLATION, ANTI-VIRAL ACTIVITY AND HIRSCHFELD SURFACE ANALYSIS OF THE GERANIIN

Salikhov Sh.I., Berdiev N.Sh., Ziyavitdinov J.F., Ashurov J.M., Oshchepkova Yu.I.

A.S. Sadykov *Institute of Bioorganic chemistry, Academy of Sciences of the Republic Uzbekistan, Tashkent, 100125, Uzbekistan. E-mail: [nodir2884@gmail.com](mailto:nodir2884@gmail.com)*

Plants and their extracts have attracted significant scientific interest due to the variety of bioactive molecules present in them, along with their pharmacological properties. Geranium species, which consist of over 750 species worldwide, have been widely used in ethnomedicine. These species exhibit high polyphenol content and demonstrate notable antioxidant and antimicrobial activity. As a result, they are considered promising natural agents for antioxidants and antimicrobials with potential therapeutic applications. A polyphenolic complex (PC), isolated from the Bulgarian medicinal plant *Geranium sanguineum* L., has selective anti-influenza activity in vitro on cells infected with A/chicken/Rostock/34. The selectivity of the antiviral action is confirmed by the difference in the sensitivity of different influenza viruses to PC and the identification of variants with reduced drug sensitivity [1].

During the investigation, a sum of polyphenols was obtained from the aerial part of *Geranium sanguineum* using the method described in reference [2]. This extract was then separated into individual components using high-performance liquid chromatography (HPLC). Through this process, component G-4 with a molecular weight of 952 Da was isolated. The structure of G-4, known as dehydroellagitannin geraniin, was determined using X-ray diffraction analysis.

In 1998, Luger et al. [3] were the first to analyze the structure of the crystal hydrate form of geraniin. They determined that the crystal belongs to the orthorhombic crystal system, with a space group of  $P2_1P2_1P2_1$ . The study was carried out at a low temperature of 120 K. However, our research group, during the process of isolating and purifying geraniin, discovered that it can also form a monoclinic crystal system with a space group of  $P2_1$ . To determine the structure of this new crystal hydrate form, we used X-ray diffraction analysis at a temperature of 290 K. In addition to the X-ray diffraction analysis, we conducted Hirshfeld surface analysis and generated 2D fingerprint plots using the Crystal Explorer package [4]. The standard resolution for the three-dimensional dnorm surfaces was plotted over a fixed color scale ranging from -0.6891 (red) to 2.7014 (blue) a.u. These analyses allowed us to visualize the intermolecular interactions of geraniin within its crystal lattice. The CIF file obtained from the X-ray diffraction data served as input for these analyses.

The Hirshfeld surface analysis revealed that the classical O—H...O hydrogen bonds correspond to O...H/H...O contacts, contributing 40% as shown in Fig. 1b. These interactions are represented by a pair of spikes. H...H contacts contribute 31.6% and appear as prominent features on the Hirshfeld surface. Minor contributions arise from C...H/H...C (5.9%), C...C (5.6%), and C...O/O...C (5.5%) contacts, as depicted in Fig. 1, d-f.

The shape-index of the Hirshfeld surface serves as a tool to visualize  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions. The presence of adjacent red and blue triangles indicates the presence of  $\pi$ - $\pi$  interactions. Fig. 2 clearly suggests the existence of  $\pi$ - $\pi$  interactions in geraniin.

Additionally, we conducted a study to evaluate the antiviral activity of geraniin against the H1N1 influenza virus using MCDK cells, with favipiravir as a positive control. Furthermore, we investigated the enzymatic activity of 3CL<sup>pro</sup> in the SARS-CoV-2 coronavirus infection system. Our findings revealed that geraniin exhibits antiviral activity against the H1N1 influenza virus, which is 3.7 times more effective than favipiravir. Moreover, through our analysis of the enzymatic



activity of 3CLpro in the coronavirus infection system, we observed that geraniin effectively inhibits the activity of the key enzyme, 3CL hydrolase, of the SARS-CoV-2 virus. This inhibition occurred within the concentration range of 0.001 to 0.1 mg/ml, with a remarkable 94% inhibition of the viral enzyme observed at a concentration of 0.1 mg/ml.

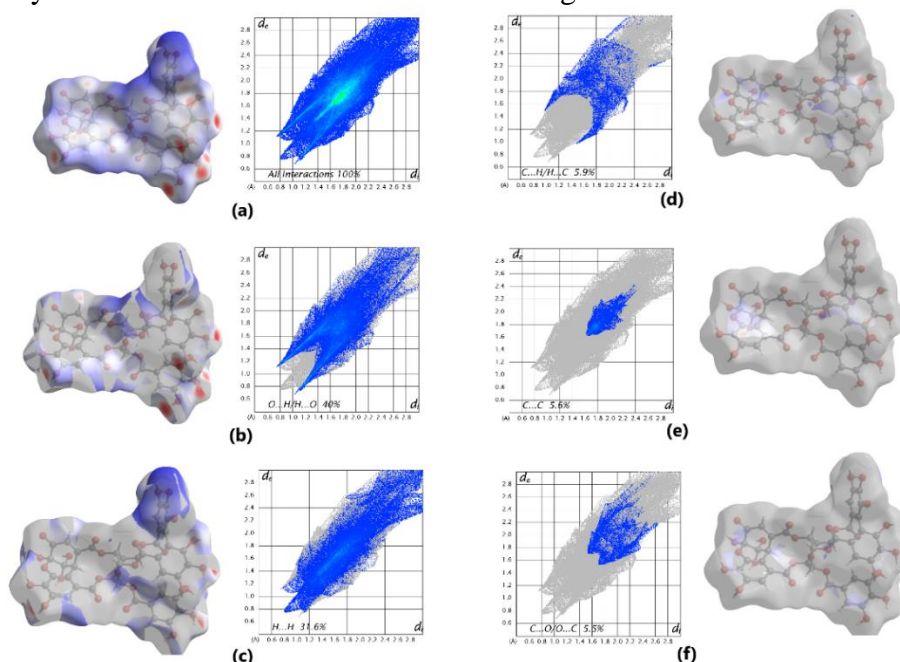


Fig. 1. Hirshfeld surface mapped over  $d_{\text{norm}}$  and decomposed fingerprint plots for the dominant interactions

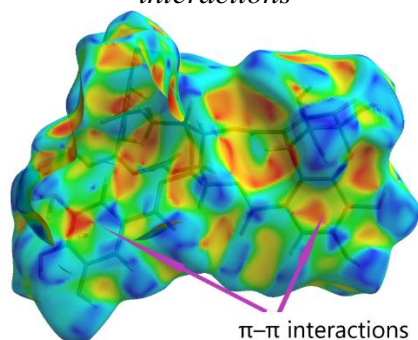


Fig. 2. Hirshfeld surface of the geraniin plotted over shape-index.

In conclusion, our study's results demonstrate the potential of geraniin as a promising compound for further investigation as a potential antiviral drug.

#### References

- [1] Serkedjieva J, Hay AJ. In vitro anti-influenza virus activity of a plant preparation from *Geranium sanguineum* L. *Antiviral Res.* 1998 Feb;37(2):121-30. doi: 10.1016/s0166-3542(97)00067-3. PMID: 9588844.
- [2] Ziyavitdinov Zh. F., Oshchepkova Yu. I., Abdulladzhanova N. G., Salikhov Sh. I. STRUCTURE OF POLYPHENOLS OF LEAVES OF SUMACH RHUS CORIARIA L. // *Chemistry of plant raw materials*, 2020. No. 1. P. 133-140.
- [3] Luger, P., Weber, M., Kashino, et al. (1998). *Acta Cryst.* **B54**, 687-694.
- [4] Spackman, P. R., Turner, M. J., McKinnon, J. J., et al. (2021). *J. Appl. Cryst.* **54**, 1006–1011.

НЕПОЛЯРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ  
*ARTEMISIA PROLIXA*

Охундедаев Б.С., Бобакулов Х.М., Мухаматханова Р.Ф., Дусматова Д.Э.,  
Шамьянов И.Д., Нигматуллаев А.М., Абдуллаев Н.Д.

Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100170, ул. Мирзо Улугбека 77, Институт химии  
растительных веществ АН РУз, [boxundedayev@mail.ru](mailto:boxundedayev@mail.ru)

*Artemisia proluxa* Krasch. ex Poljak (полынь обильная) – эндемичный вид полыни Средней Азии. Произрастает на щебнисто-глиняных склонах от предгорий до среднего пояса гор на высоте 1200-2600 м. В Узбекистане этот вид распространен на Угамском, Пскемском, Чаткальском, Кураминском и Туркестанском хребтах [1].

Несмотря на широкий ареал распространения, продуцируемые метаболиты данного вида полыни ранее не исследовались. В связи с этим, в данном сообщении представлены результаты хромато-масс спектрального анализа компонентного состава эфирного масла, полученного методом гидродистилляции.

Сырьём для исследования летучих соединений являлась надземная часть *A. proluxa*, собранная в период бутонизации в первой декаде сентября в отрогах Туркестанского хребта, расположенных в Зааминском районе Джизакской области Узбекистана.

Анализ полученного эфирного масла проводили на газовом хроматографе Agilent 7890A GC с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975C inert MSD в качестве детектора. Компоненты идентифицировали на основании сравнения характеристик масс-спектров с таковыми данными электронных библиотек W8N05ST.L и NIST08. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1

Компонентный состав эфирного масла *Artemisia proluxa*, полученного методом гидродистилляции, %

№	Названия компонента	RT	%
1	$\alpha$ -Фелландрен	2.859	0.04
2	$\alpha$ -Терпинен	3.033	0.09
3	1,8-Цинеол	3.428	0.99
4	$\beta$ -Фелландрен	4.010	0.19
5	m-Цимол	4.398	0.22
6	Терпинолен	4.650	0.07
7	$\beta$ -Туйон	7.730	27.86
8	$\alpha$ -Туйон	8.150	7.89
9	Камфора	9.909	37.21
10	4-Ацетил-1-метил-1-циклогексен	10.970	0.11
11	цис- $\beta$ -Оцимен	11.190	0.59
12	$\gamma$ -Терпинен	11.430	0.34
13	(-)-Борнил ацетат	11.721	0.45
14	Терпинен-4-ол	12.452	2.17
15	Сабина кетон	12.904	0.44
16	3-Карен	13.183	0.16
17	(-)-транс-Пинокарвеол	13.597	1.15
18	Вербенен	13.694	0.24

19	Камфен	14.069	0.43
20	<i>m</i> -Мента-1,8-диен	14.412	0.33
21	(-)-Борнеол	14.929	9.22
22	$\alpha$ -Терпинеол	15.046	1.76
23	(+)-Карвон	15.686	1.46
24	Мента-1,4,8-триен	15.951	0.12
25	<i>транс</i> -1,2-Дигидроперилальдегид	16.152	0.21
26	Куминальдегид	16.837	0.15
27	Трицикло [4.2.1.1(2,5)] декан-3-ол	17.238	0.21
28	3-Этилиден-1-метил-1,4-циклогептадиен	17.400	0.09
29	1,2-Диметокси-4-метилбензол	17.814	0.08
30	<i>цис</i> -Карвеол	18.493	1.06
31	Капроновая кислота	18.700	0.07
32	Дегидро- <i>n</i> -цимол	18.784	0.33
33	Трицикло [5.4.0.0(1,3)] ундекан	19.425	0.15
34	Метилэвгенол	22.847	1.14
35	Каприловая кислота	23.966	0.18
36	1, Н-Диметил-7(1-гидрокси-1-метилэтил) [3,3а,4,5,6,7] гексагидроазулен	25.402	0.19
37	3-Аллилгвайакол	26.029	0.15
38	Карвакрол	27.297	0.34
<b><math>\Sigma</math></b>			<b>97.88</b>

В результате проведенного анализа в эфирном масле полученным методом гидродистилляции идентифицировано 38 летучих соединений. Среди которых, доминирующими соединениями являются терпеноиды относящиеся к следующим группам: гемитерпенам (**10, 28**), монотерпенам (**1-9, 11-25, 27, 30, 32-34, 38**), сесквитерпену (**36**), из них мажорными терпеноидами являются  $\beta$ -туйон (27.86%),  $\alpha$ -туйон (7.89%), камфора (37.21%), терпинен-4-ол, (2.17%), (-)-*транс*-пинокарвеол (1.15%), (-)-борнеол (9.22%),  $\alpha$ -терпинеол (1.76%), (+)-карвон (1.46%), *цис*-карвеол (1.06%) и метилэвгенол (1.14%), которые составляют 90.92%. Также идентифицированы ароматические соединения (**26, 29, 37**) и жирные кислоты (**31, 35**).

Выше отмеченные терпеноиды обладают широким спектром биологической активности и играют важную роль в биохимической адаптации растения в окружающей среде [2, 3].

Следует также отметить, что все идентифицированные соединения в надземной части *Artemisia prolixa* обнаружены впервые.

#### Литература

- [1] Определитель растений Средней Азии. Т. X. Под ред. Т. А. Адылова, Т. И. Цукерваника. Ташкент: «ФАН», 1993. - С. 566.
- [2] А.А. Семенов. Очерк химии природных соединений. – Новосибирск: Наука, 2000. – 663 с.
- [3] Г.А. Атажанова. Эфирные масла растений рода *Artemisia* L. Свойства и применение. / в книге: Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов. // Биологически активные вещества из растений, их химическая модификация. Книга 2. Алматы: Ғылым, 2004. – С. 18-37.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОМПОНЕНТОВ ЛИСТЬЕВ И КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ *GINKGO BILOBA*

<sup>1</sup>Охундедаев Б.С., <sup>1</sup>Бобакулов Х.М., <sup>2</sup>Абдуллаев А.Н., <sup>1</sup>Шамьянов И.Д., <sup>2,3</sup>Узбеков В.В.,  
<sup>2</sup>Убайдуллаева Х.А., <sup>2</sup>Буриев З.Т.

<sup>1</sup> Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100170, ул. Мирзо Улугбека 77,

Институт химии растительных веществ АН РУз, [boxundedayev@mail.ru](mailto:boxundedayev@mail.ru)

<sup>2</sup> Республика Узбекистан, Ташкентская область, 111215, Кибрайский район, ул.  
Университетская 2, Центр геномики и биоинформатики АН РУз, [info@genomics.uz](mailto:info@genomics.uz)

<sup>3</sup> Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улугбека 83, Институт  
биоорганической химии АН РУз, [via74@yandex.ru](mailto:via74@yandex.ru)

В настоящее время одним из широко используемых растительных лекарственных средств для лечения различных заболеваний являются стандартизированные экстракты листьев Гинкго двулопастной (*Ginkgo biloba* сем. Гинкговых – *Ginkgoaceae*) [1].

*G. biloba* – эндемичное древовидное растение, произрастающее небольшими популяциями в субтропиках Юго-Восточного Китая. Гинкго двулопастный не приспособлен к низким температурам и засухе [2].

За пределами ареала наиболее перспективным является создание культуры *G. biloba* в условиях *in vitro*, с возможностью использования каллусных культур в качестве фармакологического материала.

В связи с этим, ведутся исследования по оптимизации получения каллусных культур *G. biloba* с последующим их анализом на содержание биологически активных метаболитов.

В данном сообщении представлены результаты анализа неполярных компонентов гексановых экстрактов полученных из листьев и каллусной культуры индуцированной из высечек молодых листовых пластинок *G. biloba*.

Анализ полученных гексановых экстрактов проводили на газовом хроматографе Agilent 7890A GC с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975C inert MSD в качестве детектора. Разделение компонентов смеси проводили на кварцевой капиллярной колонке HP-5MS (30м×250μm×0.25μm). Компоненты идентифицировали на основании сравнения характеристик полученных масс-спектров с таковыми данными электронных библиотек W8N05ST.L и NIST08. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1.  
Компонентный состав гексановых экстрактов листьев и каллусной культуры *Ginkgo biloba*

№	Названия компонененов	RI	Листья	Каллусная культура
1.	1-Пентен-3-ол	1161	-	0.1
2.	Додекан	1200	1.1	0.3
3.	3-Метил-3-бутен-2-ол	1261	-	0.4
4.	Тридекан	1300	0.3	0.1
5.	Тетрадекан	1400	0.8	0.3
6.	2,3-Бутандиол	1526	-	0.1
7.	Изомасляная кислота	1552	-	0.1
8.	Гексадекан	1600	0.5	0.3
9.	Изовалериановая кислота	1655	-	0.2
10.	Нонадекан	1900	-	0.3

11.	Генэйкозан	2100	-	0.6
12.	Фитол	2620	1.3	0.1
13.	Дибутил фталат	2665	0.3	0.5
14.	Коричная кислота	2822	-	0.4
15.	Пальмитиновая кислота	2915	2.1	0.8
16.	1-Генэйкозанол	2961	-	0.5
17.	1-Докозанол	3029	-	1.8
18.	Стеариновая кислота	3116	-	0.2
19.	Бис(2-этилгексил) фталат	3160	17.0	67.5
20.	3-Тридецилфенол	3495	5.3	-
21.	Диоктил терефталат	3566	-	4.1
22.	17-Пентатриаконтен	4020	18.5	1.8
23.	Не идентифицирован	4041	2.4	-
24.	Гиннол	4117	7.4	-
25.	Не идентифицирован	4154	6.9	-
26.	Не идентифицирован	4269	2.4	8.1
27.	$\beta$ -Ситостерол	4482	-	3.7
28.	Карданол	4862	33.9	2.4
$\Sigma$			<b>97.5</b>	<b>94.8</b>

В результате анализа гексанового экстракта листьев идентифицировано 12 соединений относящиеся к ациклическим углеводородам и их спиртам (**2, 4, 5, 8, 22, 24**), дитерпеноидам (**12**), сложным эфирам фталевой кислоты (**13, 19**), жирным кислотам (**15**) и фенольным соединениям (**20, 28**). Основными компонентами являлись карданол (33,9%), 17-пентатриаконтен (18,5%), бис(2-этилгексил)фталат (17,0%), гиннол (7,4%) и 3-тридецилфенол (5,3%). Соединения **2, 4, 12, 13, 19, 20, 22, 24** и **28** впервые идентифицированы в листьях *Ginkgo biloba* [3].

В составе гексанового экстракта каллусной культуры идентифицировано 23 соединений относящиеся к ациклическим углеводородам и их спиртам (**1-6, 8-11, 16, 17, 22**), дитерпеноидам (**12**), сложным эфирам фталевой кислоты (**13, 19, 21**), жирным кислотам (**7, 9, 15, 18**), тритерпеноидам (**27**) и фенольным соединениям (**14, 28**). Доминирующими соединениями в каллусе являлись бис(2-этилгексил) фталат (67,5%), диоктилтерефталат (4,1%),  $\beta$ -ситостерол (3,7%) и карданол (2,4%). Все выше отмеченные соединения впервые идентифицированы в каллусной культуре.

Сравнительный анализ табличных данных показал, что компонентный состав гексановых экстрактов листьев и каллусной культуры качественно и количественно отличаются. Необходимо отметить, что доминирующие в листьях и каллусной культуре эндогенные фталаты обладают аллопатическими свойствами, а также защищают растение от микроорганизмов, грибов и растительоядных животных.

#### Литература

- [1] Lim T.K. *Ginkgo biloba. Edible Medicinal And Non Medicinal Plants*, 2011. Vol. 3. Pp. 1–44.
- [2] Golovneva L.B. Morphology and epidermal characters of *Ginkgo pilifera* Samyl. leaves and distribution of this species in the Late Cretaceous of Northern Asia. *Palaeobotany*, 2016. Vol. 7. Pp. 5-37.
- [3] S. Czigle, É. Héthelyi B, E. Háznagy-Radnai, I. Máthé, J. Tóth Analysis of Volatile Constituents of Ginkgo Leaf. *Natural Product Communications*, June 2019: 1–8



## ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРЕПАРАТА РУТАН С ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗОЙ ВИРУСА SARS-COV МЕТОДОМ AUTODOCK

Салихов Ш.И., Ешимбетов А.Г., Ашуров Ж.М., Зиявитдинов Ж.Ф., Бердиев Н.Ш.,  
Ощепкова Ю.И.

Институт Биоорганической химии АН Республики Узбекистан, г. Ташкент  
ул. М. Улугбека, 83. e-mail: joshepkova05@rambler.ru

Разработка и поиск эффективных препаратов для профилактики и лечения вирусных инфекций является одной из актуальных задач современной медицинской химии.

В Институте Биоорганической химии АН РУз разработан препарат Рутан на основе комплекса полифенольных соединений класса эллаготанинов из сумаха дубильного *Rhus corlaria*. Определено, что основные компоненты препарата представлены пятью эллаготанинами R5 – R9, при этом наибольшее содержание приходится на компоненты R5 и R6.

Целью настоящих исследований было проведение изучения взаимодействия эллаготанинов R5 и R6 с основной протеазой (Mpro) вируса SARS CoV с помощью программы AutoDock 4.2 [1]. Кроме этого, дополнительно были исследованы взаимодействия с протеазой компонентов гликолиза соединений R5 и R6, которые могут образоваться при гликолизе данных соединений в кислой среде. В качестве Mpro был взят протеин 6LU7 (3CL протеин) из базы данных протеинов (PDB [2]).

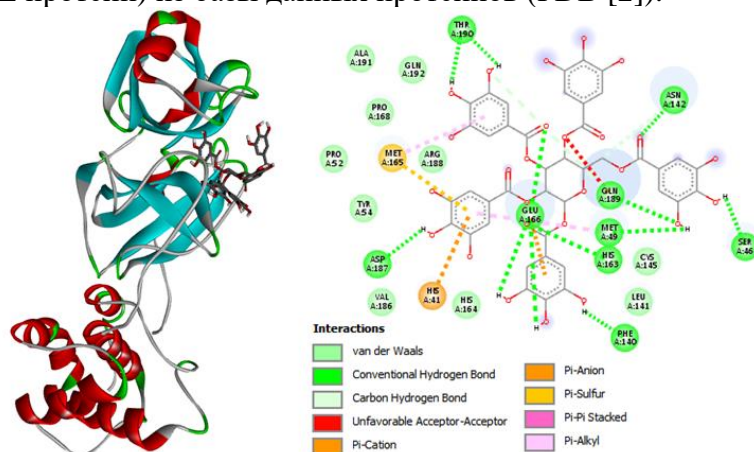


Рис.1. Соединения R5 в активном центре Mpro (слева) и её взаимодействие с остатками аминокислот Mpro (справа)

Лиганд (R5) не полностью входит в активный центр белка из-за своего относительно большого объема, и энергия связывания R5 с протеазой Mpro составляет всего -7.46 ккал/моль. Подобно этому, лиганд R6 также не полностью входит в активный центр протеина 6LU7 и имеет энергию связывания (ЭС) -7.79 ккал/моль.



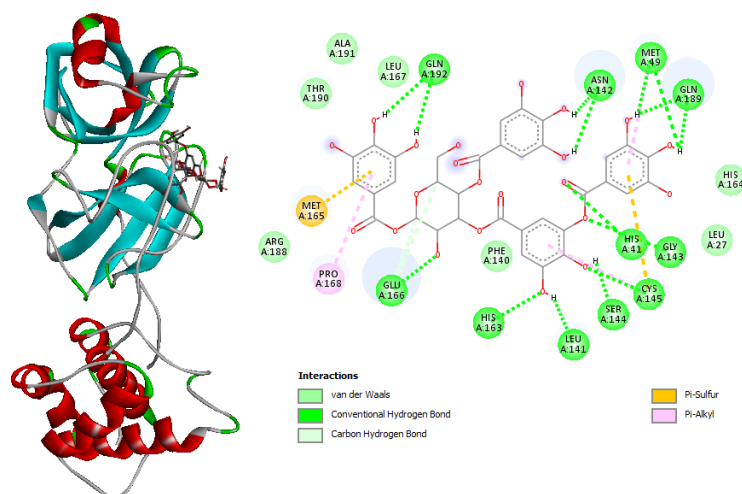
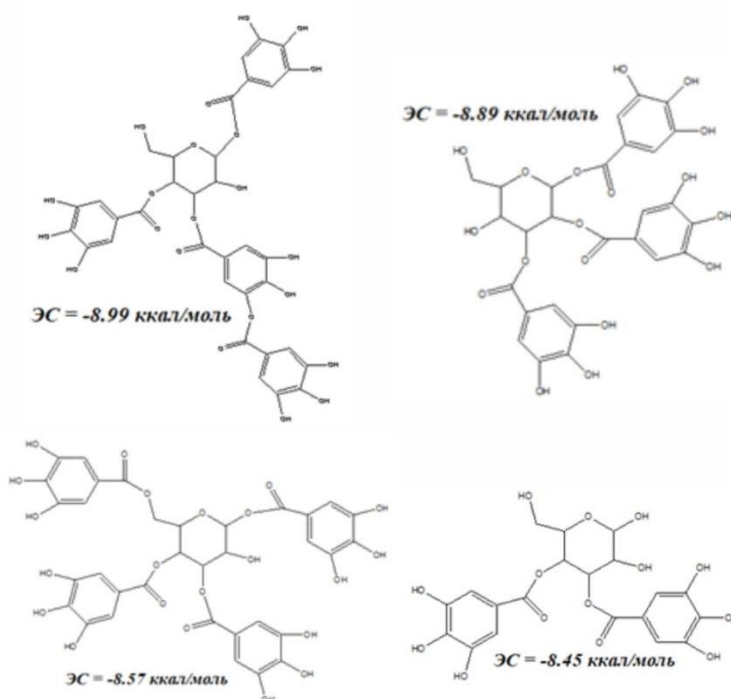


Рис.2. Соединения R6 в активном центре Mpro (слева) и её взаимодействие с остатками аминокислот Mpro (справа)

Однако, некоторые компоненты гликолиза соединений R5 и R6, достаточно хорошо входят в активный сайт протеина и имеют наилучшие энергии связывания с белком относительно R5 и R6.



Результаты, полученные на основе молекулярного докинга, показывают более высокое сродство гликолитических компонентов к связыванию с белками, что позволяет предположить высокую активность препарата Рутан даже при гликолизе в кислой среде (желудке).

Литература

[1] Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., et al. (2009) [Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility](#). *J. Computational Chemistry* 2009, **16**: 2785-91.

[2] H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, et al. The protein data bank, *Nucleic Acids Res.* 28 (2000) 235–242.

## RUBUS CAESIUS L NING KIMYOVIY TARKIBI VA FARMOKOLOGIK XUSUSIYATLARI

Xo'jayev V.U., Muxtorova Sh.M.

150700, Farg'ona viloyati, Qo'qon shahar, Turon ko'chasi, 23

Qadim-qadimdan insoniyat o'simliklar bilan uzviy bog'langan. Nabotot olami vakillari nafaqat oziq-ovqat mahsuloti sifatida balki shifobaxsh xususiyatlari tufayli xalq tabobatida ham o'z qiymatiga egadir. Qadim-qadimdan insoniyat o'simliklar bilan uzviy bog'langan. Nabotot olami vakillari nafaqat oziq-ovqat mahsuloti sifatida balki shifobaxsh xususiyatlari tufayli xalq tabobatida ham o'z qiymatiga egadir [1].

Mana shunday shifobaxsh o'simliklardan biri zangori maymunjon hisoblanadi. Maymunjonning yirik mevali serhosil navlari I.V. Michurin tomonidan ixtiro qilingan. Hozirgi kunda Akademik M. Mirzayev nomidagi Bog'dorchilik, uzumchilik va vinochilik ilmiy-tadqiqot institutida maymunjonning 3 ta: "Texas", "Chester" va "Chaster Tornless" navlarining qimmatli xo'jalik-biologik xususiyatlari ustida ilmiy izlanishlar olib borilmoqda [2]. *Rubus caesius* L. balandligi 50-150 sm ga yetadigan ra'noguldoshlar oilasiga mansub ko'p yillik buta. Shimoliy Amerika, Yevroosiyoda 400 dan ortiq turi uchraydi. Shulardan 90 turi Kavkaz, Ukrainaning janubi va O'rta Osiyoda uchraydi. O'zbekistonning tog' oldi mintaqalarida o'sadi va dala, tomorqa-bog'larda o'stiriladi.

Maymunjonning barglari patsimon. Bir yillik novdasi hosil tugadi. Gullari ikki jinsli, oq, ba'zan pushti bo'lib, shingilsimon to'pgulda joylashgan. May-iyun oylarida gullab, iyun-iyunda pishadi. Mevasi tutga o'xshash g'uj, sersuv, shirin-nordon, rangi qoramtir, qizil, murakkab ho'l meva. Mevasi tarkibida 4—6% qand, 3,1-3,2% fruktoza, 0,3-0,6% saxaroza, karotin, taxminan 15 mg% C vitamin, foliy kislotasi (vitamin B9), K vitamini hamda oz miqdorda E vitamini mavjud. Bundan tashqari maymunjon mevasida minerallardan kaliy, mis, kalsiy, magniy va sink uchraydi. Tabobatda *Rubus* turkumiga mansub o'simliklarning barglari va mevalari turli davolashda qo'llaniladi. Maymunjon immunitet tizimini mustahkamlashga yordam beradi, tanani turli xil vitamin va mineral komplekslar bilan boyitadi, shamollashda yordam beradi va isitmani kamaytiradi. Mevasi ishtaha ochuvchi, chanqov bosuvchi, terlatuvchi sifatida ishlatiladi. Uning ildizidan tayyorlangan qaynatma milk kasallanganda og'izni chayishda qo'llaniladi. Barg damlamasi tomoq og'riganda qo'llaniladi [3,4].

Yuqoridagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, zangori maymunjonning bargi, mevasi, ildizi elementar hamda organik tarkibga boyligi sababli tabobatda keng qo'llaniladi. Mevasi yangiligida yoki quritib yeyiladi, qiyom tayyorlanadi, konserva sanoatida ishlatiladi. Bundan tashqari maymunjonning turli o'simliklar bilan tayyorlangan yig'malaridan darmonsizlikda, vena devori yallig'lanishida, kamqonlikda, qandli diabetda, qon tozalovchi vosita sifatida foydalaniladi.

### Adabiyotlar

[1] Nabiyeu M., Shalnev B., Ibrohimov A. Shifobaxsh ne'matlar. Toshkent-Mehnat- 1989, 3-4 b.

[2] <https://www.agro.uz/11-04403/>

[3] Asqarov I. Tabobat qomusi. Toshkent. 373-374 b.

[4] Асадуллаева Д.А. Биологические свойства ежевики сизой (*RUBUS CAESIUS*) произрастающей в естественных условиях Узбекистана / Actual issues of agricultural development: problems and solutions. june 6-7, 2023, 459-460 pp.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА  
КОРНЕВОЙ СИСТЕМЫ РАСТЕНИЯ *L. RUTHENICUM* MURR  
ПРИАРАЛЬСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТАВА  
ПОЧВЫ ПРОРАСТАНИЯ

Абдирахимова С.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф.

Институт биоорганической химии АН РУз. Г.Ташкент. ул.М.Улугбека 83.  
e-mail: [sayoraabdirahimova@gmail.com](mailto:sayoraabdirahimova@gmail.com)

В Южном Приаралье засоление почв (преимущественно сульфатное и хлоридное) является повсеместным и прогрессирующим процессом. Так, в 1975 году было засолено 43% орошаемых земель, в 1985 – 80%, в 1997 – 94%. Такырные и солончаковатые почвы с 1960 года увеличились на 91 тыс. га, солончаки и пески – на 43 тыс. га. Почвы низовьев Амударьи ежегодно накапливают более 1 млн. тонн солей.

В Южном Аралкуме доминантным и перспективным растением семейства *Solanaceae* является Дереза русская – *Lycium ruthenicum* Murr., которая в зависимости от механического состава почвы - галофит, по отношению к содержанию количества соли в почве произрастания - криногалофит, в зависимости от влажности почвы - гемиксерофит, по потреблению воды – трихогидрофит. Является лекарственным растением, а также используется для получения красителей и применяется как корм для животноводства. Несмотря на то, что галофитные растения достаточно хорошо изучены, до сих пор малоизученной остается взаимосвязь между растением и засаленной почвой: зависимость минерального состава растений и почвы.

Исходя из этого, целью настоящей работы является исследование взаимосвязи между количеством солей почвы и корней растения *Lycium ruthenicum*, а также проведение сравнительного анализа по содержанию химических элементов в пробах корневой системы растения *L. ruthenicum* и почв их произрастания, взятых с Южного Аралкума (58° 49' 02.9" E, 43° 52' 21.2" N), с образцами территории Устюрта (56° 16' 58" E, 42° 36' 52" N).

Определение количества химических элементов в корнях растений и образцах почв проводили методом нейтронно-активационного анализа на исследовательском реакторе ВВР-СМ. Для определения количества элементов использовались стандартные образцы IAEA Sabbage IAEA 359 и Lichen IAEA 336 и метод сравнения.

В результате определено, что в пробах почвы Устюрта количество кальция в 2 раза больше, чем в Аралкуме (256000 и 110000 мкг/г соответственно), но в корнях растения его количество несильно отличается (5030 и 5000 мкг/г соответственно). Как показывают наши эксперименты, высокое содержание кальцинированных минералов в почвах прорастания растения не повлияло на их содержание в корневой системе, что означает о существовании в стенках корневой системы регулятора ионного канала.

Вторым элементом по содержанию оказался натрий. Его содержание в пробе почвы из Аралкума примерно в 7 раз выше, чем в пробе почвы Устюрта (14500 и 2100 мкг/г, соответственно). Но в корнях растения *L. ruthenicum* Южного Аралкума его количество в 83 раза больше, чем у Устюртской популяции (25900 и 312 мкг/г, соответственно).

Содержание железа в исследуемых пробах почвы Аралкума примерно в 6 раза выше, чем в почве Устюрта (25700 и 4300 мкг/г, соответственно). Но в корнях растения *L. Ruthenicum* Южного Аралкума, его количество в 10 раз больше, чем в Устюртской популяции (980 и 98 мкг/г соответственно).

Содержание марганца в исследуемых пробах почвы Аралкума составляет 550 мкг/г, что в 3,7 раза выше, чем в пробе почвы Устюрта - 150 мкг/г на сухой вес образца. Однако в корнях растения *L. ruthenicum*, произрастающего в Южном Аралкуме, его количество всего в 1,3 раза больше, чем в Устюртской популяции и составляет 41 и 32 мкг/г, соответственно. Как видно из полученных результатов, *L. ruthenicum* может впитывать из почвы максимум 20% существующего в нем марганца.

Содержание бария в исследуемых пробах почвы Аралкума примерно в 2 раза выше, чем в пробах почвы Устюрта (280 и 120 мкг/г, соответственно). Наряду с этим, в корнях растения *L. ruthenicum*, произрастающего в Южном Аралкуме, его количество в 6 раз больше, чем в Устюртской популяции (13 и 2,1 мкг/г, соответственно).

Содержание цинка в исследуемых пробах почвы Аралкума примерно в 4 раза выше, чем в почве Устюрта (69 и 16 мкг/г, соответственно). В корнях растения *L. ruthenicum*, произрастающего в Южном Аралкуме, его количество в 8 раз больше, чем в Устюртской популяции (47 и 5,7 мкг/г, соответственно).

Содержание брома в исследуемых пробах почвы Аралкума примерно в 1,6 раза выше, чем в пробе почв Устюрта (6,9 и 4,2 мкг/г, соответственно). В корнях растения *L. ruthenicum*, произрастающего в Южном Аралкуме, его количество в 4,6 раза больше, чем в почве прорастания (32 мкг/г), а в Устюртской популяции в 1,45 раз больше, чем в почве (22,4 мкг/г).

Содержание никеля в почвах Аралкума в 2,5 раза выше, чем в образцах почвы Устюрта (25 и 10 мкг/г, соответственно). В корнях растения *L. ruthenicum*, произрастающего в Южном Аралкуме, его количество в 7,7 раза больше, чем в Устюртской популяции (7,7 и 1 мкг/г, соответственно).

В ходе проведенных исследований обнаружено, что в составе *L. ruthenicum* Южного Аралкума содержание микроэлементов в разы больше, чем в Устюртской популяции. Полученные результаты приведены на рисунке.

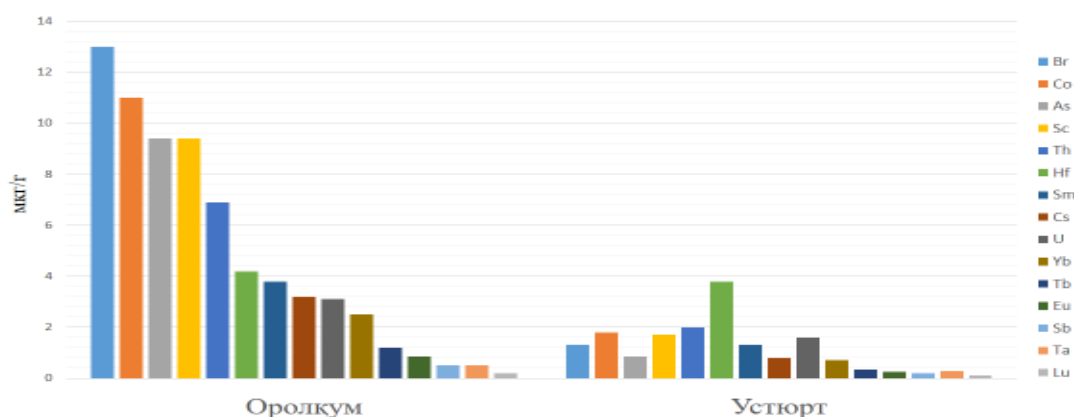


Рис. Содержание некоторых микроэлементов в составе корней растения *L. ruthenicum* Южного Аралкума и Устюрта (глубина 0-20 см).

В ходе проведенных исследований обнаружено, что в составе *L. ruthenicum* Южного Аралкума содержание микроэлементов в разы больше, чем в Устюртской популяции.

Таким образом, в ходе проведенных исследований установлено, что распределение и накопление химических элементов в корнях растения зависит от присутствия того или иного минерала в почвах их произрастания, в данном случае Южного Аралкума и Устюрта. Обнаружено, что растения впитывают такие элементы как кальций и марганец только их необходимое количество для своего роста и развития, независимо от их содержания в почве. А железо, барий, цинк, бром и никель, наоборот, чем больше их количество в почве прорастания, тем больше их количество в корнях растений, что говорит об избирательной способности поглощения веществ каждого растения.

## ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РАСТЕНИЯ *NITRARIA SCHOBERI* L. ЮЖНОГО АРАЛКУМА

Аманова Г.И., Ишимов У.Ж., Зиявитдинов Ж.Ф.

Институт биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз,  
ул.Мирзо Улугбека, 83, Ташкент, 100125 (Республика Узбекистан), e-mail:  
[Jamolitdin@mail.ru](mailto:Jamolitdin@mail.ru)

В настоящее время изучение и проведение исследований природной флоры Аралкума как источника сырья для обеспечения нужд медицины, сельского хозяйства и пищевой промышленности, является одной из важных задач. Растение *Nitraria* L. (*Nitrariaceae*), занимающее особое место среди галофитных кустарников по солеустойчивости, заслуживает селекции и дальнейших исследований в качестве ценного и перспективного лекарственного сырья.

Большинство видов семейства *Nitraria* содержат белки, аминокислоты, витамины, алкалоиды, флаваноиды, танины, катехины, антоцианины, пектины, проантоцианидины, гиперозиды, нарциссин, кверцетин и многие другие фенольные вещества. По биологической активности листья, плоды и семена видов *Nitraria* часто используются в народной медицине в качестве спазмолитических, седативных и антиаритмических средств. Экстракты корней обладают выраженными антиоксидантной, антигенотоксической, антирадикальной, антимикробной, фунгицидной и противовоспалительной активностью.

Учитывая, что растение вида *N. schoberi*, распространенного на высохшем дне Аральского моря, практически не исследовано, изучение полифенольного состава данного растения данной местности является актуальным.

В качестве объекта использованы листья, стебли и плоды *N. Schoberi*, собранные в Южном Аралкуме в период 2020-2022 гг.

Из растительных образцов сумму полифенолов выделяли по методу [1]. Выход полифенолов составила из стеблей и листьев – 0,32%, а из плодов и семян – 0,09%.

ВЭЖХ и хромато-масс-спектрометрические исследования выделенных полифенолов проводили на хроматографе Agilent Technologies серии 1200 с DAD детектором и LC/MS/MS Q-TOF 6420B по методу [1].

При ВЭЖХ анализе обнаружены многочисленные пики соединений с различной интенсивностью. Масс-спектрометрические исследования проводили на приборе Agilent Technologies LC/MS/MS Q-TOF 6420B. Для идентификации обнаруженных соединений, они предварительно охарактеризованы с помощью данных MS, вместе с интерпретацией MS/MS спектров, в сравнении с литературными данными. В процессе идентификации были изучены следующие публичные базы данных: ChemSpider ([http:// www.chemspider.com](http://www.chemspider.com)), SciFinderScholar (<https://scifinder.cas.org>), База данных KeggLigand (<http://www.genome.jp/kegg/>) и Phenol-Explorer ([www.phenol-explorer.eu](http://www.phenol-explorer.eu)). Полученные результаты приведены в таблице.

Фенольные соединения надземной части растения *N.schoberi*

№	Название соединений	Брутто формула	М.масс а	Спектральные данные				
				[M-H] <sup>-</sup>	Фрагментарные сигналы			
					m/z (%)			
1	Кверцетин-3-О-(6"-ацетат-галлактозид)-7-О-рамнозид	C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> O <sub>17</sub>	652.55	651.7157 (12)	608.56 (43)	592.59 (10)	476.42 (25)	329.27 (100)



2	Петинидин-3-О-(6"-кумароил-глюкозид)	C <sub>31</sub> H <sub>29</sub> O <sub>13</sub>	610.52	609.4776 (16)	462.5 (65)	324.3 (35)	292.6 (10)	146.15 (100)
3	Кверцетин 3-О-галлоктозид	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	464.37 9	463.3348 (15)	300.4 (50)	284.3 (100)	178.4 (10)	
4	Петинидин-3-О-глюкозид	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> O <sub>11</sub>	463.41	462.5573 (17)	299.6 (100)	283.7 (15)	269.5 (45)	
5	Изорамнетин-3-О-галлактозид-7-О-рамнозид	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>16</sub>	624.5	623.4644 (21)	608.5 (51)	476.6 (35)	297.4 (17)	284.3 (100)
6	6-метоксилутиолин	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	316.2	315.2083 (45)	300.22 (100)	284.3 (15)		
7	3,6-бис-О-галлоил-1,2,4-три-О-галлоил-β-D-глюкозы	C <sub>55</sub> H <sub>40</sub> O <sub>34</sub>	1244	1243.436 5 (10)	1091.8 (5)	939.4 (100)	769.13 (45)	169.01 (38)
8	2-бис-О-галлоил-1,3,4,6-тетра-О-галлоил-β-D-глюкозы	C <sub>48</sub> H <sub>36</sub> O <sub>30</sub>	1092	1091.120 4 (10)	939.4 (45)	769.13 (100)	447.03 (27)	169.01 (35)
9	1,2,3,6-тетрагаллоилглюкоза	C <sub>34</sub> H <sub>28</sub> O <sub>22</sub>	788	787.4128 (15)	635.73 (67)	465.13 (47)	313.02 (30)	169.01 (100)
10	Галловая кислота	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	170.12	169.0128 (100)	152.23 (25)			
11	Лютеолин-7-О-глюкуронид	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>12</sub>	462.36	461.5139 (12)	416.3 (47)	284.2 (100)	268.3 (30)	
12	кемпферол-3-О-ацетат-галлактозид	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> O <sub>12</sub>	490.4	489.5587 (25)	446.36 (100)	430.3 (42)	284.4 (22)	220.18 (12)
13	Ларицирезинол-сесквилиньян	C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> O <sub>10</sub>	556.6	555.5550 (12)	462.56 (32)	358.6 (56)	296.5 (40)	196.2 (100)
14	Кемпферол-3-О-рамнозид	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	432.3	431.5227 (35)	284.25 (100)	268.2 (15)		
15	5-галлоилхиновая кислота	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>10</sub>	344.27	343.2762 (14)	191.15 (45)	175.2 (35)	169.03 (100)	152.06 (10)
16	3-гидроксифлоретин 2'-О-ксилозил-глюкозид	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> O <sub>15</sub>	584.5	583.5012 (18)	450.38 (35)	434.3 (40)	305.6 (10)	289.4 (100)
17	3-р-кумароилхиноновая кислота	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub>	338.3	337.2748 (10)	292.3 (60)	218 (35)	190 (100)	118 (52)
18	Изорамнетин-3-О-рутинозид	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>16</sub>	624.5	623.4646 (21)	608.5 (15)	476.6 (35)	314.4 (55)	298.5 (100)
19	Генестеин 7 –О-β-D-глюкозид	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	432.4	341.3721 (30)	268.3 (100)	252.5 (25)		

Как следует из результатов таблицы, в надземной части растения *N.schoberi* обнаружены и идентифицированы 19 фенольных соединений.

Таким образом, впервые, в стеблях и листьях *N. schoberi* идентифицированы: Кверцетин-3-О-(6"-ацетат-галлактозид)-7-О-рамнозид, Петинидин-3-О-(6"-кумароил-глюкозид), Кварцетин 3-О-галоктозид, Петинидин-3-О-глюкозид, Изорамнетин-3-О-галлактозид-7-О-рамнозид, 6-метоксилутиолин, 1,2,3,6-тетрагаллоилглюкоза, 2-бис-О-галлоил-1,3,4,6-тетра-О-галлоил-β-D-глюкозы, 3,6-бис-О-галлоил-1,2,4-три-О-галлоил-β-D-глюкозы, Галловая кислота, Лютеолин-7-О-глюкуронид, кемпферол-3-О-ацетат-галлактозид, Ларицирезинол-сесквилиньян, Кемпферол-3-О-рамнозид, 5-галлоилхиновая кислота, 3-гидроксифлоретин 2'-О-ксилозил-глюкозид, 3-р-кумароилхиноновая кислота, Изорамнетин-3-О-рутинозид, Генестеин 7 –О-β-D-глюкозид.



Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что растения вида *N.schoberi*, произрастающего на высохшем дне Аральского моря, являются богатейшим источником фенольных соединений, обладающих противовирусной активностью, с перспективой их использования для создания лекарственных препаратов с данной активностью.

Литература

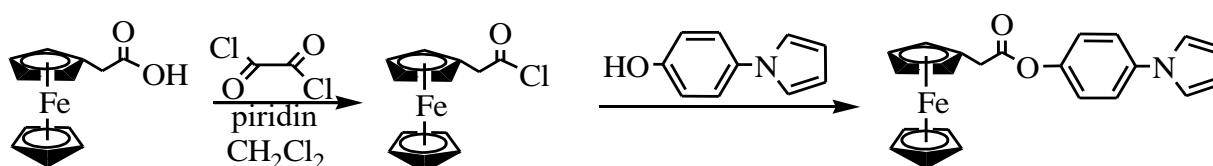
[1] Зиявитдинов Ж.Ф., Abdulla R., Ощепкова Ю.И., Абдулладжанова Н.Г., Салихов Ш.И. Выделение и идентификация полифенолов растения *Euphorbia Triodonta* методом хромато-масс-спектрометрии // Химия растительного сырья. 2020. №3.С.105–114. DOI: 10.14258/jcprm.2020035628.

## FERROTSEN ASOSIDA SINTEZ QILINGAN BIOLOGIK FAOL BIRIKMALAR

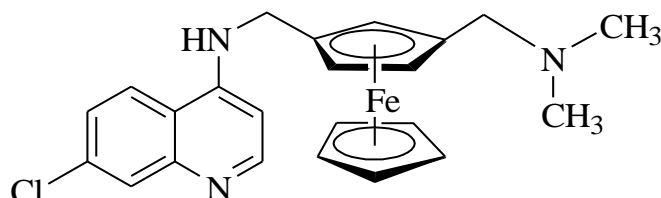
Asqarov I.R., Kirgizv Sh.M., Xojimatov M.M., Madraximov G'.N.

170100, O'zbekiston Respublikasi, Andijon sh., Universitet ko'chasi 129, Andijon davlat universiteti

Ferrotsenning shifobaxsh xossalarini namoyon qiluvchi antidiabetik, antiproliferativ, yallig'lanishga qarshi, antianemik, antibakterial hamda boshqa ko'plab biologik faol birikmalari tegishli sohalarda qo'llanilmoqda. Uning biologik faol birikmalari ba'zi saraton kasalliklarini kimyoterapiya usulida davolashda qo'llanilishi mumkin. Masalan, pirrol guruhi bilan modifikatsiyalangan 4-(1N-pirrol-1-il) fenilferrotsenkarboksilat yuqori biologik faollikka ega bo'lib, ko'krak saratoni hujayralariga antiproliferativ ta'sir ko'rsatadi [1].



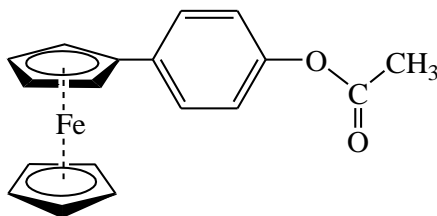
Ferrotseniy trixlorasetat, 1-[1-ferrotsenil(etil)]benzotriazol va ferrosifen kabi birikmalarning biologik faolligi yuqori darajada bo'lishi bilan birga zararli xususiyatlari juda kam. Ushbu birikmalar saraton hujayralarining ko'payishiga qarshilik ko'rsatishi klinik sinovlarda isbotlangan. Ferrotsenning xinolin bilan modifikatsiyasi natijasida olingan hosilasi tuberkulyoz kasalligiga qarshi faolligi in vitro sharoitida samarali natijalar ko'rsatgan.



Ferrotsenning antimikroblik xossasiga ega hosilasi sintez qilingan bo'lib, bu sintezda ferrotsenkarboaldegid va *o*-aminoasetofenon katalizator ishtirokida aldol kondensatlanish reaksiyasiga kirishgan [2]. Ferrotsen hosilalarining bunday biologik faolliklarni namoyon etishi ferrotsenil yadrosining tuzilishi bilan izohlanadi. Uning modifikatsiyalanishi esa ushbu biologik faollikni yanada samarali bo'lishiga olib kelishi ko'plab tajribalarda namoyon bo'ladi. Ferrotsen asosida tiomochevinaning bimetall komplekslari olingan bo'lib, komplekslarning antibakterial, antifungisid va ingibitorlik kabi biologik faolliklari o'rganilgan. Shuningdek ferrotsenning pirimidin bilan yangi hosilalari sintez qilinib, ularning fizik-kimyoviy xossalari hamda biologik faolligi in vitro sharoitida bezgak paraziti (*Plasmodium falciparum*)ning NF54 shtammiga ta'siri o'rganilgan. Ferrotsen birikmalarini dorivor xususiyatlaridan biri shuki, bu birikmalar bir vaqtning o'zida bezgak, saraton, anemiya, yallig'lanish kabi bir qator kasalliklarni davolashi mumkin. Masalan, Ferroxin, Tamoksifen, Ferroseron, Askin, Siakrin AP-1, Siakrin And-Mos kabi tarkibida ferrotsen tutuvchi moddalar shular jumlasidandir [3].

Ferroseron hosilalari kamqonlikni davolash bilan birga og'ir formadagi ozena kasalligini davolashda ijobiy ta'sir etishi klinik tajribalarda kuzatilgan. Yoki *p*-ferrotsenilfenolning natriyli tuzi nafaqat kamqonlikni, balki shamollashni ham davolashi isbotlangan. Uning asosiy xususiyati dunyodagi mavjud analoglaridan sezilarli darajada ustunligi hamda davrimizning og'ir muammolaridan biri bo'lgan nurlanish kasalligini davolovchi radioprotektor xususiyatiga ega

ekanligi isbotlangan. *p*-Ferrotsenilfenol asosida siakrin bioyelimlari olingan bo‘lib, bu bioyelimlar sinakrin asosidagi analoglaridan bir qancha xususiyatlari bilan farq qiladi. Yelim operatsiya qilayotgan vrachlarning qo‘llariga va tibbiy asboblarga yopishmaydi, ishchi holatga o‘tish tezligi 1,5-2 barobar tezlashadi, operatsiya qilingan yuzada turli xil yiringlar hosil bo‘lishiga yo‘l qo‘ymaydi. To‘qimaning normal hayot sikliga kelishini tezlashtiradi. Olimlar *p*-ferrotsenilfenol asosida tibbiyot, kimyo-farmasevtikada qo‘llaniluvchi yallig‘lanishga qarshi vosita – *p*-fenoksiferrosenilatsetat preparatini sintez qildilar [4].



Ferrotsen hosilalari asosida olingan biologik faol birikmalar qishloq xo‘jaligida ham sinovlardan o‘tkazilgan va ularning biostimulyatorlik xossasi o‘simlik hujayralari, to‘qimalari va boshqa tarkibiy qismlariga ta‘sir etishi, o‘simliklarning o‘sishini, rivojlanishini tezlashtirishi hamda hosildorligiga ijobiy ta‘siri kuzatilgan [5].

Andijon davlat universiteti “Tovarlar kimyosi va Xalq tabobati ilmiy laboratoriyasi”da *o*-ferrotsenilbenzoy kislotasi asosida bir qator preparatlar sintez qilinib, ularning biologik faolligi g‘o‘za o‘simligida dastlab laboratoriya sharoitida sinovdan o‘tkazildi. O‘tkazilgan sinov natijalariga ko‘ra 1-(2-karboksifenil)-1'-N-metiloksiferrosenilamidning kaliyli tuzi (AXM-2)ning biologik faolligi uning analoglari, nazorat hamda etalonga nisbatan yuqoriligini ko‘rsatdi. Laboratoriya sharoitida yuqori stimulyatorlik xossasini namoyon qilgan 1-(2-karboksifenil)-1'-N-metiloksiferrosenilamidning kaliyli tuzi dala sinovidan o‘tkazilganda chigitlarni unib chiqishi nazorat va etalondan sezilarli yuqori bo‘lgani kuzatildi (1-jadval).

1-jadval. Chigitlarni unib chiqishi, (%)

№	Tajriba variantlari	Chigit ekilgan muddat	Kuzatuv muddati			
			24.03.2018	26.03.2018	28.03.2018	30.03.2018
1	Nazorat	20.03.2018	-	37	61,4	80
2	Etalon	20.03.2018	21	52	74	89
3	<b>AXM-2</b>	20.03.2018	<b>24</b>	<b>60</b>	<b>83</b>	<b>98</b>

AXM-2 bilan ishlov berilgan chigitlarning unuvchanligi 24.03.2018 y kuni 24, 26.03.2018 y kuni 60, 28.03.2018 y kuni 83, 30.03.2018 y kuni 98 % ni tashkil etdi va nazoratga nisbatan 18 %, etalonga nisbatan 9 % yuqori natijaga erishish imkonini berdi.

Bu kabi biologik faol birikmalar manbasinin izlash, yangilarini sintez qilish hamda amaliyotga joriy qilish bilan bog‘liq tadqiqotlar aholini qishloq xo‘jaligidan olinadigan tovarlarga bo‘lgan ehtiyojlarini qondirish imkonini oshirish bilan birga chetdan kirib kelayotgan stimulyatorlarni hajmini kamaytirish orqali respublikamiz iqtisodiyotini mustaxkamlashga xizmat qiladi.

#### Adabiyotlar

- [1] [Wanda I. Pérez](#) et al. Ferrocenes as potential chemotherapeutic drugs: Synthesis, cytotoxic activity, reactive oxygen species production and micronucleus assay // [Bioorg Med Chem. 2015 Feb 1; 23\(3\): 471–479.](#)
- [2] Togni, A. Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis / A. Togni. – Germany: T VCH, Weinheim, 1995. – 123 p
- [3] Асқаров И.Р., Абдуллаев Р.Н, Жўраев А.М., Қирғизов Ш.М. Ферроцен ҳосилалари асосида олинган тиббий елимларнинг қиёсий хусусиятлари / Товарларни кимёвий таркиби

асосида синфлаш ва сертификатлаш муаммолари ва истиқболлари. Илмий-амалий конф. материаллари. –Тошкент, 2013. –Б. 183

[4] Patent № IAP 07068

[5] Аскарлов И.Р. и др. Изучение реакции взаимодействия *o*-ферроценилбензойной кислоты с метиленимочевинной и биологической активности полученного продукта. Москва Universum: Химия и биология. 2021. № 90.12-2 Ст. 31-35

## SYNTHESIS AND CHARACTERISTICS OF SULFATE FUNCTIONALIZED DERIVATIVES OF HYALURONIC ACID

<sup>1</sup>Boydedyev A.A., <sup>1</sup>Muhitdinov B.I., <sup>1</sup>Amonova D.M., <sup>1</sup>Turaev A.S., <sup>2</sup>Huang Y.,  
<sup>1,3</sup>Normakhamatov N.S., <sup>1</sup>Mehmanov I.Y., <sup>1</sup>Sindarov B.A., <sup>2</sup>Wang H.

<sup>1</sup>*Institute of Bioorganic Chemistry, Uzbekistan Academy of Sciences, Mirzo Ulugbek St. 83,  
100125 Tashkent, Uzbekistan*

<sup>2</sup>*Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, 501 Hai Ke Road, 201203  
Shanghai, China*

<sup>3</sup>*Tashkent Pharmaceutical Institute, 100015, Aybek St. 45, 100015 Tashkent, Uzbekistan*

Rapid clearance of hyaluronic acid in organisms is a major issue in CD44-targeted cancer drug delivery. Hyaluronidases (mainly HYAL1,2), along with the HARE/Stabilin-2 receptor, play an important role in the rapid clearance of hyaluronic acid and its derivatives from the blood, and their accumulation in the liver, spleen, and lymph nodes. The sulfate functionalization of the polysaccharide chain is necessary in order to delay the enzymatic degradation of hyaluronic acids in the body by the hyaluronidases. In this context, for instance, glycosaminoglycan sulfates, including chondroitin sulfates, heparins, and hyaluronan sulfates are potent and selective inhibitors of hyaluronidases. There are more than 30 sulfotransferases in the body that control the degrees of sulfation of glycosaminoglycans by involving the introduction of sulfate groups into the polysaccharide chains, in which crosslinking of glycosaminoglycans with various proteins is regulated. Therefore, developing sulfate functionalization of the hyaluronic acids is important for the preparation of the hyaluronan matrices that are circulating in the bloodstream.

In this study, we developed hyaluronan sulfate (HAS) matrices differing in contents of the sulfate groups in the polysaccharide chain by homogenous sulfation of low-molecular-weight hyaluronic acid with SO<sub>3</sub>/Py in pyridine and DMSO media. The reactions were conducted by applying different amounts of the sulfating reagent (1.0-16.0 mol/mol HAU), time durations (1-12 hours), and temperatures (40-90°C). The sulfate functionalized derivatives prepared were sampled by lyophilization following the purification with dialysis against distilled water. The modifications were screened with respect to changes in molecular mass parameters, structural changes, sulfation rate, and product yields. The molecular mass characteristics and structures of the HAS samples obtained were clarified through size-exclusion chromatography, elemental analysis, and IR-spectroscopy methods. In the course of the studies, the samples differing in degree of polymerization (DP=12-48) and amount of the sulfate groups (sulfur 1,66-12,61%) were prepared with a yield of (13.91-78.17%). In the IR spectroscopic studies, the samples prepared showed absorptions corresponding to the valence vibrations of the O-H and C6-H bonds in the hyaluronic acid macromolecule at 3200-3400 and 2882 cm<sup>-1</sup>, respectively. In addition, the bands corresponding to C-N (amide I/II/III) stretching vibrations appeared at 1558, 1409, and 1321 cm<sup>-1</sup>, respectively. The characteristic signals for the valence vibrations of O=S=O and C-O-S bonds in hyaluronan sulfates were observed at 1232 and 816 cm<sup>-1</sup> indicating sulfate functionalization of the samples. In addition, decreases in signal intensities at 3400 cm<sup>-1</sup>, characteristic for the O-H bonds were detectable with increasing the sulfate contents in the samples.

In conclusion, we prepared HAS matrices differing in degree of polymerization (DP=12-48), amount of sulfate groups (sulfur 1,66-12,61%), and yield (13.91-78.17%) by homogenous sulfation of low-molecular-weight hyaluronic acid. The reactions were conducted with different amounts of the sulfating reagent (1.0-16.0 mol/mol HAU), time durations (1-12 hours), and temperatures (40-90°C). The sulfation of the polysaccharide chain in the samples prepared was confirmed by elemental

analysis and IR-spectroscopy methods. The sulfate functionalized samples are being studied to evaluate their detailed biological and pharmacological properties.



## SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TOSYL DERIVATIVES OF GALACTOMANNAN

<sup>1</sup>Amonova D.M., <sup>1</sup>Mexmonov I.Y., <sup>1</sup>Muhitdinov B.I., <sup>1</sup>Boydedayev A.A., <sup>1</sup>Turaev A.S.,  
<sup>2</sup>Amonova N.M., <sup>1</sup>Kirgizbaev H.H., <sup>1</sup>Sindarov B.A.

1) *Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of Uzbekistan, Mirzo Ulugbek 83,  
100125 Tashkent, Uzbekistan e-mail: amonovadilnoza@gmail.com*

2) *Bukhara State University, M. Iqbol 11, 705018 Bukhara, Uzbekistan*

Many studies have been conducted on the synthesis of tosyl derivatives of polysaccharides with cellulose and methods of obtaining cationic polysaccharides through tosyl derivatives. Some research results have been published on the production of non-cellulosic polysaccharides such as agarose, arabinogalactan, chitin, dextran, and various cation-type products. Also, in the studies carried out so far, the tosylation of hydroxypropyl galactomannan and the reaction of its modification with ethanolamine have been studied, but there is no information about the synthesis of tosyl derivatives of galactomannans in the published literature. In this work, the reactions of direct tosylation of galactomannans were studied for the first time, and tosyl derivatives of molecular size necessary for obtaining macromolecular systems were synthesized.

Galactomannans are polysaccharides consisting of a mannose backbone with galactose side groups, more specifically,  $\alpha$  (1-4)-linked  $\beta$ -D-mannopyranose backbone with branchpoints from their 6-positions linked to  $\alpha$ -D-galactose, (i.e. 1-6-linked  $\alpha$ -D-galactopyranose). The purpose of this research work was to determine the optimal reaction conditions for obtaining tosyl derivatives of galactomannan with different values of the degree of substitution and to study the molecular structure sizes of the obtained samples.

Tosylation reactions of low molecular mass galactomannan (PD=19, Mw=9.1 kDa, Man/Gal=1.79) in the presence of tosyl chloride were studied. A solution of galactomannan sample with tosyl chloride (para-toluenesulfonyl chloride) (galactomannan: tosyl chloride, molar ratio 1.0:1.0-9.0) in distilled water was prepared. Triethylamine (TEA: tosyl chloride 1:3 mole: mole) was then added to the reaction mixture. Tosylation reactions were carried out at 5-20°C for 1-32 hours. UV spectra of the samples were obtained using a Shimadzu UV-1280 spectrophotometer (Shimadzu, Japan). IR spectra of the samples were taken on a Shimadzu IR Tracer spectrometer in the absorption range of 400-4000 cm<sup>-1</sup>.

As a result of the reaction, samples with a degree of substitution ED=0.07-1.03 were obtained with a yield of 12.1-78.5%. Obtained galactomannan tosyl derivatives were found to be completely and easily soluble in water, ethanol, DMSO, and acetone, forming clear solutions. The structures of the samples were studied using UV and IR spectroscopic methods. According to the results of UV spectroscopic analysis, the characteristic absorption of the tosyl group in the sample was determined in the 225 nm region of the spectrum. In the IR spectra of galactomannan tosyl derivatives, the tosyl groups  $\text{C}=\text{C}$  (aromatic ring, 1590-1640 cm<sup>-1</sup>),  $\text{O}=\text{C}=\text{O}$  (symmetric 1343 cm<sup>-1</sup>, asymmetric 1174 cm<sup>-1</sup>),  $\text{C}-\text{O}-\text{S}$  (812 cm<sup>-1</sup>) and  $\text{C}-\text{S}$  (667 cm<sup>-1</sup>) bonds, new absorptions characteristic of valence vibrations were determined.

Optimum conditions for galactomannan tosylation reactions were determined. When the reaction was carried out at 8°C for 24 hours, samples with ED=1.03 were obtained with a yield of 78.5%. The obtained samples were analyzed using UV/VIS and IR spectroscopic methods, it was proved that the tosyl group was connected and quantitative index was determined.

## СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ЭТИЛ-2-АМИНО-1,3,2-ТИАДИАЗОЛА

<sup>1</sup>Турагелдиев Ш., <sup>1,2</sup>Бабаев Б.Н., <sup>1</sup>Хайтбаев Х.Х., <sup>1</sup>Зиявитдинов Ж.Ф.

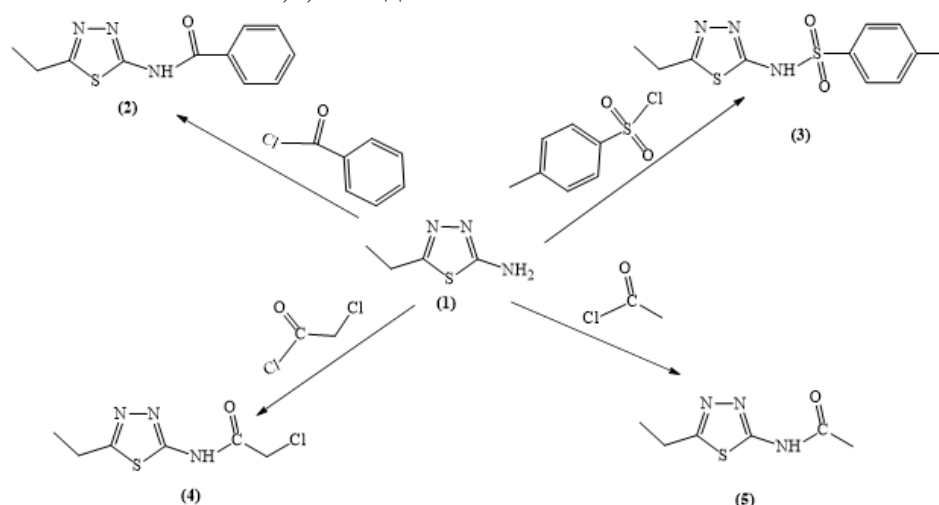
<sup>1</sup>Институт Биоорганической химии АН РУз, Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125,  
ул. Мирзо Улугбека 83, Ташкент, Узбекистан [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net))

<sup>2</sup>Национальный университет Узбекистана, г. Ташкент, 700174, ВУЗ городок, E-mail: [rector@nuu.uzemail](mailto:rector@nuu.uzemail)

В настоящее время заболевания вирусной этиологии уже составляют более 75% от всех случаев инфекционных заболеваний, и идет их дальнейший рост. Появляются новые опасные инфекции, как, например, атипичная пневмония, коронавирус, птичий грипп и т.д. Для профилактики и лечения таких инфекций и сложных «инфекционно-соматических» заболеваний необходимы новые подходы и новые препараты, отличающиеся по механизму действия от антибиотиков, обладающие дополнительно к антибактериальной высокой противовирусной активностью, и оказывающие общеоздоравливающее действие на организм в целом.

Производные пятичленных гетероциклов, в частности, 1,3,4-окса- и 1,3,4-тиадиазолов, хорошо известны широким спектром биологической активности. Производные 1,3,4-тиадиазолов, в которых атом серы тиadiaзола придает улучшенную липорастворимость, обладают антипаразитарным, противосудорожным и антикоагулянтным, противомикробным, противораковым, противовоспалительным, противотуберкулезным свойствами [1-6]. Различные производные 1,3,4-тиадиазола проявляют также противогрибковую, мочегонную, антигельминтную [9], противоопухолевую, антидиабетическую, антитромбоцитарную, антиэстеразную активность [7-12].

С целью выявления новых биологически активных веществ синтезированы производные 5-этил-2-амино-1,3,2-тиадиазола:



Строение соединений подтверждены данными ИК-, УФ- и хромато-масс-спектров.

В УФ – спектре 5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-амин в диапазоне от 200 нм до 400 нм обнаружен максимум поглощения при 254 нм.

В ИК спектре соединения наблюдаются полосы поглощения следующих функциональных групп:  $\text{-NH}_2$  при  $3277,33 \text{ см}^{-1}$  валентные и при  $1023,19 \text{ см}^{-1}$

деформационные колебания. Деформационные колебания при:  $\text{C}=\text{N}$ -1635,92  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{N}$  - 1330,48  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{C}$  - 1215,29  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{S}$  - 689,77  $\text{cm}^{-1}$ , для кольца тиадиазола – четыре сигнала в интервале 1497 – 1445  $\text{cm}^{-1}$  и при 3092,16  $\text{cm}^{-1}$ , для  $\text{CH}_2$  - 2978,36  $\text{cm}^{-1}$  и  $\text{CH}_3$  - 2776,96  $\text{cm}^{-1}$ .

В УФ – спектре N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамида в диапазоне УФ – спектра от 200 нм до 400 нм обнаружен 2 максимума поглощения: при 254 и 280 нм.

В ИК спектре соединения наблюдаются полосы поглощения следующих функциональных групп:  $-\text{NH}-$  при 3170,41  $\text{cm}^{-1}$  валентные и при 888,09  $\text{cm}^{-1}$  деформационные колебания. Также деформационные колебания обнаружены для групп при:  $\text{C}=\text{N}$ -1659,5  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{N}$  - 1321,38  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{C}$  - 1296,29  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{S}$  - 673,61  $\text{cm}^{-1}$ , для кольца араматического кольца – четыре сигнала в интервале 1497 – 1445  $\text{cm}^{-1}$  и для кольца тиадиазола 3069,16  $\text{cm}^{-1}$ , для  $\text{CH}_2$  - 2978,36  $\text{cm}^{-1}$  и  $\text{CH}_3$  - 2776,96  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C}=\text{O}$  - 1581,78  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{N}-\text{N}$  - 694,58  $\text{cm}^{-1}$ .

По итогам исследования масс-спектрометрического распада веществ определены возможные пути распада соединений.

Исследование антибактериальной активности соединений показало, что полученные вещества отрицательно влияют на рост бактерии *Pseudomonas aeruginosa* UM., эффективно подавляют рост пищевого патогена *Listeria monocytogenes* 2 и штамма бактерии *Proteus mirabilis*. Но ни один из исследуемых веществ не повлиял на рост штаммов микроорганизмов *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylacoccus aureus* D-5, *Staphylacoccus aureus* D-8 и их изолятов.

#### Литература

- [1] Yijing Li, Jngkun, yang Liu, S. Y. J. of Chemistry Pbu. Soc. Europe, 2013, 8, 27-41.
- [2] Hussain S, Sharma J, E-Journal of Chemistry, 2008, 5, 963-968.
- [3] Alagarsamy V, Pathak U S, Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 2003, 12, 335-338.
- [4] Kelekci N G, Goksen U S, Goktas O, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2007, 15, 5738-51.
- [5] Gazzar A E, Hegab M I, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18, 4538-4543
- [6] Joshi H S, Vasoya S L, Paghdar D J, Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran, 2005, 16, 33-36.
- [7] Matysiak J, Malinski Z, Russian J. of Bioorg. Chem., 2007, 33, 6, 594-601.
- [8] Bulbul M, Sarcoglu N, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2002, 10, 2561-2567.
- [9] Bijio Mathew, Shyamsankar Vakketh, Shyam. Sasikumar, Scholars Research Library, Der Pharma Chemica, 2010, 2, 5, 337-343.
- [10] Kemal Sancak, Yasemin Unver, Mustafa Er, Turk. J. Chem. 2007, 31, 125-134.
- [11] Pattan S.R, Kittur B.S, Sastry B.S, Yadav S.G, Thakur D.K, Madamwar S.A, Shinde H.V, Indian J. Chem., 2011, 50B, 615-618.
- [12] Schenone S, Bruno O, Ranise A, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2001, 9, 2149-2153

## Cu (I) НИНГ НОРФЛОКСАЦИН БИЛАН ҲОСИЛ ҚИЛГАН АРАЛАШ ЛИГАНДЛИ КОМПЛЕКСИНИНГ ХИРШФЕЛЬД СИРТИ ТАҲЛИЛИ

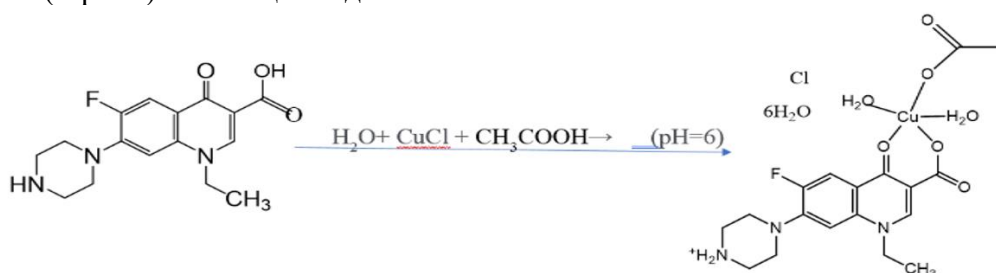
Расулов А.А., Ешимбетов А.Г., Ашуров Ж.М., Ибрагимов Б.Т.

ЎзР ФА О.С.Содиқов номидаги, Биоорганик кимё интитути.

E-mail: [rabdusamad51@gmail.com](mailto:rabdusamad51@gmail.com).

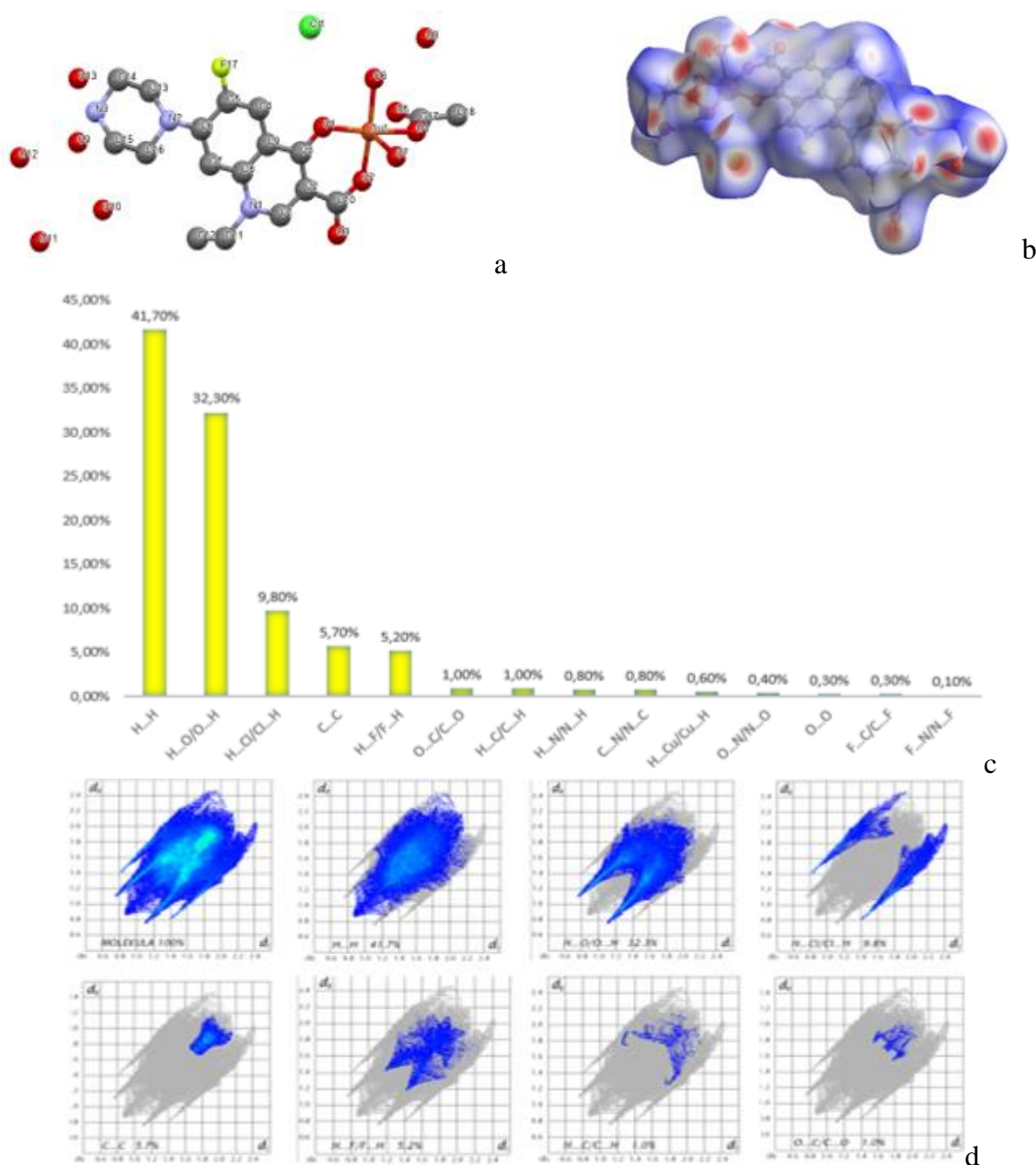
Бугунги кунда атроф муҳитнинг ҳар хил чиқиндилар билан ифлосланиши, турли касалликларнинг келиб чиқишига сабаб бўлмоқда. Бу ҳолат кимё ва фармацевтика соҳасидаги олимларга янги ва самарали дори воситаларини яратиш, уларнинг концентрация микдорини камайтириш ҳамда таъсир доирасини ошириш вазифаларини юкламоқда. Адабиётлардан маълумки биологик фаол моддаларнинг антибактериаллик хоссалари унинг ўзига (эркин лигандга) нисбатан металлокомплекс бирикмаларида фаол бўлиши ўрганилган[1]. Норфлоксацин (НЛ) фторхинолинлар гуруҳи II авлодининг антибактериал агенти бўлиб, налидиксик кислотанинг синтетик пиридонкарбоксилик аналогидир. НЛ молекуласининг 6-позицияда фтор атоми (грам-манфий микроорганизмларга таъсирини оширади) ва 7-позицияда пиперазин гуруҳлари (Псеудомонасга қарши фаолликни таъминлайди) бўлиши унинг антибактериаллик хоссларини кучайтиради. НЛ бактериал ДНК гиразаси (бактериал ДНКнинг репликацияси, транскрипцияси ва таъмирланиши учун зарур бўлган фермент) ни инхибе қилади, ДНК ва оксиллар синтезини бузади, бу эса бактерияларнинг ўлимига олиб келади[2]. Аммо НЛ сувда кам эриганлиги сабабли таъсир доирасини ошириш учун дори воситаларидаги микдори оширилган. Ушбу тадқиқотимизнинг мақсади НЛ нинг биологик фаол металллар билан янги металлокомплексларини синтез қилиш ва уларнинг таркиби, тузилиши, физик-кимёвий хоссалари ўрганишдир.

Мазкур ишда НЛ нинг сирка кислотали муҳитида мис (I) хлорид билан ўзаро М:НЛ 1:1 нисбатидаги таъсири натижасида  $[Cu(HL)(H_2O)_2(CH_3COO)]Cl(H_2O)_6$  таркибли комплекс бирикмаси (1-расм) синтез қилинди.



1-расм.  $[Cu(HL)(H_2O)_2(CH_3COO)]Cl(H_2O)_6$  таркибли комплекснинг синтез реакцияси

Олинган янги комплекснинг молекуляр тузилиши (2-расм, а) рентген нурлари дифракцион таҳлили усулида аниқланди. Молекулалараро ўзаро таъсирлар (2-расм, б) характерини тавсифлаш учун Хиршфельд сиртини Crystal Explorer17.5 [3] дастури ёрдамида таҳлили амалга оширилди.



2-расм. Норфлоксациннинг мис (I) хлорид билан ҳосил қилинган комплекс монокристаллининг молекуляр тузилиши (a), Хиршфельд сиртлари (b), Хиршфельд бармоқ изи диаграммаси (c), 2D Хиршфельд бармоқ изи графиги (d)

NH<sub>2</sub>нинг мис (I) хлорид билан ҳосил қилинган комплекснинг хиршфельд сиртида қизил ранг энг яқин таъсирлашувларни ва кўк ранг энг узоқ таъсирлашувларни ифодалайди (2-расм, b). Хиршфельд бармоқ изи диаграммаси (2-расм, c) ҳамда кристалл кадоқлашнинг шаклланишига индивидуал ўзаро таъсирларнинг ҳиссасини кўрсативчи  $d_e$  ва  $d_i$  функциялари ёрдамида олинган икки ўлчамли бармоқ изининг графиклари (2-расм, d) келтирилган. Шундай қилиб Хиршфельд сиртини таҳлил қилиш натижасида қуйидаги таъсирлашувлар аниқланди: H...H (41.7%), H...O/O...H (32.3%), H...Cl/Cl...H (9.8%), C...C (5.7%), H...F/F...H (5.2%), H...C/C...H (1.0%), O...C/C...O (1.0%), H...N/N...H (0.8%), C...N/N...C (0.8%), H...Cu/Cu...H (0.6%), O...N/N...O (0.4%), O...O (0.3%), C...F/F...C (0.3%), F...N/N...F (0.1%) таъсирлашувлар кристалл кадоқлашнинг

шакилланишига асосий ҳисса қўшади. Хиршфелд сирт таҳлилидан кўриниб турибдики ўзаро таъсирларнинг асосий қисмини Н...Н (41.7%) ҳамда О...Н/Н...О (32.3%) ташкил қилади.

Адабиётлар

- [1]. Martins, D. A., Gouvea, L. R., (2016). Norfloxacin and N-Donor Mixed-Ligand Copper (II) Complexes: Synthesis, Albumin Interaction, and Anti-Trypanosoma cruzi Activity. Bioinorganic Chemistry and Applications, 2016, 1–11. doi:10.1155/2016/5027404
- [2]. Mazuel C. Norfloxacin // Analytical profiles of drug substances. – Academic Press, 1991. – Т. 20. – БТ С. 557-600.
- [3]. Turner, M. J., McKinnon, J. J., Wolff, S. K., Grimwood, D. J., Spackman, P. R., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. 2017, Turner CrystalExplorer17. University of Western Australia. <http://Hirshfeldsurface.net>.



## Сu (II) НИНГ НОРФЛОКСАЦИН БИЛАН ҲОСИЛ ҚИЛГАН ЯНГИ КОМПЛЕКСИНИНГ СИНТЕЗИ ВА ТУЗИЛИШИ

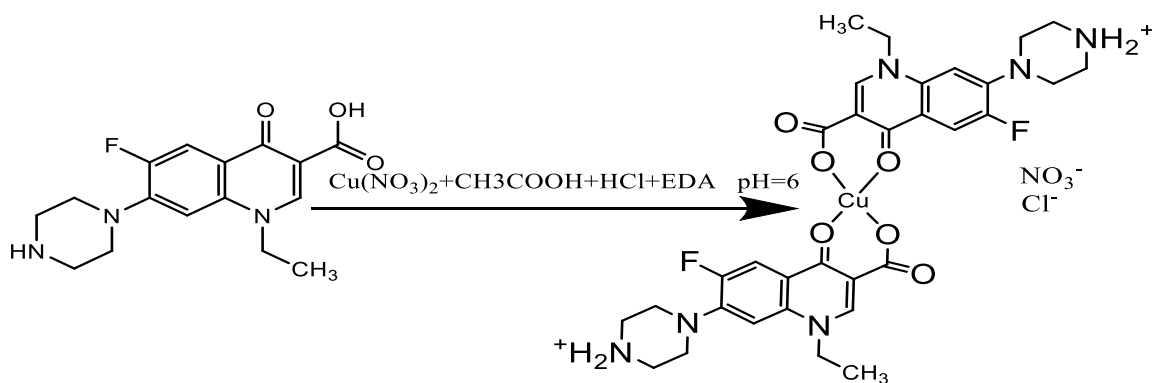
Расулов А.А., Ешимбетов А.Г., Ашуров Ж.М., Ибрагимов Б.Т.

ЎзР ФА О.С.Содиқов номидаги, Биоорганик кимё интитуту.

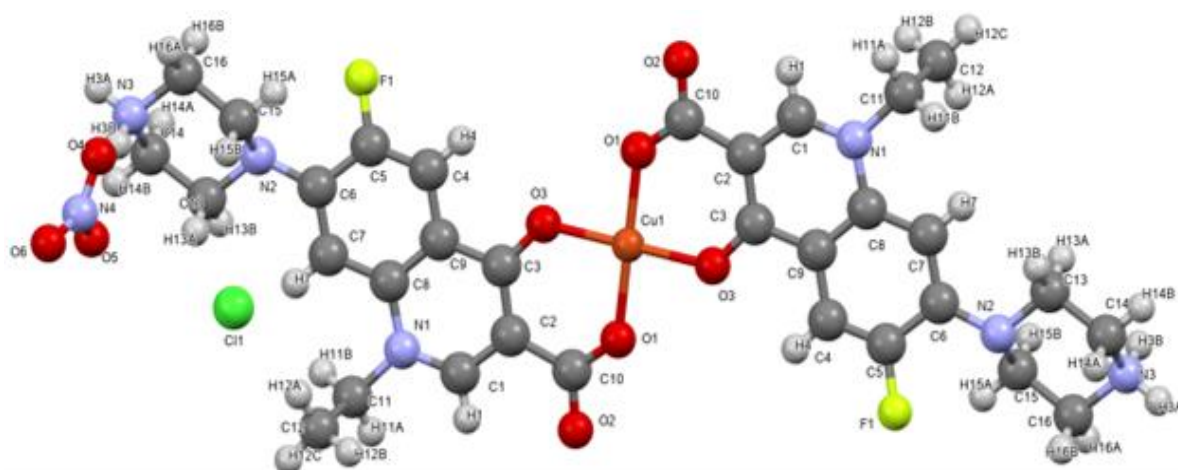
E-mail: [rabdusamad51@gmail.com](mailto:rabdusamad51@gmail.com).

Сўнги йилларда атроф муҳитнинг турли чиқиндилар билан ифлосланиши оқибатида вирус, бактерия ва замбуруғларнинг яшаши ҳамда кўпайиши учун қулай шароитлар яратилмоқда. Оқибатда касаллик турли кўпайиб бормоқда. Бу ҳолат кимё ва фармацевтика соҳасидаги олимларга янги ва самарали дори воситаларини яратиш, уларнинг концентрация миқдорини камайтириш ҳамда таъсир доирасини ошириш вазифаларини юкламоқда. Адабиётлардан маълумки биологик фаол моддаларнинг антибактериаллик ҳоссалари унинг ўзига (эркин лигандга) нисбатан биофаол металллар билан ҳосил қилган комплекс бирикмаларида фаол бўлиши ўрганилган [1]. Тиббиёт амалиётида дори воситаси сифатида фойдаланилиб келаётган биологик фаол бирикма ҳисобланган Норфлорсацин (НЛ) фторхинолинлар гуруҳи II авлодининг антибактериал агенти бўлиб, налидиксик кислотанинг синтетик пиридонкарбоксиллик аналогидир. НЛ молекуласининг 6-позицияда фтор атоми (грам-манфий микроорганизмларга таъсирини оширади) ва 7-позицияда пиперазин гуруҳлари (Псеудомонасга қарши фаолликни таъминлайди) бўлиши унинг антибактериаллик ҳоссларини кучайтиради. НЛ бактериал ДНК гиразаси (бактериал ДНКнинг репликацияси, транскрипсияси ва таъмирланиши учун зарур бўлган фермент) ни инҳибе қилади, ДНК ва оқсиллар синтезини бузади, бу эса бактерияларнинг нобуд бўлишига олиб келади[2]. Аммо НЛ сувда кам эриганлиги сабабли таъсир доирасини ошириш учун дори воситаларидаги миқдори оширилган. Мазкур ишда НЛ нинг биологик фаол металллар билан сувда эрийдиган янги металлокомплексининг синтез шароити, рентген тузилиш таҳлили (РТТ) асосида олинган молекуляр тузилиши келтирилган.

НЛ нинг сувда кам эришини инобатга олиб реакция кучсиз кислотали муҳитда олиб борилди. 50 мл сувга 5 мл муз сирка кислота аралаштириб  $pH=6$  бўлган эритма тайёрланди. Шу эритмада лиганд НЛ эритилиб тиниқ эритма олинди. Туз  $Cu(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$  эса сувда яхши эриганлиги учун сувда эритилиб тиниқ эритма олинди. Эритмалар 2:1 мол (НЛ: $Cu(NO_3)_2 \cdot 2H_2O$ ) нисбатда  $35-40^\circ C$  да 25-30 мин давомида миханик аралаштиргичда қиздирилиб аралаштирилган ҳолатда тиниқ бўлмаган эритма олинди. Ҳосил бўлган эритмани нейтраллаш учун этилендиаминдан томчилатиб аралаштириб турилди. Нейтрал муҳитда эритма тиниқлашмади, хлорид кислота эритмасидан томизиб турилганда кучсиз кислотали яъни  $pH=6$  га тенг бўлган муҳит ҳосил қилинганда эритма тиниқлашди. Ҳосил бўлган тиниқ эритма ҳона ҳароратда буғлатиш учун қолдирилди. Таҳминан 10-12 кундан сўнг тўқ кўк рангли игнасимон кристаллар ҳосил бўлди. Ҳосил бўлган кристаллар орасидан РТТ да текширишга яроқли ўлчамлари 0.1-0.4 мм бўлган кристалл танлаб олиниб текширилганда  $[Cu(НЛ)_2]NO_3Cl$  таркибли комплекс бирикма эканлиги аниқланди. Синтез қилинган комплекснинг реакция тенгламаси 1-расмда келтирилган.



1-расм.  $[Cu(HL)]NO_3Cl$  таркибли комплекснинг синтез реакцияси.



2-расм. HL нинг Cu (II) нитрат билан ҳосил қилган  $[Cu(HL)]NO_3Cl$  таркибли комплекснинг молекуляр тузилиши

2-расмда HL нинг Cu (II) нитрат билан ҳосил қилган  $[Cu(HL)_2]NO_3Cl$  таркибли комплекснинг молекуляр тузилиши берилган. 2-расмдан кўриниб турибдики марказий атом Cu билан HL молекуласи бидентат ҳолатда цеттир ион кўринишида боғланган. Ташқи сферада биттадан нитрат аниони ҳамда хлорид анионлари катион ҳолатдаги ички сферани нейтраллаб турибди. HL молекуласидаги иккиламчи амин ( $>NH$ )  $H^+$  катионини ўзига боғлаб олиб яъни дипротонланиб қолади. Шу сабабли катион комплекс ҳосил булади.



Реакцияда ишлатилган сирка кислота ҳамда этилендиамин молекулалари кристалланишда қатнашмаган. Бунга сабаб,  $pH=6$  га тенг бўлган эритмада этилендиамин билан Сирка кислота бир-бирини тўлиқ нейтраллаган. Шу сабабли кристалланиш жараёнида этилендиамин ва сирка кислота молекуласи қатнашмаган.

Хулоса қилиб айтадиган бўлсак бирор комплекс ҳосил бўлишида энергитик жиҳатдан қулай бўлган молекула шаклланади. Қолган молекулалар шу комплекснинг шаклланиши учун қулай шароит яратиб беради. Кристалда қатнашмаган моддаларни реакцияда ишлатмасак шу таркибли комплекс ҳосил бўлмаслиги мумкин.

#### Адабиётлар

[1] Appelbaum, P. C., & Hunter, P. A. (2000). The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. International Journal of Antimicrobial Agents, 16(1), 5–15. doi:10.1016/s0924-8579(00)00192-8

[2]. Drevensek P., Kosmrlj J., Giester G., Skauge T., Sletten E., Sepcic K., Turel I. X-Ray crystallographic, NMR and antimicrobial activity studies of magnesium complexes of fluoroquinolones—racemic ofloxacin and its S-form, levofloxacin // *J. Inorg. Biochem.* –2006. – V.100. –P. 1755-1763.

[3] Martins, D. A., Gouvea, L. R., (2016). Norfloxacin and N-Donor Mixed-Ligand Copper (II) Complexes: Synthesis, Albumin Interaction, and Anti-Trypanosoma cruzi Activity. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2016, 1–11. doi:10.1155/2016/5027404

[4] Katsarou M.E., Efthimiadou E.K., Psomas G., Karaliota A., Vourloumis D. Novel Copper (II) Complex of N-Propyl-norfloxacin and 1,10-Phenanthroline with Enhanced Antileukemic and DNA Nuclease Activities // *J. Med. Chem.*–2008. –V.51. –P. 470-478

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БЕЛКОВЫХ КОМПОНЕНТОВ ВЕГЕТАТИВНЫХ И ГЕНЕРАТИВНЫХ ОРГАНОВ БУЗИНЫ ЧЕРНОЙ *SAMBUCUS NIGRA*

Орипова М.Ж., Курбонова Н., Корабоева Б.Б., Карабаева С.Б., Ощепкова Ю.И.

Институт биоорганической химии АН РУз, Республика Узбекистан, г. Ташкент 100125,  
ул. Мирзо Улугбека 83, info@biochem.uz

Род *Sambucus* L. (бузина) принадлежит к семейству Adoxaceae, которое состоит из 7 различных родов, имеющих ягодные плоды [1]. *Sambucus* L. насчитывает 5–30 видов и 6–11 подвидов в зависимости от таксономической системы [2]. Наиболее часто встречающимся видом является *Sambucus nigra* L.

Черная бузина *Sambucus nigra* L. в природе встречается на большей части территории Европы и была завезена в различные части мира для производства фруктов и цветов. Бузина богата питательными веществами, такими как углеводы, белки, жиры, жирные кислоты, органические кислоты, минералы, витамины и эфирные масла. Бузина также содержит цианогенные гликозиды, которые потенциально токсичны. Полифенолы, известные своей антиоксидантной активностью по удалению свободных радикалов, представляют собой наиболее важную группу биологически активных соединений, присутствующих в ягодах бузины в относительно высокой концентрации. Высокая антиоксидантная активность плодов и цветков бузины связана с их лечебными свойствами. Бузина издавна применяется в народной медицине как потогонное, жаропонижающее и мочегонное средство. В последние годы было также обнаружено, что бузина обладает антибактериальными, противовирусными, противоопухолевыми и гипогликемическими свойствами, а также применяется для снижения концентрации жира и липидов в организме. Благодаря своим полезным для здоровья и сенсорным свойствам бузина используется преимущественно в пищевой и фармацевтической промышленности. Химический состав *Sambucus nigra* богат и зависит от различных факторов, таких как сорт, местоположение, стадия созревания и климатические условия [3].

Целью настоящих исследований является сравнительный анализ белковых компонентов из различных органов *Sambucus nigra* семейства Adoxaceae, культивируемой в Узбекистане.

В качестве объекта исследования были взяты листья, плоды, кора и ветви бузины черной *Sambucus nigra*, собранные в Ташкентском ботаническом саду им. академика Ф. Н. Русанова Института ботаники АН Узбекистана. Предварительно высушенное сырье измельчали и удаляли липофильные и красящие вещества экстракцией петролейным эфиром. Сырье высушивали на воздухе до удаления запаха растворителей. Экстракцию белков проводили в Трис-глициновом буфере (pH=8,3) при температуре 4°C. Количественное содержание белков и пептидов в экстрактах определяли методом Лоури по калибровочному графику для альбумина.

Белки разделяли в 12%-ном полиакриламидном геле по методу SDS-PAGE электрофореза с использованием камеры VE-4М (гель 15×15 см, Хеликон, Россия, ООО «Биоклон»).

Полученные данные показали, что кора и плоды бузины в своем составе содержат большее количество белков, при этом по данным гель-электрофореза экстракты из коры и ветки содержат белки с молекулярной массой в диапазоне 20-30 кДа, а плоды и листья содержат более крупные белки от 25 до 60 кДа.

Литература

- [1] NRCS Natural Resources Conservation Service Classification for Kingdom Plantae Down to Family *Caprifoliaceae*. 2016. Accesed 2016-11-17.
- [2] NPGS National Plant Germplasm System. Germplasm Resource Information Network (GRIN); 2016. Species of *sambucus*. Accesed 2016-11-17.
- [3] Бурак Л.Ч. Использование бузины (*Sambucus nigra* L.) в пищевой промышленности: состояние и дальнейшие перспективы (обзор) // Химия растительного сырья. 2022. №3. С. 49–69.

## ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕТУЧИХ КОМПОНЕНТОВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *PEROVSKIA* *BOTSCHANTZEVII*

<sup>1</sup>АскарOVA О.К., <sup>2</sup>Бобакулов Х.М., <sup>2</sup>Ботиров Э.Х., <sup>2</sup>Жураев М.У., <sup>2</sup>Сасмаков С.А.,  
<sup>2</sup>Азимова Ш.С.

<sup>1</sup>Наманганский инженерно-технологический институт, 160115, Наманган, Узбекистан

<sup>2</sup>Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, Узбекистан,  
100170, г. Ташкент, ул. М.Улугбека, 77, [khayrulla@rambler.ru](mailto:khayrulla@rambler.ru)

Род *Perovskia* Kar. принадлежит к семейству яснотковых (*Lamiaceae*) и в нем всего 9 видов полукустарников, большинство из которых дико произрастают в горных районах в Юго-Западной и Центральной Азии [1-3]. Иногда род рассматривается как подрод в составе рода *Salvia* [2,3]. *Perovskia botschantzevii* Kovalevsk. & Koczka – полукустарник, произрастающий на каменистых склонах, галечниках, долинах рек Киргизии, Узбекистана, Таджикистана, Афганистана. Лекарственное, эфиромасличное, красильное и медоносное растение. Химический состав *P. botschantzevii* ранее не был изучен.

С целью рационального использования растительного сырья и поиска биологически активных соединений нами изучен состав эфирного масла надземной части *P. botschantzevii*, собранной в период цветения (июль, 2022 г.) на территории Джизакской области [4].

Выделение эфирного масла из измельченных свежих и воздушно-сухих надземных частей осуществляли методом гидродистилляции при атмосферном давлении в течении 2,5 ч. Полученный дистиллят экстрагировали дихлорметаном, вытяжку эфирного масла сушили безводным сульфатом натрия. Эфирное масло (выход из воздушно-сухого растения 0.63%) хранилось в холодильнике при -4 °C до использования. Качественный и количественный состав эфирного масла определяли на хромато-масс-спектрометре Agilent 5975C Inert MSD/7890A GC. Разделение компонентов смеси проводили на кварцевой капиллярной колонке Agilent HP-INNOWax (30 м × 250 мкм × 0.25 мкм). Компоненты идентифицировали на основании сравнения характеристик масс-спектров с данными электронных библиотек (Wiley Registry of Mass Spectral Data-9th Ed. NIST Mass Spectral Library, 2011) и сравнения индексов удерживания (ИУ) соединений, определенного по отношению к времени удерживания смеси *n*-алканов (C<sub>9</sub>-C<sub>32</sub>), а также сравнения их масс-спектральной фрагментации с таковыми описанными в литературе [5,6].

Методом ГХ-МС в составе эфирного масла из воздушно-сухого растения идентифицировано 43 соединения, тогда как в составе эфирного масла из свежего растения обнаружены 47 веществ, что составляет 98.5 и 97.4 % от общего количества эфирного масла, соответственно.

Главными компонентами эфирного масла как воздушно-сухой, так и свежей надземной части является 1,8-цинеол, его содержание составляет 34.8 и 40.7% соответственно. В составе эфирного масла из воздушно-сухого растения обнаружены также борнилацетат (12.3%), аллоаромадендрен (5.5%), эндо-борнеол (5.4%), Δ-3-карен (5.3%), β-кариофиллен (5.2%), *o*-цимен (4.9%) и камфора (4.1%) и другие соединения (табл. 1). Доминирующими компонентами в составе эфирного масла из свежего растения, кроме 1,8-цинеола, являются Δ-3-карен (8.6%), эндо-борнеол (7.7%), борнилацетат (7.0%), α-терпинеол (4.1%), аллоаромадендрен (3.6%), β-кариофиллен (3.2%).



1,8-Цинеол (эвкалиптол) относится к бициклическим монотерпенам и обладает умеренно выраженной антиэкссудативной и цитотоксической активностью, также ему свойственны значительные анальгетические и противоопухолевые свойства [7,8]. Его используют при респираторных заболеваниях, таких как бронхит или простуда дыхательных путей, при хронических и воспалительных респираторных заболеваниях, астме и сенной лихорадке. 1,8-Цинеол признан эффективным средством для профилактики различных штаммов гриппа, постгриппозных состояний, предупреждения развития пневмоний бактериального генеза [9,10]. Надземная часть *P. botschanzevii* может служить богатым источником 1,8-цинеола (34.8%).

Для исследования антибактериальных и противогрибковых свойств эфирного масла *P. botschanzevii* использовали модифицированный метод диффузии на агаре [11]. В качестве тест культур были использованы следующие штаммы микроорганизмов: грамположительные бактерии - *Bacillus subtilis* (RKMUz - 5), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923); грамотрицательные бактерии - *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27879), *Escherichia coli* (RKMUz - 221) и один грибковый штамм *Candida albicans* (RKMUz - 247). Диски с ампициллин, цефтриаксон и флуконазол (Himedia Laboratories) были использованы в качестве положительного контроля.

Результаты *in vitro* антимикробных тестов показали, что все исследованные микроорганизмы являются чувствительными к действию эфирного масла из надземных частей растения *P. botschanzevii*. При этом наибольший антибактериальный эффект наблюдается в отношении грамположительного штамма бактерий *B. subtilis* с диаметром зоны ингибирования  $12.04 \pm 0.10$  мм. Данная активность эфирного масла может быть обусловлена наличием в его составе 1,8-цинеола, при этом антимикробная активность исследованного образца может значительно различаться в зависимости от хемотаксономических характеристик растения, а также биологических свойств используемых тест микроорганизмов [12,13].

#### Литература

- [1] M. Mohammadhosseini, A. Venditti, A. Akbarzadeh, *Toxin Reviews*, 40 (4), 484 (2021).
- [2] O.A. Turdiboev, A. A. Shormanova, M. B. Sheludyakova, F. Akbarov, B.T. Drew, F. Celep, *Phytotaxa*, 543 (1), 1 (2022).
- [3] O.A. Турдибоев, О.Т. Тургинов, *Узбекский биологический журнал*, №1, 34 (2021).
- [4] К.Ш. Тожибаев, Н.Ю. Бешко, А.С. Эсанкулов, А.Р. Батошов, Д.Э. Азимова. *Кадастр флоры Узбекистана: Джизакская область*. Ташкент: Изд. «Фан» АН РУз., 2021. С. 158.
- [5] R.P. Adams. Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Mass Spectrometry, ed. 4.1. Allured Publishing Corporation, Carol Stream, Illinois, 2017. 804p.
- [6] V.I. Babushok, P.J. Linstrom, I.G. Zenkevich, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 40 (4), 1 (2011).
- [7] Z.M. Cai, J.Q. Peng, Y. Chen, L. Tao, Y.Y. Zhang, L.Y. Fu, Q.D. Long, X.C. Shen, *Asian Nat Prod Res.*, 23 (10), 938 (2021).
- [8] S. Lahlou, A.F. Figueiredo, P.J. Magalhães, J.H. Leal-Cardoso, *Can J. Physiol. Pharmacol.*, 80 (12), 1125 (2002).
- [9] Ж.К. Асанова, Е.М. Сулейменов, Г.А. Атажанова, А.Д. Дембицкий, Р. Н. Пак, А. Дар, С.М. Адекенов, *Хим.-фарм. журнал*, 37 (1), 30 (2003).
- [10] U.R. Juergens, *Drug Res (Stuttg)*, 64 (12), 638 (2014).
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI document M100. 28th Edition. Wayne, PA, USA. 2018.

[12] I.H.N. Bassolé, H.R. Juliani, *Molecules*, 17, 3989 (2012).

[13] Lipids and essential oils as antimicrobial agents, Ed. H. Thormar. A John Wiley and Sons, Ltd., Publication, 2011, 315 p.

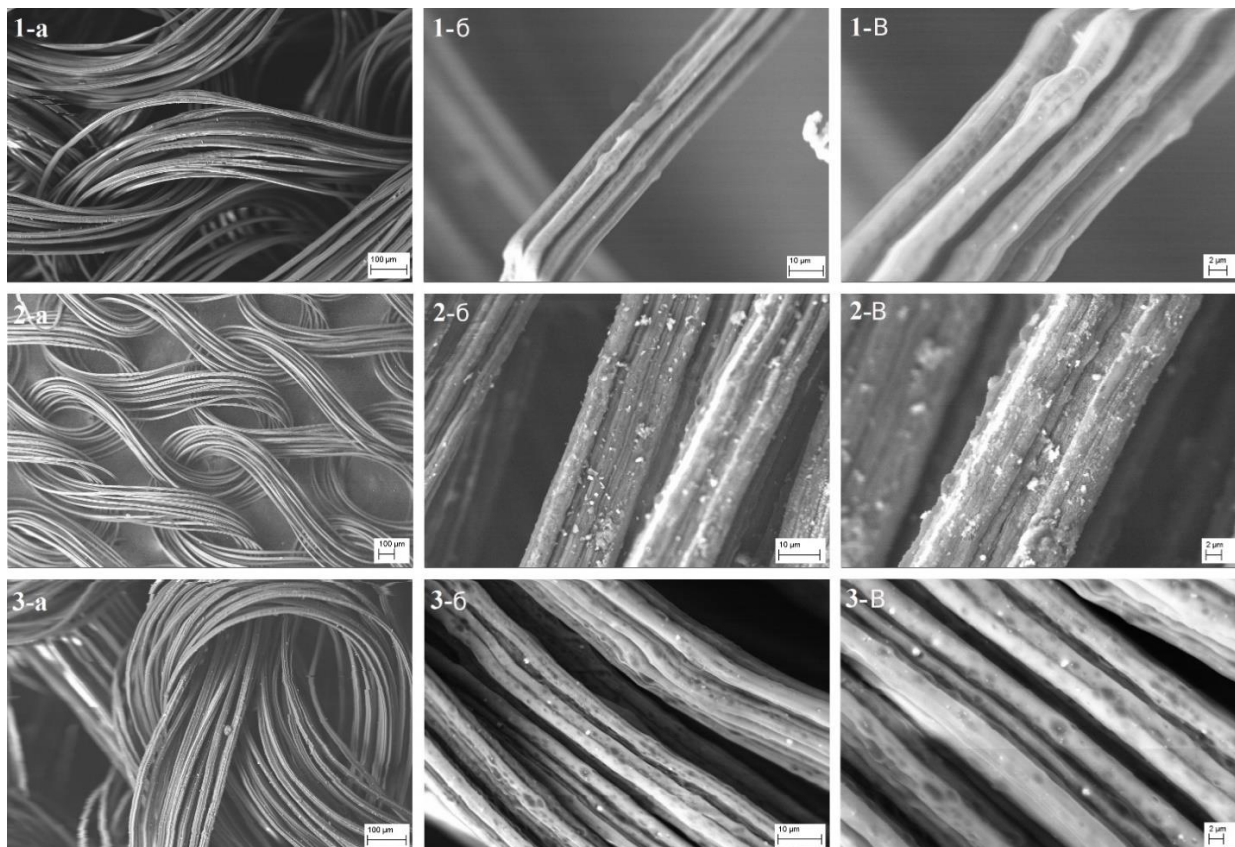
## ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОКИСЛЕННЫХ ВИСКОЗНЫХ ВОЛОКОН

Хабибуллаев Ж.А., Ахмедов О.Р., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С.

*Институт биоорганической химии АН РУз, Республика Узбекистан, г. Ташкент 100125,  
ул. Мирзо Улугбека 83, info@biochem.uz*

В настоящее время на основе целлюлозы и ее производных разработаны и внедрены в практику множество изделий, обладающих комплексом медико-биологических свойств. Например, путем химической модификации вискозных волокон с помощью оксида азота (IV) получают биodeградируемые материалы, обладающие эффективными гемостатическими свойствами. Процесс окисления вискозы происходит в гетерогенной среде и сопровождается образованием карбоксильных функциональных групп. Соответственно, физико-химические, механические и последующие медико-биологические свойства окисленных вискозных волокон зависят от структурных параметров, а также морфологических особенностей продуктов реакции. Поэтому одной из важных задач в этом аспекте исследований является определение взаимосвязи между морфологией и структурными параметрами окисленных вискозных волокон.

Исходя из вышеизложенного, методом электронной микроскопии исследовано морфологическое строение окисленных с помощью оксида азота (IV) вискозных волокон с различным содержанием -COOH групп.



*Рисунок. Электронные микрофотографии вискозы (1- а,б,в) и окисленной вискозы со степенью окисления 45 моль% (2-а,б,в) и 60 моль% (3-а,б,в)*

Из представленных на рисунке данных видно, что при сравнительно низкой степени окисления (45 моль%) вискозного волокна поверхностная микроструктура фибрилл почти не отличается от исходного материала. При этом наблюдается однородная складчатая фибриллярная картина. Однако во внутренней структуре волокон происходят существенные изменения, характеризующиеся разрыхлением фибриллярных слоев вторичной стенки волокон. Произошедшее разрыхление можно объяснить частичным окислением гидроксильных групп, расположенных на поверхности упорядоченных структурных элементов (микрофибрилл и фибрилл) вискозы. В конечном счете образование кислотных групп приводит к разрыву меж- и внутримолекулярных водородных связей. С увеличением степени окисления вискозы от 45 до 60 моль% на поверхности волокон наблюдаются резко отличающиеся изменения в виде сильно разрыхленных фибриллярных структур.

Таким образом, на основе полученных данных можно сделать заключение, что характерные изменения морфологической структуры вискозных волокон и глубина процесса структурного превращения напрямую коррелируют со степенью окисления конечного материала.

## ПОЛИСАХАРИДЫ ДЫНИ *MELO MILL*, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В КАРАКАЛПАКСТАНЕ

<sup>1</sup>Балтабаева С.Д., <sup>2</sup>Мирзаахмедов Ш.Я., <sup>1</sup>Бердимбетова Г.Е.

<sup>1</sup>Узбекистан, 230100, Каракалпакстан, г. Нукус, Проспект Бердаха, 41. Каракалпакский научно-исследовательский институт естественных наук Каракалпакского отделения Академии наук Республики Узбекистан. <http://aknuk.uz/>

<sup>2</sup>Республика Узбекистан, Ташкент 100125, ул. Мирзо Улугбек 83, Институт Биоорганики, Академии наук Республики Узбекистан. [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net)

В настоящее время уделяется большое внимание изучению различных видов пищевых растений, с точки зрения их использования в качестве сырьевых источников для получения фармакологически активных субстанций. Биологические активные соединения, выделенные из растений, обладают преимуществом низкой токсичности, лёгкой усвояемости по сравнению с синтетическими аналогами. Дыня - очень распространенный фрукт, потребляемый во всем мире, содержащий большое количество семян и очищенной кожуры. Она является отличным источником биологически активных соединений для организма человека благодаря своему хорошему вкусу и богатому химическому составу.

Дыни - однолетнее растение, входящее в семейство тыквенных *Cucurbitaceae*. Родиной дыни считается Средняя Азия и Малая Азия. Дыня это – ценное пищевое растение, плоды которого богаты витаминами, пектинами, микро- и макроэлементами, а семена являются источником получения жирного масла и содержат высокий процент липидов (от 25% до 31%), белка (от 20% до 27%) и клетчатки (25%). до 30%); проявляют антиоксидантное действие [1].

Дыня улучшает пищеварение, и убирает проблемы с кишечником. Дыня способствует выводу из организма холестерина, что важно для больных атеросклерозом. Её рекомендуют при ревматизме и проблемах с кровеносной системой. Дыня также обладает мочегонным, антитоксическим, омолаживающим действием. Кроме того, она повышает эластичность кожи, прочность костной ткани. Сок содержит все полезные свойства дыни. Он обладает мочегонным действием, улучшая работу выделительной системы. Также сок дыни широко используется в косметологии [2].

Исследованы химические компоненты по классическому методу (по ГОСТ) кожуры дыни *Melo mill* выращивающий на территории РК. В данном сообщении приводятся результаты исследования полисахаридов.

Влажность, зола, кожуры содержится в процентах 10.94; 7.26 соответственно.

Известно, что ПВ обладают активной комплексообразующей способностью по отношению к кобальту, стронцию, цезию, цирконию, рутению, иттрию и другим металлам, что обусловлено наличием в молекуле полимера ПВ карбоксильных и гидроксильных групп галактуроновой кислоты. В процессе усвоения пектин превращается в пектиновую кислоту, которая соединяется с тяжелыми металлами и радионуклидами, образуя нерастворимые соли, выделяемые из организма естественным путем. При постоянном его применении накопления вредных веществ в организме не происходит.

Для выделения водорастворимых пектиновых соединений сырьё экстрагировали на водяной бане при 100 °С в течение 2 часов, 3 раза.

Выделение пектиновых веществ осуществляли из шрота, оставшегося после выделения ВРПС. Экстракцию проводили смесью 0,5% растворов оксалата аммония и

щавелевой кислоты (1:1), нагреванием на водяной бане при 70<sup>0</sup>С и постоянном перемешивании в течение часа.

Использованный метод для выделения полисахаридного комплекса кожуры дыни *Melo mill* позволил установить наличие вода растворимых пектиновых соединений и пектиновые вещества.

Процентный выход показывает максимальное содержание вода растворимых пектиновых соединений коже дыни содержит 27,7%, пектиновые вещества 8.98%. Вода растворимые пектиновые соединения в большом количестве чем пектиновые вещества.

Таким образом, кожура дыни, произрастающие на территории Каракалпакстана, представляют важный сырьевой ресурс для получения фитопрепаратов, Биологических активных добавок и требуют более глубоких химических и фармакологических исследований.

#### Литература

[1] Таблица калорийности продуктов. Фрукты. Дыня. [Электронный ресурс]. - URL: <https://calorizator.ru> (дата обращения: 31.03.2020).

[2] Gómez-García R, Campos DA, Oliveira A, Aguilar CN, Madureira AR, Pintado M (2021) A chemical valorisation of melon peels towards functional food ingredients: Bioactives profile and antioxidant properties. Food Chem. 335:127579



**INULA HELENIUM O'SIMLIGINI ILDIZI TARKIBIDAGI MINERAL  
ELEMENTLAR MIQDORINI ANIQLASH**

<sup>1</sup>Gaybullaeva O.O., <sup>2</sup>Islomov A.X., <sup>2</sup>To'raev A.S., <sup>2</sup>Ashurov J.M., <sup>3</sup>Qo'shiev H.H.

<sup>1</sup>.Navoiy davlat pedagogika instituti, E-mail:ozoda\_gaybullayeva-92@mail.ru

<sup>2</sup>O'zR FA akademik O.S.Sodiqov nomidagi bioorganik kimyo instituti, 100125, Toshkent shahar,  
Mirzo Ulug'bek ko'chasi 83. e-mail: [info@biochem.uz](mailto:info@biochem.uz)

<sup>3</sup>Guliston davlat universiteti

Bugungi kunda mahalliy xom ashyolardan biologik faol moddalar ajratib olib, ular asosida import o'rnini bosuvchi arzon va samarali yangi dori va biologik faol qushimcha (BFQ) vositalari yaratish, buning uchun esa dorivor o'simliklar xom ashyo bazalarini yaratish ishlari dolzarb ahamiyatga ega. O'zbekistonda keng tarqalgan andiz o'simligi turlari qora andiz-Inula helenium L. sariq andiz-Inula grandis Schrenk. astradoshlar Asteraceae (murakkab guldoshlar -Compositae) oilasiga mansub bo'lib O'zbekistonda, suv bo'ylarida, o'tloqlarda va butalar orasida o'sadi. Andiz turlari tashqi ko'rinishi bo'yicha bir-biriga juda o'xshaydilar. Ularning mahsuloti tarkibida ham bir hil birikmalar bo'lgani uchun tibbiyotda bir xil kasalliklarni davolashda qo'llaniladi. Shuning uchun andiz turlarini mahsulotlari birgalikda tayyorlanaveradi. *Inula helenium* mahsulot namligi 13 %, umumiy kuli 10 %, 10 % li xlorid kislotada erimaydigan kuli 4 %, ichi po'k, eskirgan ildizpoya va ildiz, poyaning asos qismi va andizning boshqa qismlari 5 %, ichi qoraygan ildizpoya va ildizlar 5 %, 2 sm dan qisqa bo'lgan ildiz bo'lakchalari (butun, qirqilmagan mahsulot uchun) 5 %, teshigining diametri 7 mm li elakdan o'tmaydigan yirik bo'lakchalar (qirqib maydalangan mahsulot uchun) 10 %, teshigining diametri 0,5 mm li elakdan o'tadigan qismi (qirqib maydalangan mahsulot uchun) 10%, organik aralashmalar 0,5 % va mineral aralashmalar 1% dan ko'p bo'lmasligi kerak.

*Inula helenium* o'simligini kimyoviy tarkibida ildiz va ildizpoyasi tarkibida 1-3 % efir moyi, 44 % gacha inulin va boshqa uglevodlar, oz miqdorda alkaloidlar, sirka va benzoat kislotalar hamda saponinlar bo'ladi. Efir moyi tez qotuvchi kristall massa bo'lib, o'ziga xos hid va mazaga ega. Efir moyining kristall qismi – gelenin uchta selinan tipidagi seskviterpen laktonlarining (alantolakton, izoalantolakton va digidroalantolakton) aralashmasidan iborat. Efir moyi tarkibida gelenindan tashqari, oz miqdorda alantol va proazulen ham bor. O'simlikning er ustki qismi tarkibida 3 % gacha efir moyi, bargida esa alantopikrin deb ataluvchi achchiq modda bo'ladi. Andiz turlarining preparati balg'am ko'chiruvchi dori sifatida hamda me'da va ichak kasalliklarida ishlatiladi. Efir moyi antiseptik, gijja haydash xususiyatiga va yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega. Uning gijja haydash xususiyati tarkibida santoninga o'xshash ta'sir etuvchi moddalar - alantolaktonlar borligiga bog'liq. Qora andiz ildizpoya va ildizidan allantoni dorivor preparati olingan. Allanton mahsulotning seskviterpenlarining yig'indisi bo'lib, yallig'lanishga qarshi, qon tomirlarini mustahkamlovchi va antiseptik ta'sirga ega hamda me'da yarasi kasalligida yaraning bitishini tezlatadi. [1-5]

*Inula helenium* L o'simligini dorivor preparatlari allantoni (tabletkalar holida) hamda ildiz va ildizpoyasi yo'talga qarshi hamda balg'am ko'chirish uchun ishlatiladigan yig'malar choylar tarkibiga kiradi. Qora andiz ildizpoyalari va ildizlari qaynatma ko'rinishida qabul qilinadi. Qaynatmani tayyorlash uchun 15-20 g maydalangan ildizni sirlangan idishga solib, ustidan 200 ml (1 stakan) xona haroratidagi qaynagan suv quyiladi, qopqoq bilan yopib, qaynayotgan suv hammomida 20-30 minut davomida qaynatiladi, so'ng 8-10 minut davomida xona haroratida sovutiladi. Qaynatma doka orqali suzib olinadi va qolgan xom-ashyo siqiladi. Tayyorlangan qaynatmani xajmini qaynatilgan suv bilan 200 ml ga etkaziladi. Qaynatmani salqin joyda 2

sutkagacha saqlash mumkin. Iliq xolda 1 osh qoshiqdan kuniga 3 maxal, ovqatdan 1 soat oldin qabul qilinadi [6-11].

Mineral elementlar o'simliklar tanasidagi miqdori asosida uch guruxga bo'linadi: 1) makroelementlar; 2) mikroelementlar; 3) ultramikroelementlar. 1) Makroelementlarga o'simliklar tarkibidagi miqdori 10-2 foizni undan ko'p bo'lgan barcha elementlar (N, P, K, Ca, Na, Mg) kiradi. 2) Mikroelementlarga o'simliklar tarkibidagi miqdori 10<sup>-3</sup> - 10<sup>-5</sup> foiz bo'lgan elementlar (Mn, B, Cu, Zn, Mo va boshqalar) kiradi. 3) Ultramikroelementlarga o'simlik tarkibidagi juda oz (10<sup>-6</sup> foiz va undan kam) va vazifasi aniqlanmagan (Ce, Se, Ca, Hg, Ag, Au va boshqalar) elementlar kiradi [6-10].

*Inula helenium* L o'simligini ildizi tarkibidagi mineral elementlar miqdorini aniqlashda «Rentgenoflyuretsentli spektrometriya usuli yordamida Spectro Xepos 111 (SShA) qurilmasida aniqlandi. Qurilmaning texnik kursatkichlari: Kuchlanishi 120/230 V, Quvvati 150 Vt ga ega bo'lgan uskuna. yordamida amalga oshirildi. Buning uchun o'simlik ildizi maydalanib poroshok holga keltiriladi va Rentgenografik taxlil uchun maxsus idishchalarga 5 gr tortib olinadi va aylana shakliga ega bo'lgan disikga alohida urnatilgan idishchalarga *Inula helenium* L o'simligini ildizi poroshogi joylashtiriladi. Qurilma 20 daqiqa davomida taxlil qiladi. Natijalarni taxlil tugagach. Kurilmaga ulangan kompyuter orkali natijalar avtomatik tarzda ekranga berilib mineral elementlar miqdorini aniqlandi.

#### **Xulosa**

*Inula helenium* L o'simligini ildizi tarkibidagi Alyuminiy Al (0,8455 %), Kremniy Si (1,153 %), Kalsiy Ca (0,5835 %), Kaliy K (1.549 %), elementlari miqdori boshqalariga nisbatan ko'pligi aniqlandi.

#### **Adabiyotlar**

[1] Dudchenko L. G., Kozyakov A. S., Krivenko V. V. Pryano-aromaticheskie i pryano-vkusovye rasteniya: Spravochnik// Otv. red. K. M. Sytnik. K.: Naukova dumka, 1989.

[2] Universalnaya ensiklopediya lekarstvennykh rasteniy / sost. I. N. Putyrskiy, V. N. Proxorov. M.: Maxaon, 2000

[3] Gubanov I. A. i. dr. 1380. Inula helenium L. Devyasil vysokiy // Illyustrirovannyy opredelitel rasteniy Sredney Rossii. V 3 t. M.: T-vo nauch. izd. KMK, In-t texnolog. issl., 2004

[4] Farmakognoziya (H. Xolmatov, O'. Ahmedov) Abu Ali ibn Sino Toshkent 1997.

[5] X. X. Xolmatov, O'. A. Ahmedov, Farmakognoziya: darslik, Toshkent, Ibn Sino nomidagi NMB, 1995.

[6] <https://medu.uz/instruksiya/ora-andiz-ildizpoyalari-va-ildizlari/>

[7] Xujaev J. X. O'simliklar fiziologiyasi. Toshkent mehnat 2004 y. B 118-156.

[8] Gaybullaeva. O. O., Islamov A. Kh. // Chemical Composition, Biological Properties And Importance Of Inula Helenium L (Black Andiz) In The Wild In Uzbekistan// ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal :ISSN:2249-7137 Vol.10. Issue 5 May 2020, Spl SJIF Impact Factor 7.13. <https://saarj.com/DOI.NUMBER:10.5958/2249-7137.2020.00521.2.:p.25-27>.

[9] Islamov A. X., Abdulladjanova N. G., Raximov. R. N. et al. // Inula Helenium L o'simligi ildizi tarkibidagi mikro va makroelementlari tarkibini aniqlash.// O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasining ma'ruzalari. 4- 2020y. B.55-60

[10] Islamov A. Kh., Khushvaqtova M. A., Khushvaqtov A. A., Gaybullaeva. O. O., Muqimov. Sh. X. // Inula Helenium L (qora andiz) o'simligi ildizini mikro va makroelementlari miqdorini aniqlash// Tosh kime-texnologiya instituti. Kime texnologiya fanlarining dolzarb muammolari // mavzusidagi Xalqaro olimlar ishtirokidagi ilmiy-amaliy anjuman. ilmiy ishlar to'plami. Toshkent., 2021yil 1011-mart B. 576-578.

## КАЧЕСТВЕННОЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛИЦЕРАМА В ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ МЕТОДОМ ВЭЖХ

Расулов А.Х., Ибрагимов А.С. Матчанов А.Д.

*Институт биоорганической химии 100125, Республика Узбекистан, г. Тошкент, ул.  
Мирзо Улугбека, 83, АН РУз, [nnaz1@yandex.ru](mailto:nnaz1@yandex.ru)*

Глицирризиновая кислота (ГК) является тритерпеноидным гликозидом основным действующим началом корня солодки, благодаря которой, оно имеет такие свойства как, противовоспалительное, антидиабетическое, антиаллергическое и другие [1, 2].

Одной из важных проблем при использованиях лекарственных средств в медицинской практике, является их относительно низкая биодоступность, которое происходит из-за нерастворимости их в воде. Проведенные исследования показали, что глицирризиновая кислота и её соли имеют свойства комплексообразования и тем самым увеличить растворимость гидрофобных веществ в десятки раз по сравнению с исходным соединением.

Моноаммонийная соль ГК 3-О-(2'-β-D-глюкуронопиранозил)-α-D-глюкуронопиранозида-3-β-гидрокси-11-оксо-12-ен-18β-Н, 20β-олеан-30-овой кислоты (Глицерам) хорошо растворима в воде и обладает выраженным противовоспалительным свойством. Поэтому получение его из корня солодки методом экстракции, качественное и количественное определение в процессе производства является важным этапом при извлечениях глицирама из корня и из технического сырья.

Поэтому целью данного исследования явилось идентификация и количественное определение моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты методом ВЭЖХ.

При экстракции ацетоном глицирама из технического сырья относительный выход увеличивается при экстракции в кислых средах (рН 2,0-3,0). При этом возможен поэтапный контроль процесса извлечения ГК.

Идентификацию препарата Глицирам проводят с помощью обращенно-фазной хроматографией на колонке 3,0x150 мм, 3,5мм, ZORBAX SBC18. Подвижная фаза: смесь из 35:65 – ацетонитрила и буферного раствора рН 2,5-3,0. Скорость потока 0,75 мл/мин, детектирование проводилось при длине волны 254 нм, время анализа 15 мин. Определение содержания Глицирама в процентах проводят при сравнении площади основного пика с общей площадью пиков в хроматограмме. При хроматографирований ВЭЖХ, кроме основного пика Глицирама, допускается обнаружение до 9-15 пиков, соответствующих тритерпеновым гликозидам сумма площади, которых, не превышает (55-65%) относительно суммы площадей пиков всех компонентов.

После его осаждения раствором аммиака и гидролизом ледяной уксусной кислоты получают моноаммонийную соль ГК - глицирам. Чистоту определяют также методом ВЭЖХ и при этом оно составляет 70-72% чистоты.

Глицирам очищают методом перекристаллизации из 80% этилового спирта. Процесс перекристаллизации проводят при кипячении до полного растворения субстанции в течение часа. После охлаждения выпадают кристаллические осадки глицирама. Определения чистоты препарата Глицирам проводят также с помощью обращенно-фазной хроматографией в тех же условиях, приведенных раньше. Чистота после перекристаллизации составлял 80-82%.

Дальнейшую очистку сырья проводят методом ионообменной смолы и при этом происходит потеря. По биологической активности 80-82% чистоты и свыше 92-95% сильно отличаются и поэтому целесообразно было получение глицирам с чистотой 80-82% по методу ВЭЖХ.

Таким образом было показано, что метод ВЭЖХ является оптимальным методом качественного и количественного определения ГК и её солей в технологическом процессе их получения из технического сырья и из корня солодки.

#### Литература

[1] Li J, Cao H, Liu P, Cheng G, Sun M. Glycyrrhizic Acid in the Treatment of Liver Diseases: Literature Review. *BioMed Research International*. 2014;872139.

[2] Darvishi B, Manoochehri S, Kamalinia G, et al. Preparation and Antibacterial Activity Evaluation of 18- $\beta$ -glycyrrhetic Acid Loaded PLGA Nanoparticles. *IJPR*. 2015; 14(2):373-383.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКЕ

Филатова А.В., Шомуратов Ш.А., Джурабаев Д.Т., Мамадрахимов А.А., Тураев А.С.

*Институт Биоорганической химии АН Республики Узбекистан, г. Ташкент  
ул. М. Улугбека, 83. e-mail: [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net)*

На сегодняшний день атеросклероз является причиной более половины всех случаев смерти людей. Наиболее часто атеросклероз поражает аорту, коронарные, подвздошные и экстракраниальные артерии. Согласно определению ВОЗ, атеросклероз – это «разнообразные сочетания изменений внутренней оболочки артерий, которые проявляются очагами отложения липидов, сложных соединений углеводов, элементов крови и циркулирующих веществ, образованием соединительной ткани с отложениями кальция» [1].

Изучение механизмов кальциноза свидетельствует о том, что кальцификация коронарной артерии — это не пассивный дегенеративный процесс, как считали ранее, а хорошо организованный, активный, регулируемый и обратимый процесс, сходный с механизмами костеобразования [2].

Количественное определение липидов, белков и других элементов бляшки по мнению многочисленных исследований, может быть маркером распространенности атеросклеротического поражения артерий [3].

В связи с этим актуальным является исследование количественного содержания липидов в бляшке.

**Цель исследования-** количественное определение липидов в атеросклеротических бляшках.

### **Методы испытания**

Для определения липидов в бляшках применили метод Блайя-Дайера

Для анализа представлены две атеросклеротические бляшки

1 а     m=0,24 31 г

3 в     m=0,38 15 г

2 а     m=0,83 24 г

Общая масса бляшек – 1,457 г

Бляшки заморозили азотом и растерли в ступке до размера частиц не менее 5-7 мкм. Измельченную бляшку помещают в колбу с притертой пробкой и встряхивают смесью этанол: хлороформ: вода (около 40 см<sup>3</sup>) в соотношении 2:1:0,8 (с учетом воды, находящейся в ткани). По истечении 10 мин добавляют хлороформ до соотношения названных компонентов 2:2:0,8. После непрерывного перемешивания в течение 5 мин вводят 20 см<sup>3</sup> водного раствора ацетата цинка до соотношения компонентов 2:2:1,8 и перемешивают в течение 30 с (ацетат цинка обеспечивает лучшее разделение водно-спиртового и хлороформного слоев, особенно для термически обработанных продуктов). Раствор отфильтровывают в делительную воронку через бумажный складчатый фильтр. Плотную часть, оставшуюся на фильтре, промывают 4—5 раз в 20 см<sup>3</sup> хлороформа, каждый раз отделяя жидкую часть в делительную воронку. После полного разделения смеси (отсутствие мелких пузырьков в межфазовой пленке) нижний хлороформенный слой отделяют от водно-спиртового слоя, сливая в разные емкости (хлороформный фильтрат сливают в мерную колбу и доводят до метки). Часть хлороформного экстракта (25-50 см<sup>3</sup>) отбирают в предварительно высушенную и взвешенную до постоянной массы колбу со

шлифом. Хлороформ удаляют испарением. Остаток высушивают до постоянной массы в сушильном шкафу при температуре 90—95°C, охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

Массовую долю липидов (X) в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{M_1 \cdot 100 \cdot V}{M \cdot V_1}$$

где: M - масса исследуемого образца, г; M<sub>1</sub> - масса липидов в экстракте, взятом для анализа, г; V - общий объем экстракта, см<sup>3</sup>; V<sub>1</sub> - объем экстракта, взятый для анализа.

В результате анализа получено:

Общий выход липидов - 0,0773 г или 5,3 %

#### Литература

[1] Масенко В.Л., Семенов С.Е., Коконов А.Н. Атерокальциноз и остеопороз связи и условия взаимного влияния. Обзор. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; №2, 93-102.

[2] Вихерт А.М., Седов К.Р., Соколова Р.И. Кальциноз артерий. М.: Медицина; 1970.

[3] Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D. et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification. Endocr. Rev. 2004; 25 (4): 629—72.

[4] Белькинд М.Б., Лякишев А.А., Синицин В.Е. Кальциноз коронарных артерий. Кардиология. 1997; 11: 75—80.



## ***CAPPARIS SPINOSA* ЎСИМЛИГИНИНГ ЭРКИН АМИНОКИСЛОТАЛАРИ ВА УГЛЕВОДЛАРИ МИҚДОРНИНГ ҚИЁСИЙ ТАХЛИЛИ**

**Қурбонов К.Ч, Фазлиддинов Ш.Ж, Ишимов У.Ж, Зиявитдинов Ж.Ф**

*Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш. 100125, Мирзо Улуғбек кўч. 83 ЎЗР ФА  
Биоорганик кимё институти*

Тиканли кавул (кавар)-*Capparis spinosa* L. кавулдошлар (*Capparidaceae*) оиласига мансуб ярим бута бўлиб, Қрим, Кавказ, Марказий Осиё, Покистон, Ҳиндистон, Шимолий Африка ва Ўрта Ер денгизининг тошлоқ ерларида, тоғларнинг пастки қояларида кўп тарқалган.

Бизнинг мақсадимиз *C. spinosa* ўсимлигининг Жанубий Оролқум худуди ва Самарқанд вилояти Зарафшон дарёси атрофларидан йиғилган барг, поя намуналари таркибидаги эркин аминокислоталар ва углеводларининг миқдори аниқлаш ва қиёсий таҳлил қилишдан иборат.

Аминокислоталар оксилларнинг мономерлари бўлиб, улар хужайранинг барча жараёнларида муҳим биологик вазифаларни амалга оширишда ёрдам беради. Бундан ташқари, кўплаб тадқиқотчилар курғоқчилик ва шўрланиш шароитида ўсишга мослашган ўсимликларда аминокислоталардан базиларининг тўпланиши ҳақида маълумотлар келтирилиб ўтилган.

Ушбу тўпланган аминокислоталар биосинтез жараёнининг ортиши ёки оксилларнинг стресс натижасида келиб чиққадиган парчаланиш жараёни билан боғлиқ бўлиши мумкин. Пролин энг муҳим осмолит ва сигнализатсия молекуласи бўлиб, одатда ситоплазмада тўпланади. Пролин шунингдек, оксилларнинг тузилишини барқарорлаштирадиган ва хужайраларни осмотик ва оксидловчи стресс таъсирида юзага келадиган потенсиал зарардан ҳимоя қилувчи эркин радикаларни назорат қилувчи сифатида ишлайди.

Аниқланган эркин аминокислоталар миқдори 1-жадвалда берилган.

1-жадвал

	Алмашинадиган аминокислоталар миқдори мг/г										
	<i>Асп</i>	<i>Глу</i>	<i>Сер</i>	<i>Гли</i>	<i>Асн</i>	<i>Гли</i>	<i>Сис</i>	<i>Ала</i>	<i>Про</i>	<i>Тир</i>	<b>Жами</b>
<b>1</b>	0,24	-	0,13	0,03	0,65	1,04	1,92	0,06	0,46	0,2	<b>3,09</b>
<b>2</b>	0,08	-	0,08	0,02	0,43	0,34	0,53	-	0,38	0,11	<b>1,97</b>
<b>3</b>	0,91	0,38	0,59	3	3,72	1,05	0,44	-	0,3	1,1	<b>13,13</b>
<b>4</b>	0,07	-	0,12	0,63	0,79	0,52	0,54	-	0,09	0,11	<b>2,87</b>
	Алмашинмайдиган аминокислоталар миқдори мг/г										
	<i>Тре</i>	<i>Арг</i>	<i>Вал</i>	<i>Мет</i>	<i>Изе</i>	<i>Лей</i>	<i>Гис</i>	<i>Три</i>	<i>Фен</i>	<i>Лиз</i>	<b>Жами</b>
<b>1</b>	0,46	0,11	0,27	1,34	0,17	0,38	0,08	0,18	0,1	0,76	<b>3,85</b>
<b>2</b>	0,34	0,05	0,09	1,02	0,18	0,41	0,06	0,07	0,02	0,95	<b>3,19</b>
<b>3</b>	0,88	0,98	0,71	1,2	0,41	0,94	0,35	1,38	1,04	1,35	<b>9,24</b>
<b>4</b>	0,46	0,31	0,41	0,87	0,2	0,44	0,08	0,09	0,06	0,85	<b>3,77</b>

*C. spinosa* ўсимлиги таркибидаги эркин аминокислоталар миқдори келтирилган  
 (1- *C. spinosa* барги (Орол) 2- *C. spinosa* поя (Орол) 3- *C. spinosa* барг (Самарқанд) ва 4- *C. spinosa* поя (Самарқанд))

*C. spinosa* ўсимликларида эркин аминокислоталар миқдорини ўрганиш натижасида абиотик стрессга жавобан олитингургут тутган аминокислоталарнинг биосинтези сезиларли даражада ўзгарган. Масалан Жанубий Оролқум ҳудудидаги *C. spinosa* ўсимлиги баргда пролин миқдори Самарқандаги турдошига нисбатан 1,5 марта (мос равишда 0,46 ва 0,3 мг/г), поясида 4 баробар (мос равишда 0,38 ва 0,09 мг/г) ортган, абиотик стресс натижасида юзага келадиган оксидатив стрессни енгиб ўтиш учун зарур бўлган глутатион синтезида иштирок этувчи систеин миқдори баргида 4,4 баробар (мос равишда 1,92 ва 0,44 мг/г) ортган, поясида тенг миқдор (мос равишда 0,53 ва 0,54 мг/г) ташкил қилган кўриш мумкин.

Метионин алифатик глюкозинолатлар биосинтезининг бошланғич босқичида иштирок этиб, шўрланиш шароитида унинг миқдори стрессга жавобан Жанубий Оролқум ҳудудидаги *C. spinosa* ўсимлик баргда Самарқандаги турдошига нисбатан 1,1 марта (мос равишда 1,34 ва 1,2 мг/г), поясида 1,2 марта (мос равишда 1,02 ва 0,87 мг/г) ортганлигини кўриш мумкин.

Углеводлар ўсимликларнинг ўсиши ва ривожланишини тартибга солиб, ҳужайрадаги метаболик жараёнлар учун углевод ва энергия беради. Абиотик стресс турларидан ҳисобланган осмотик стресс натижасида келиб чиқадиган асосий ўзгаришларга ҳужайра мембранаси шикастланиши, оқсил, ДНК тузилмалари ва фотосинтез жараёнларида бўладиган ўзгаришлар ҳисобланади. Ушбу ўзгаришларга олиб келувчи сабаблардан бири эркин радикаларнинг тўпланиши ҳисобланади. Ўсимликлар стрессли шароитларда эркин радикаларни холос бўлиш учун турли биокимёвий механизмларини амалга оширади. Углеводлар синтези ва тўпланиши тўғридан-тўғри эркин радикаларни камайтиришга, осмотик босимни меъёрлаштиришга, ёрдам беради. Шу сабабли ўсимлик баргиларида, илдизидида углеводлар миқдорининг ошишига олиб келади.

Жанубий Оролқум ва Самарқанд вилояти ҳудудларидан йиғилган намуналарнинг углеводлар миқдори аниқланди, натижалар 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

*C. spinosa* ўсимлиги таркибидаги углеводлар миқдори келтирилган.

Углеводлар	Жанубий Оролқум		Самарқанд вилояти	
	Барги	Пояси	Барги	Пояси
	Миқдори, %			
Фруктоза	0,21	0,04	0,03	0,08
Глюкоза	0,45	0,1	0,12	0,05
Сахароза	0,01	0,006	0,03	0,02
Малтоза	0,02	0,082	0,004	0,07
<b>Жами</b>	<b>0,69</b>	<b>0,23</b>	<b>0,19</b>	<b>0,22</b>

Жанубий Оролқумда ўсувчи *C. spinosa* ўсимлиги Самарқандаги турдошига нисбатан шўрланишга жавобан баргида фруктоза 7 марта (мос равишда 0,21 ва 0,03 %) ортган, поясида эса 2 марта (мос равишда 0,04 ва 0,08%) кам тўпланган, баргларидаги глюкоза 3,8 марта (мос равишда 0,45 ва 0,12%) поясида эса 2 марта (мос равишда 0,1 ва 0,05%) ортган, ва баргларидаги малтоза 5 марта (мос равишда 0,02 ва 0,004%) синтези ортганлиги, поясида эса 1,1 марта (мос равишда 0,082 ва 0,07%) ортган, Сахарада эса баргида 3 марта (мос равишда 0,01 ва 0,03%), поясида 3,3 марта (мос равишда 0,006 ва 0,02%) кам синтезланганлигини аниқланди. Демак, Жанубий Оролқумда ўсувчи *C. spinosa* ўсимлиги барг ва поясида глюкоза, фруктоза ва малтоза углеводлари миқдори ортганлигини Самарқандаги *C. spinosa* ўсимлигида сахароза углеводлари миқдори ортганлигини кўриш мумкин.

Тадқиқот натижасида Жанубий Оролқумда ва Самарқанд вилояти Зарофшон дарёси атрофида ўсувчи *C. spinosa* ўсимлигининг эркин аминокислоталари ва углеводлари микдорида фарқлар борлиги аниқланди. Тузли стресс шароитда ўсадиган *C. spinosa* турли биокимёвий ўзгаришларни амалга ошириш орқали шу муҳитга мослашиши аниқланди.

## **STEVIA REBAUDIANA ЎСИМЛИГИ ЕР УСТКИ ҚИСМИДАН ДИТЕРПЕН ГЛИКОЗИДЛАРИНИ ЭКСТРАКЦИЯ ЖАРАЁНИ**

**Ботиров Р.А., Саидова Г.Э., Садиков А.З., Сагдуллаев Ш.Ш.**

*ЎзР ФА акад. С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти Тошкент  
ш., e-mail: [botirovr@mail.ru](mailto:botirovr@mail.ru)*

Ҳозирги пайтда озиқ-овқат маҳсулотларнинг хилма-хиллиги ортиши натижасида инсонлар овқатланиш тури тубдан ўзгарди. Кўплаб мамлакатларда юқори калорияли маҳсулотларни паст калорияли маҳсулотларга алмаштириш тенденцияси кузатилмоқда. Асосий мақсад юқори калорияли шакарни паст калорияли синтетик ёки ўсимлик хомашёсидан олинган ширинлаштирувчи кўшимчаларга алмаштиришдан иборат йўналишларга қаратилади. Ширин таъмга эга воситаларга бўлган эҳтиёжнинг ортиши ўзида ширин таъм берувчи моддалар сақловчи ўсимликлардан олинадиган ширин таъмли моддаларга нисбатан талабни ортишига олиб келмоқда. Ҳозирги пайтда таркибида шакар ҳисобланмаган, аммо ширин моддалар сақловчи 15 дан ортиқ ўсимлик турлари маълум. Ушбу ўсимлик турларидан олинган тўртта бирикма, аниқроғи, аммиакли глицин, филлодульцин, тауматин ва стевиозид структурали гликозидларга озиқ-овқатда ширинлаштирувчи восита сифатида истеъмол қилишга рухсат берилган.

Республикамизда сўнгги йилларда доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, табиий ресурслардан оқилона фойдаланиш, доривор ўсимликлар етиштириладиган плантациялар ташкил этиш ва уларни қайта ишлаш борасида изчил ислохотлар амалга оширилмоқда. **Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 апрелдаги ПҚ-4670-сонли қарори иловасида кўрсатилган** Сурхондарё ва Тошкент вилоятларнинг барча туманларида стевия ўсимлигини маданийлаштириш ва кўплаб етиштириш бўйича катта ишлар амалга оширилмоқда.

Институтимизда олиб борилган илмий-тадқиқот изланишлари натижасида республикамиз ҳудудида маданийлаштирилган *Stevia rebaudiana* ўсимлиги юқори биологик фаолликка эга бўлган дитерпен гликозидлари ва флавоноидларга бой эканлиги аниқланди.

Ушбу моддалар умумий қувват оширувчи, стимуляторлик ва кўплаб касалликларни олдини олишда профилактик дори воситаси хусусиятига эга бўлишидан ташқари шакарга нисбатан жуда юқори бўлган табиий ширинлатгич хусусиятларига эга эканлиги тажрибаларда ўрганиб чиқилди.

Тошкент, Фарғона ва Сурхондарё вилоятлари фермер хўжаликларида маданийлаштирилган стевия ўсимлиги поялари ва баргларида намуналар олиб келиб текширилди. Олинган натижаларга асосан Сурхондарё вилояти Шўрчи туманидаги «Оллоёрохун» фермер хўжалигидан турли ривожланиш фазаларида терилган стевия ўсимлик намуналари таркиби жиҳатидан дитерпен гликозидларга бойлиги аниқланди. Кейинги илмий-тадқиқот изланишларимиз учун асосан Сурхондарё вилояти Шўрчи туманидаги «Оллоёрохун» фермер хўжалигида етиштирилган, табиий шароитда қуритилган 100 кг микдорида стевия ўсимлиги ер устки қисми олиб келинди ва хомашёнинг кимёвий таркиби асосан хроматоспектрофотометрик усулида тадқиқ қилинди. Стевия ўсимлиги ер устки қисмидан тахир таъмсиз дитерпен гликозидлари асосида табиий ширинлатгич қуруқ экстрактини ишлаб чиқариш учун хомашёни экстракция жараёни ўрганиб чиқилди.

Бунинг учун Стевия ўсимлиги ер устки қисми – хомашёни экстракция қилиш жараёни ўрганилди. Жараёнга таъсир қилувчи омиллар яъни хом ашёнинг майдаланганлик

даражаси, экстрагент тури, экстракция қилиш ҳарорати ва экстракция қилишнинг давомийлиги оптимал шароитлари ҳамда экстракция жараёни кинетикаси ўрганиб чиқилди.

**Хулоса:** Олиб борилган илмий-тадқиқотлар асосида Стевия ўсимлиги ер устки қисмидан тахир таъмсиз дитерпен гликозидлари асосида табиий ширинлатгич курук экстрактини ишлаб чиқариш учун хомашёдаги миқдориға нисбатан 93 % унум билан ажратиб олишга эришилди. Бунинг учун хомашёни 4-8 мм катталиқда майдалаш, экстрагент сифатида 80% ли этил спирти эритмасидан фойдаланиш ҳамда экстракция жараёнини 30 - 40 °С ҳароратда 6 марта экстракция қилиш ва 1,2,3,4 қуйилмаларни 8 соатдан, 5,6 қуйилмани эса 6 соат мобайнида экстракция қилиш мақсадга мувофиқлиги аниқланди. Натижада хомашёда сақланишига нисбатан 96% дан юқори бўлган миқдорда дитерпен гликозидлар экстрактини хомашёдан ажратиб олишга эришилди.

## СКИММИАНИН АЛКАЛОИДИНИ АЖРАТИБ ОЛИШ ВА ТОЗАЛАШ

Ботиров Р.А., Нигманова Ш.Р., Муталова Д.К., Садиков А.З., Сагдуллаев Ш.Ш.

ЎЗР ФА акад. С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти Тошкент  
ш., e-mail: [botiroovr@mail.ru](mailto:botiroovr@mail.ru)

*Haplophyllum perforatum* (Тошбақатол) ўсимлиги Республикамиз ҳудудларида кенг тарқалган бўлиб, Тошкент, Сирдарё, Жиззах, Бухоро, Қашқадарё вилоятларида катта ҳудудларда заҳиралари мавжуд. Институтимиз олимлари томонидан олиб борилган изланишлар шуни кўрсатдики, Боботоғ тоғ тизмалари ҳудудларида катта заҳиралари мавжуд бўлган *Haplophyllum perforatum* ўсимлиги ер устки қисмида ушбу ўсимликнинг гуллаб мева тугиши даврида таркибида скиммианин алкалоидининг ўсимлик хомашёси массасига нисбатан сақланиш миқдори 0,5% дан ортиқ эканлиги ўрганилди [1]. Ўсимлик хомашё сифатида морфологик ва анатомик таҳлил қилинди [2].

Институтимизнинг фармакология ва токсикология бўлимида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида Республикамиз ҳудудларида кенг тарқалган *Haplophyllum perforatum* ўсимлиги ер устки қисмидан ажратиб олинган скиммианин алкалоиди тажрибаларда заҳарлилиги кучсиз бўлган (1/500-1/5000 ЛД<sub>50</sub>) дозаларда ўзининг комплекс психофаоллаштириш хусусиятига эга эканлиги, галопиридол каталепсиясини антогониллаштириши, тажриба ҳайвонларини ҳаракат фаоллигини кучайтириши хусусиятлари бўйича ҳозирги вақтда тиббиёт амалиётида қўлланилаётган амитриптилин дори воситасидан кучли эканлигини кўрсатди [3].

Юқоридаги олинган натижалар асосида *Haplophyllum perforatum* ўсимлиги ер устки қисмидан скиммианин алкалоидини экстракция қилиш жараёнлари ўрганилиб, олиб борилган изланишларимиз натижасида тошбақатол ўсимлиги ер устки қисмидан скиммианин алкалоидини экстракция қилиб олиш учун хомашёни 5-7 мм катталиқда майдалаш, экстрагент сифатида 80% ли этил спирти эритувчисидан фойдаланиш ҳамда экстракция жараёнини 20-30°C ҳарорат оралиғида олиб борилиши аниқлаб олинди. Олинган натижалардан фойдаланилган ҳолда экстракция жараёнини кинетикаси ўрганиб чиқилди, натижада хомашёни 6 марта экстракция қилиш кераклиги – 1 – экстракция 8 соат, 2- 6 соат, 3,4 – 4 соат, 5,6 қуйилмаларни эса 2 соат мобайнида экстракция қилиш мақсадга мувофиқлиги аниқланди. Олиб борилган тажрибалар натижасида ўсимлик хомашёсидан экстракция жараёнида скиммианин алкалоидини ўсимлик хомашёсида сақланишига нисбатан 96 % миқдорда скимианин алкалоидини сақлаган спиртли экстракт ажратиб олишга эришилди.

Олинган спиртли экстрактдан тозалик даражаси 99 % дан кам бўлмаган скиммианин алкалоидини ажратиб олиш ҳамда тозалаш жараёнларини ўрганиш юзасидан тадқиқотлар олиб борилди.

1. Пуркаб қуриштиш усулидан қуриштиш ва қуруқ экстрактдан скиммианин алкалоидини ажратиб олиш ҳамда тозалаш.

2. Спиртли экстрактдан органик эритувлар ёрдамида суёқлик суёқлик экстракция қилиш усули ёрдамида ажратиб олиш ҳамда тозалаш.

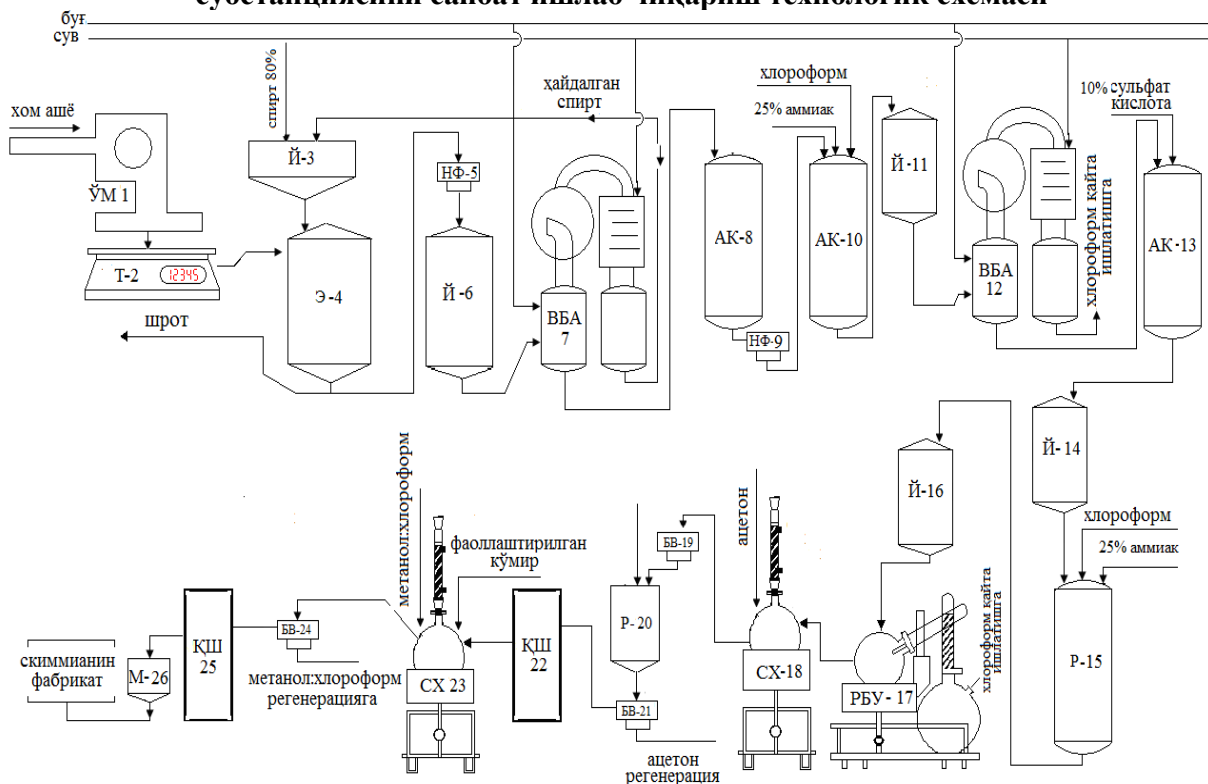
1. Спиртли экстракт сувли қисм қолғунича вакуум буғлатиш қурилмасида қуюлтирилди. сувли қисмни пуркаб қуриштиш жараёнлари ўрганилганда сувли қисм таркибидаги эмульсия ҳосил қилувчи моддалар, сувда эрийдиган полисахаридлар, гликозидлар, флавоноидлар миқдори кўплиги сабабли қуриштишни имкони бўлмади.

2. *Haplophyllum perforatum* – Тошбақатол ўсимлиги хомашёсидан алкалоидлар йиғиндисини ажратиб олиш учун 80%-ли этил спирти эритмаси билан экстракция қилиб



олинган экстракт вакуум буглатиш ускунасида сувли қисм қолгунча ҳайдалди. сувли қисм тиндирилиб, нутч филтлда бўз матоси орқали филтрлаб олинди. Тозаланган экстрактдан алкалоидлар йиғиндисини ажратиш олиш учун хлорформ эритувчисидан фойдаланган ҳолда экстрактдан рН -10 муҳитида суюқлик суюқлик экстракциясида фойдаланилди. Олинган хлорформли экстрактлар бирлаштирилиб, 10 % ли сульфат кислотаси билан экстракция қилиб олинди. Олинган кислотали экстрактлар бирлаштирилиб, рН -10 муҳитида суюқлик суюқлик экстракцияси ёрдамида алкалоидлар йиғиндисини хлорформ билан экстракция қилинди. Олинган хлорформли экстракт қуритилиб, ацетон билан ишлов берилганда техник скиммианин алкалоиди ажратиш олинди. Олинган техник скиммианин алкалоиди ацетон билан қайта кристалланиб тозалик даражаси 98% дан кам бўлмаган скиммианин дори воситаси субстанциясини ажратиш олишга эришилди. Натижада *Haplophyllum perforatum* ўсимлиги хомашёсидан 98 % тозаликдаги скиммианин дори воситаси субстанциясини хомашёда сақлашига нисбатан 82% унум билан ажратиш олишга муваффақ бўлинди.

***Haplophyllum Perforatum* ўсимлиги хомашёсидан скиммианин дори воситаси субстанциясини саноат ишлаб чиқариш технологик схемаси**



1 расм. ЎМ1 – ўсимлик майдалагич, Т2 – тарози, Й3, Й6, Й11, Й14, Й16 – йиғичлар, Э4 – экстрактор, ВБА7, ВБА12 – вакуум буглатиш аппарати, АК8, АК10, АК13 – ажратиш колонкаси, Р12, Р20 – реактор, РБУ – ротор буглатиш ускунаси, СХ18, СХ23 – сув ҳаммоми, БВ19, БВ21, БВ24 – бюхнер воронкаси, ҚШ22, ҚШ25 – Қуритиш шкафи, М – майдалагич

**Адабиётлар**

- [1] Х.А.Абдуллаева, И.А.Бессонова, С.Ю.Юнусов / Алкалоиды *Haplophyllum perforatum* // Химия природных соединений 1978 г. № 2. С. 219-223.
- [2] Duschanova Guljan, Botirov Rozali, Valiev Nematjon. Anatomical Structure of the Vegetative and Generative Organs of *Haplophyllum Perforatum* (Rutaceae) Growing in the

Conditions of Uzbekistan // Asia Life Sciences. Volume - 11, Issue 0430 Apr 2021. *Journal ID:* ALS-18-04-2021-5585 (IF 0,1).

[3] Ю.Р. Мирзаев, З.И.Саноев, А.З. Садиков, Ш.Ш. Сагдуллаев, А.М. Нигматуллаев, Х.А.Расулова, Н.В. Валиев, А.И.Саноев Психотроп фаолликка эга бўлган восита № IAP 06452 // Расмий ахборотнома 30.04.2021 й.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ХИТОЗАНА ИЗ ЛИЧИНОК *TENEbrio MOLITOR* И ЕГО СВОЙСТВА

<sup>1</sup>Авазова О.Б., <sup>1</sup>Рашидова С.Ш., <sup>2</sup>Отажонов А.Ш., <sup>2,3</sup>Хужамшукуров Н.А.

<sup>1</sup>Институт химии и физики полимеров АН РУз, Ташкент, ул. А.Кодыри, 7<sup>б</sup>.

<sup>2</sup>Ташкентский химико-технологический институт, Ташкент, ул. А.Навои, 32

<sup>3</sup>НИИ Генетических ресурсов растений, Ташкентский обл. Кибрайский район, ул. VIR-1.  
E-mail: nkhujamshukurov@mail.ru

Выделение ценных компонентов из личинок *Tenebrio molitor* L. (*T. molitor*), получение полимерных систем для решения задач агропромышленного комплекса, создание биологически активных материалов, особенно, получение хитозана из личинок *T. molitor* со специальными молекулярными характеристиками, а именно, с высокой степенью деацетилирования и полидисперсностью, являются весьма актуальной задачей, решение которой позволит наработать фазово-устойчивые растворы и смеси, а также микро- и наноструктурные системы полисахарида, что открывает широкие возможности для применения их в биомедицине, фармацевтике, сельском хозяйстве, пищевой и кормовой промышленности [1].

При переработке личинки *T. molitor* очищали от механических примесей и высушивали до постоянного веса. Далее, жировосковую часть куколки удаляли в аппарате Сокслета экстракцией этанолом. Выявлено, что жировосковая часть составляет около 10-15 %. Она может быть использована в качестве заменителя растительных масел в парфюмерной, лакокрасочной, фармацевтической и других отраслях промышленности благодаря некоторым свойствам липидного комплекса. Гидролиз белка проводили в 1% растворе NaOH при 80°C в течение 4 часов. При этом модуль реакционной массы «личинки: щелочной раствор» составлял 1:8. Белок отделяли от хитина методом фильтрации. Выявлено, что масса хитина и минеральных примесей составляет около 15 % от общей массы отходов. После фильтрации в 1% щелочном гидролизате содержится около 30% белка личинок *T. molitor* [2]. Молекулярная масса белка составляет до 35кДа, что будет востребовано при производстве кормов в рыбо- и птицеводстве, белок с низкой молекулярной массой легко усваивается живыми организмами [3].

Хитин был получен из личинок *T. molitor* проведением необходимых процедур по выделению, очистке, сушке и идентификации. Процесс деацетилирования «хитин-хитозан» проведен под влиянием щелочной среды – 50%-ного раствора NaOH при постоянной температуре 120°C. Для определения молекулярного веса использовалась формула Марка-Куна-Хаувинка, выражающая зависимость характеристической вязкости от молекулярного веса:

$$[\eta] = KM^\alpha,$$

где - K и  $\alpha$ - константы для данной системы полимер – растворитель при температуре 25°C.

Молекулярная масса хитозана составила  $M_n \approx 230000$ . Полученный образец с  $M_n \approx 230000$  ( $[\eta] \approx 3,9803$  дл/г) характеризуется высокой степенью растворимости  $S=96\%$  и степенью деацетилирования  $СД=93\%$ , растворимостью в 2%-ном водном растворе  $CH_3COOH$ . Также определены другие физико-химические показатели для практического применения.

Структура хитозана из личинок *T. molitor* идентифицирована с помощью ИК-спектроскопии. Для хитозана характерные полосы поглощения представлены на рис. 1.

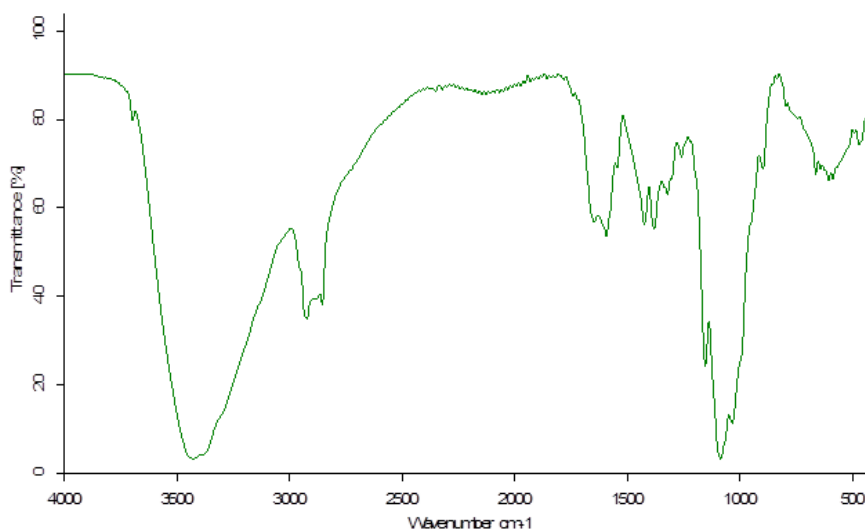


Рисунок 1. ИК-спектры хитозана *Tenebrio molitor*

Видно, что на ИК-спектре хитозана имеются полосы поглощения при  $3320\text{ см}^{-1}$ ,  $3288\text{ см}^{-1}$  и  $2950\text{ см}^{-1}$ ,  $2880\text{ см}^{-1}$ , соответствующие валентным колебаниям NH-, OH- и CH-, CH<sub>2</sub>-групп соответственно. Выраженные полосы поглощения при  $1590\text{--}1620\text{ см}^{-1}$  (амид I) и при  $1510\text{--}1550\text{ см}^{-1}$  (амид II), а также  $1440\text{ см}^{-1}$  соответствуют деформационным колебаниям NH-, CN-, CO- и CH-, CH<sub>2</sub>-групп. Полосы поглощения, характеризующие CO-, C-O-C-эфирные связи, наблюдаются при  $1000\text{--}1150\text{ см}^{-1}$ .

Изучена антибактериальная активность раствора хитозана *T. molitor* в концентрациях 0,1% и 0,5% в подавлении мицелий грибов *Fusarium oxysporum*. Полученные результаты показали, что 0,1% и 0,5% растворы хитозана действуют на  $13\pm 1,12$  и  $15\pm 0,9$  мм грибного мицелия. Показано, что в зависимости от концентрации хитозан обладает фунгицидными свойствами на фитопатогенные грибы *F. oxysporum*.

#### Литература

- [1] Khujamshukurov N.A., Nurmuxamedova V.Z. 2016. Production feed: modern trend and development aspect. Scientific overview. J. Zooveterinary. №8 (105):34-37.
- [2] Mirzaeva D., Khujamshukurov N., Zokirov B., Soxibov B., Kuchkarova D. 2020. Influence of Temperature and Humidity on the Development of *Tenebrio molitor* L. Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci. 9, 3544–3559. [CrossRef]
- [3] Turabekova D., Khujamshukurov N., Voitka D., Kuchkarova D., Mustafaqulova F., Abdikholikova F., Xaydarov S. 2023. Use of Entomopathogenic Bacteria *Bacillus thuringiensis* in the Republic of Uzbekistan: Problems and Prospects. Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci. 12(06): 202-215.

## MAHALLIY XOMASHYO TARKIBIDAN XITOZAN VA UNDA GLYUKOZAMIN GIDROKLORID OLISH VA MODIFIKATSIYALASH

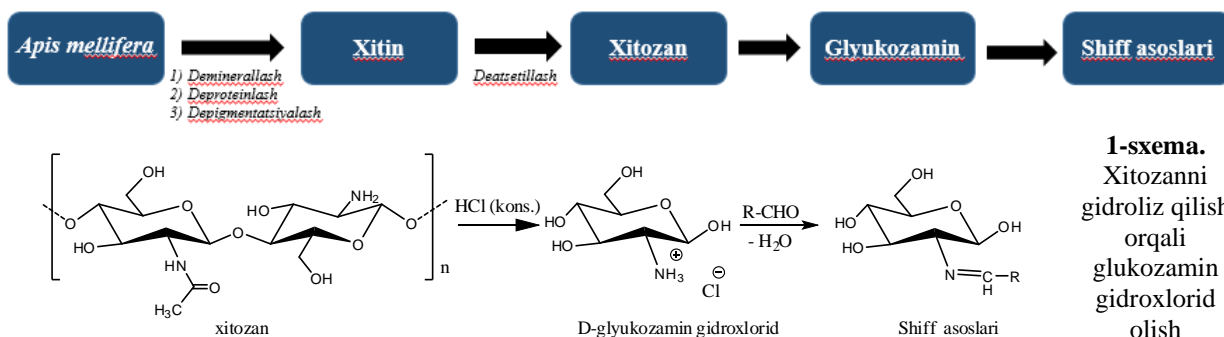
Xabibullayeva N.F., Mansurov D.A., Xaitbaev A.X.

100174, O'zbekiston Respublikasi, Toshkent sh., Universitet ko'ch., 4, Mirzo Ulug'bek nomidagi  
O'zbekiston Milliy universiteti, [habibullayeva.nozima1996@mail.ru](mailto:habibullayeva.nozima1996@mail.ru)

Hozirgi kunda butun dunyo miqyosida biologik faolligi yuqori bo'lgan xitozan va uning hosilalarini olish, xitozanning yangi xomashyo manbaalarini aniqlashga doir ko'plab tadqiqotlar amalga oshirilmoqda. Xitozan keng miqyosda xitinni deatsetillash orqali olinuvchi tabiiy biopolimer bo'lib, sanoatda asosan qisqichbaqasimonlar tarkibidan olinadi. Lekin, so'nggi vaqtlarda xitozanning yangi xomashyo manbaalarini aniqlash maqsadida ko'plab izlanishlar olib borilmoqda va bu jarayonda hasharotlar tarkibidan olishga katta e'tibor qaratilmoqda. Bu o'rinda sun'iy ravishda ko'paytirish mumkin bo'lgan asalarilardan xomashyo manbaasi sifatida foydalanish muhim ahamiyatga ega hisoblanadi [1].

Glukozamin (2-amino-2-deoksi-glyukoza, xitozamin) xitin yoki xitozanni gidroliz qilish orqali olinuvchi (1-sxema), geksozaminlar sinfiga mansub suvda eruvchan monosaxarid hisoblanadi. Shuningdek, glukozamin inson tanasidagi bog'lovchi to'qima va oshqozon-ichak sistemasining shilliq qavatida uchrovchi glikoproteinlarning tarkibiy qismi hisoblanadi [2]. Bu monosaxarid tirnoq, pay, teri, ko'zlar, suyak va yurak klapanlari hosil bo'lishida, biriktiruvchi to'qimalarning hujayradan tashqari matritsasi uchun muhim bo'lgan glukozaminglikanlar va proteoglikanlarning biosintezida ham ishtirok etadi. Glukozamin antioksidant va yallig'lanishga qarshi faollikka ega bo'lib, asosan bo'g'im og'riqlarini qoldirishda, oshqozon-ichak yallig'lanish kasalliklarida, shuningdek, ozuqaviy qo'shimchalar sifatida glukozamin, glukozamin gidroklorid yoki glukozamin sulfat holida foydalaniladi [3].

Tadqiqotimiz davomida mahalliy xomashyo hisoblanuvchi *Apis mellifera* asosida dastlab xitin va undan xitozan olindi. Olingan xitozanni gidroliz qilish orqali glyukozamin gidrokloridi (I) olinib, u asosida salitsil aldegid (II), indol-3-aldegid (III) va 6-nitro-2,4-digidro-1,3-benzodioksin-8-karbaldegid (IV) bilan Schiff asoslari sintez qilindi hamda olingan moddalarning tuzilishlari IQ spektroskopiya usulida, biologik faolliklari *Pass online* va *AutoDock* dasturlari yordamida o'rganildi. Quyida keltirilgan sxemada olib borilgan jarayonlar keltirilgan:



Gidroliz qilish orqali olingan glukozamin gidrokloridi va xitozanning IQ-spektrlari o'zaro taqqoslanganda spektrda  $\text{NH}_2$  guruh, amid bog'lar hamda glikozid bog'larga tegishli bo'lgan sohalarda sezilarli o'zgarishlar yuz berganligini ko'rishimiz mumkin. Xitozan gidrolizlanishi natijasida olingan mahsulot IQ-spektrida  $\text{NH}_2$  guruh valent tebranishi hisobiga  $3283 \text{ cm}^{-1}$  sohada intensiv tebranish chastotasi, C-H bog'larning assimetrik va simmetrik valent tebranishidan hosil bo'lgan tebranish chastotalarining intensivligi kamayib,  $2943$  va  $2884 \text{ cm}^{-1}$  sohaga siljishi

kuzatilgan. Amid bog'larga tegishli bo'lgan tebranish chastotalarining yo'qolishi va 1615  $\text{cm}^{-1}$  sohada  $\text{NH}_2$  guruh assimetrik deformatsion tebranishidan, 1583 va 1537  $\text{cm}^{-1}$  sohada simmetrik deformatsion tebranishidan intensiv tebranish chastotalari hosil bo'lishi kuzatilgan [4]. Shuningdek, glikozid bog'lar va piranoza xalqalariga tegishli bo'lgan tebranish chastotalarida kuzatilgan sezilarli o'zgarishlar gidroliz jarayoni ketganligidan darak beradi.

Sintez qilib olingan Shiff asoslari va glukozaminning IQ-spektrlari o'zaro taqqoslanganda  $\text{NH}_2$  guruh valent va deformatsion tebranishidan hosil bo'lgan tebranish chastotalari yo'qolishi va iminlarga tegishli bo'lgan  $\text{C}=\text{N}$  bog'ning valent tebranishidan 1627 (**II**), 1642 (**III**) va 1688 (**IV**)  $\text{cm}^{-1}$  sohalarda intensiv tebranish chastotalari hosil bo'lishi kuzatilganligi va spektrlarda yuz bergan o'zgarishlar Shiff asoslari hosil bo'lganligidan darak beradi [5].

Glukozamin asosida olingan Shiff asoslarining biologik faolliklari PASS dasturi yordamida online rejimda o'rganilganda, Shiff asoslarining yo'g'on ichak saratoni, melanoma o'simtasi, sil, mikobakteriyalarga qarshi faolligi va apoptoza agonisti sifatidagi faolligi dastlabki glukozaminga nisbatan yuqori bo'lishi aniqlandi. Olingan natijalar o'zaro taqqoslanganda melanoma o'simtasiga qarshi faollik eng yuqori ekanligi aniqlandi va shunga asoslangan holda faollik molekulyar docking orqali tekshirib ko'rildi.

7UOA MTP-1 Melanoma antigen A4 protein turiga kiruvchi oqsil bo'lib, PDB sayti orqali ma'lumotlar bazasidan yuklab olindi va AutoDock Tools dasturi yordamida qo'shimcha birikmalardan tozalanib, vodorod atomlari va Kollman zaryadlari qo'yildi. Ligand sifatida glukozamin, indol-3-aldegidli, 6-nitro-1,3-dioksi-8-karbaldegidli va salitsil aldegidli Shiff asoslari tanlab olindi va ularni Avogadro dasturida chizib PDB formatda saqlab olindi. Ligand va oqsil o'rtasidagi bog'lanish energiyalarini AutoDock 4.2 dasturida o'rganilganda indol-3-aldegidli Shiff asosi va 7UOA MTP-1 oqsili o'rtasida bog'lanish energiyasi eng kichik ekanligi aniqlandi va bu ligand oqsil o'rtasidagi bog'lanish kuchli ekanligini anglatadi. Bog'lanishning mustahkamligini ifodalaydigan eng kichik energiya qiymati  $\Delta G_{\text{binding}} = -5.61$  ni tashkil qildi (*1-jadval*). Indol-3-aldegidli Shiff asosi va 7UOA MTP-1 oqsili o'rtasida bog' hosil qilishda GLN195, ARG126, LEU122, ILE196, ARG123, PHE197, HIS119, ASP115, GLU116 aminokislota qoldiqlari ishtirok etishi, bunda oqsil va ligand orasida H-bog' hosil qilishda ARG123, GLN195, HIS119, ILE196 aminokislota qoldiqlari ishtirok etishi aniqlandi.

1-jadval

Ligand va oqsil o'rtasidagi bog'lanish energiyalari ( $\Delta G_{\text{binding}}$ , kkal/mol)

№	I	II	III	IV
1	-4.84	<b>-5.61</b>	-5.11	-4.35
2	-4.68	-4.64	-4.92	-3.87
3	-4.52	-4.60	-4.67	-3.71
4	-3.99	-4.32	-4.61	-3.62
5	-4.68	-4.29	-4.18	-3.61
6	-4.03	-4.17	-4.17	-3.58
7	-3.55	-4.02	-4.01	-3.53
8	-3.23	-3.74	-3.96	-3.01
9	-2.97	-3.71	-3.58	-2.97
10	-2.88	-3.30	-3.44	-2.41

#### Adabiyotlar

[1] Khabibullaeva N., Makhkamova N., Karimov Sh., Khaitbaev A. The Extraction and Characterization of Chitosan from *Apis Mellifera* // Am. j. polym. sci., Vol. 11 No. 1, 2022, pp. 1-6. doi: 10.5923/j.ajps.20221101.01.



- [2] R. Xing, S. Liu, Z. Guo, H. Yu, C. Li, X. Ji, J. Feng, P. Li. The antioxidant activity of glucosamine hydrochloride in vitro // Bioorg. Med. Chem. 2006. Vol. 14, I. 6, – pp. 1706-1709.
- [3] S. Aiba. Production of N-acetyl-D-glucosamine from Chitin Using Crude Enzyme, Preparation in Large Scale // J. Met. Mater. Miner. 2005. Vol. 15, I. 1, – pp. 23-25
- [4] D.L. Pavia, G.M. Lampman and G.S. Kriz. Introduction to Spectroscopy. Thomson learning inc., Third Edition. 2001. – pp. 72-74 & 78.
- [5] Fathi Safoura. Novel Synthesis of Schiff bases Bearing Glucosamine Moiety. // Research Journal of Chemical Sciences. 2014. Vol. 4, I. 2, – pp. 25-28.

## ОСОБЕННОСТИ ХИТОЗАНА, ПРОЯВЛЯЕМЫЕ В РЕНТГЕНОФАЗОВОМ АНАЛИЗЕ

<sup>1</sup>Ашуров Ж.М., <sup>1</sup>Мамадрахимов А.А., <sup>1</sup>Хожиев Ш.Т., <sup>1</sup>Косимов И.О.,  
<sup>2</sup>Менглиева Ш.Ю.

<sup>1</sup>Институт Биоорганической Химии Академии Наук РУз

<sup>2</sup>Ташкентский фармацевтический институт, 100015, Ташкент, Мирабадский район, ул.  
Ойбека, 45

В последние время наблюдается значительный интерес к возобновляемым материалам и экологически чистым ресурсам, таким как биополимеры. В настоящей работе порошковый рентгенофазовый метод анализа использован для изучения структуры, состава, свойств сырьевых материалов и продуктов хитозана. Экспериментально обнаружены различные пики в спектрах рентгенофазового анализа (XRD) образца хитозана. На основе данных (XRD) образца хитозана, полученные для образца с различными режимами получения порошка, определены индексы Миллера и параметры решетки. На рентгенограммах Ag- и Au-содержащих композитов регистрируются пики на углах рассеяния  $2\theta$  около  $38^\circ$ ,  $44^\circ$ ,  $65^\circ$ ,  $78^\circ$  и  $82^\circ$ , характерные для кристаллографических граней ГЦК решеток металлов Ag и Au. Положения рефлексов, соответствующие для металла, были уточнены по методу Ритвельда. Согласно формуле Шеррера [1] по уширению рефлексов с наибольшей интенсивностью были оценены размеры областей когерентного рассеяния (ОКР) рентгеновских лучей, соответствующие средним размерам кристаллитов металлов (наночастиц) в композитах. Формула Шеррера, используемая для расчетов:  $d = \beta \lambda \beta \cos \theta$ , где  $\theta$  – брэгговский угол для дифракционного пика,  $\beta$  – полуширина пика на полувысоте, выраженная в радианах и  $K$  – поправочный коэффициент для учета формы НЧ (принимается равным 0,9 для частиц сферической формы). Следует отметить, что формула Шеррера носит исключительно оценочный характер, поскольку не учитывает деформацию кристаллической решетки и возможные дефекты в реальных системах. А также приведены полученные уточненные параметры элементарной ячейки для золота и серебра и рассчитанные размеры кристаллитов. Средние размеры кристаллитов Ag и Au находятся в диапазоне от 9 нм до 17 нм, причем меньшими размерами кристаллитов характеризуются НЧ Au. Установлено, что тип используемой полисахаридной матрицы не оказывает значительного влияния на средний размер кристаллитов металла. Степень кристалличности- важный параметр, который показывает относительное содержание кристаллического материала в полимере и соответственно характеризует его надмолекулярную структуру. Для расчета степени кристалличности исходных полисахаридных матриц использовали подходы, описанные в работах [2]. Рассчитанные из диффрактограммы индексы кристалличности для хитозана и микрокристаллической целлюлозы составили не более 45 % и 83 % соответственно. Полученные экспериментальные данные хорошо согласуется с данными, полученными другими методами. Установлено, что НЧ Au и Ag в объеме материалов находятся в не окислённом состоянии, в то время как в приповерхностном слое полисахаридов регистрируется два состояния металла. Первое состояние – неокисленный металл, второе состояние наиболее вероятно может быть приписано взаимодействию поверхности металлических частиц с кислородосодержащими акцепторными группами. Размер кристаллитов в составе композитных материалов, оцененный по уширению пиков согласно формуле Шеррера, составил: 10,5 нм (Au/КолХит) и 20,2 нм (Ag/КолХит). Исследовано природа

взаимодействия наночастиц металла и полимерной матрицы в полученных металлокомпозитах. Размер кристаллита серебра, определенного из уширения самого интенсивного рефлекса (111) по формуле Шеррера, составляет 25 нм.

Литература

[1] Patterson A. L. The Scherrer formula for X-ray particle size determination // Physical review. – 1939. – V. 56. – №. 978.

[2] Ioelovich M. Crystallinity and Hydrophility of Chitin and Chitosan. // Research and Reviews: Journal of Chemistry. – 2014. – V. 3. – P. 7–14.

## NATRIY KARBOKSIMETILSELLULOZA ASOSIDA DIALDGLDKARBOKSIMETILSELLULOZA SINTEZ QILISH

G'oyibnazarov I.Sh., Yo'ldoshov Sh.A., Sarimsoqov A.A

100125, O'zbekiston Respublikasi, Toshkent shahar., Shayxontohur tumani., Abdulla Qodiriy ko'chasi., 7 B, O'zFA Polimerlar kimyosi va fizikasi instituti, e-mail: [igoyibnazarov@bk.ru](mailto:igoyibnazarov@bk.ru)

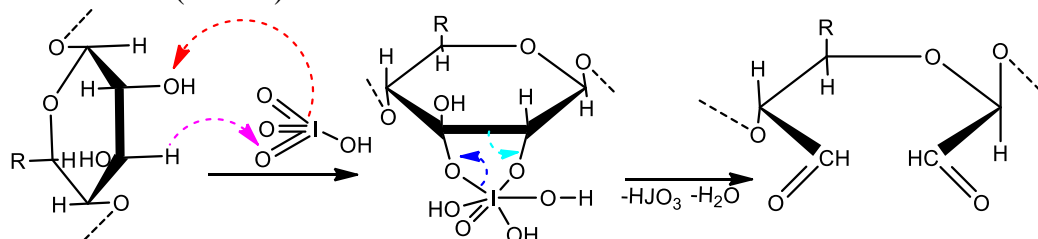
Natriy karboksimetilselluloza (Na-KMS) sellulozaning suvda eruvchan xosilasi bo'lib, uning reaksiya faolligini oshirish va yangi sopolimerlar olish maqsadida peryodat oksidlanish reaksiyasidan foydalaniladi [1]. Peryodat oksidlash reaksiyalari natijasida piranoza halqasining C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> atomlarining kovalent bog'lari uziladi va ochiq halqali tuzilishga ega bo'lgan dialdegid karboksimetilselluloza (DKMS) hosil bo'ladi [2]. Olingan DKMS oziq-ovqat, farmasevtika, kosmetika [3], biotibbiyot [4], tabiiy polimer bog'lovchi sifatida [5] yangi turdagi gidrogellar sintez qilishda [6] keng qo'llaniladi.

DKMS sintez qilishning yangi takomillashtirilgan oksidlash reaksiyasida Na-KMS va NaJO<sub>4</sub> o'zaro 1:1 massa nisbatda, eritmaning pH=3,5 bo'lgan holatda o'ta yuqori chastatoli (O'YChN) nurlar bilan 10 minut davomida oksidlanadi. Olingan DKMS 70% spirtning suvli eritmasi bir necha bor yuviladi va doimiy massaga kelgunga 37°C haroratda quritiladi. An'anaviy usullaridan foydalangan holda aldegidlar miqdori 79% [6], 10-40% [7], 30-70% [8], 85% [9] gacha DKMS namunalar sintez qilingan. An'anaviy usulda DKMS sintez qilishning kamchiligi vaqtning ko'p sarflanishi va DKMS molekular massaning kichikligi. Shu sababli biz oksidlash reaksiya vaqtini kamaytirish va qovushqoqligini saqlash maqsadida O'YCHN dan foydalanib oksidlash reaksiyasi olib borildi. Olingan DKMS namunalarda aldegid guruhlar miqdorini aniqlashda gidroksilamin gidroxlorid [10] va natriy tiosulfat usulidan foydalanildi. Olingan namunalarning molekular massasini hisoblashda Kun-Mark-Xauvnik formulasidan foydalanildi, bunda oksidlanish darajasi 10-82% gacha bo'lgan namunalar uchun  $\alpha=0,69$  lgK=-4 [11] ga teng deb qabul qilingan. Olingan natijalar quyidagi keltirildi (1-jadval).

1-jadval

Namunalar	Vaqt, min	Aldegid miqdori, %		Molekular massa, kDA
		Gidroksilamin gidroxlorid	Natriy tiosulfat	
DKMS-1	5	28	27,5	230
DKMS-2	10	45	46,3	210
DKMS-3	15	67	67,6	180
DKMS-4	20	79	80,4	167

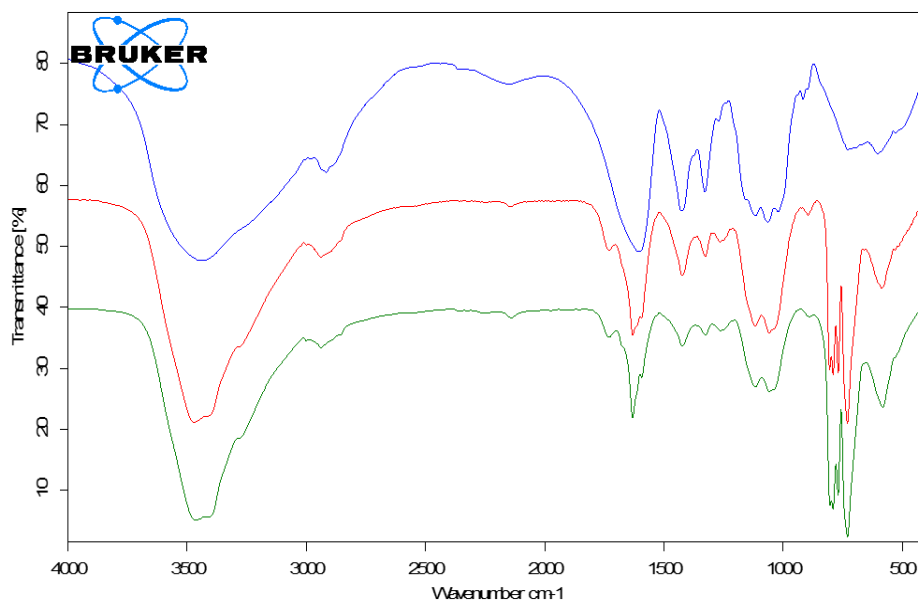
Natriy karboksimetilsellulozaning tanlab oksidlovchilar bilan oksidlanish reaksiya mexanizmi keltirildi (1-rasm).



1-rasm. Natriy karboksimetilsellulozaning peryodat oksidlanish reaksiya mexanizmi.

Oksidlanish jarayonida umumlashmagan elektron juftlarning elektrodonor va elektroakspetor atomlarida taqsimlanishi va oraliq birikmalar orqali yangi funkional hosil bo'lish reaksiya mexanizmi keltirildi.

Olingan namunalar tarkibidagi funksional guruhlar infraqizil (IQ) spektroskopik usulda tahlil qilindi (2-rasm).



2-rasm. IQ-spektroskopiya. A-Na-KMS, B-DKMS (67%), C-DKMS (79%)

IQ-spektroskopik tahlili natijasiga ko'ra olingan namunalar tarkibida 1738 va 886  $\text{cm}^{-1}$  sohalarda tegishli ravishda aldegid guruh va gemisasetal bog'lanish uchun xos yutilish intensivliklari hisoblanadi.

#### Adabiyotlar

- [1] Potthast, A., Rosenau, T., & Kosma, P. (2006). Analysis of oxidized functionalities in cellulose. *Polysaccharides* ii, 1-48. [https://doi.org/10.1007/12\\_099](https://doi.org/10.1007/12_099)
- [2] Hao, Y., Xu, P., He, C., Yang, X., Huang, M., Xing, J., et al. (2011). Impact of carbodiimide crosslinker used for magnetic carbon nanotube mediated GFP plasmid delivery. *Nanotechnology*, 22(28), 285103 <https://doi.org/10.1088/0957-4484/22/28/285103>
- [3] Abdullaevich, Y. S., Ergashovich, Y. K., Abdukhalilovich, S. A., & Shavkat o'g'li, G. I. (2022). Synthesis and characterization of sodium-carboxymethylcellulose from cotton, powder, microcrystalline and nanocellulose. *Polymer Engineering & Science*, 62(3), 677-686. <https://doi.org/10.1002/pen.25874>
- [4] Wang, X., Wang, Y., Li, L., Gu, Z., & Yu, X. (2015). Feasibility study of the naturally occurring dialdehyde carboxymethyl cellulose for biological tissue fixation. *Carbohydrate Polymers*, 115, 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.08.051>
- [5] Zhao, Q., Qian, J., An, Q., Gui, Z., Jin, H., & Yin, M. (2009). Pervaporation dehydration of isopropanol using homogeneous polyelectrolyte complex membranes of poly (diallyldimethylammonium chloride)/sodium carboxymethyl cellulose. *Journal of Membrane Science*, 329(1-2), 175-182. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2008.12.031>
- [6] Naghizadeh, Z., Karkhaneh, A., & Khojasteh, A. (2018). Self-crosslinking effect of chitosan and gelatin on alginate based hydrogels: Injectable in situ forming scaffolds. *Materials Science and Engineering: C*, 89, 256-264. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.04.018>

- [7] Li, H., Wu, B., Mu, C., & Lin, W. (2011). Concomitant degradation in periodate oxidation of carboxymethyl cellulose. *Carbohydrate Polymers*, 84(3), 881-886. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.12.026>
- [8] Mu, C., Guo, J., Li, X., Lin, W., & Li, D. (2012). Preparation and properties of dialdehyde carboxymethyl cellulose crosslinked gelatin edible films. *Food Hydrocolloids*, 27(1), 22-29. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.09.005>
- [9] Zheng, T., Yu, X., & Pilla, S. (2017). Mechanical and moisture sensitivity of fully bio-based dialdehyde carboxymethyl cellulose cross-linked soy protein isolate films. *Carbohydrate polymers*, 157, 1333-1340. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.11.011>
- [10] Lamia Mansouri., Saida Benghanem., Meriem Elkolli., Bounekhel Mahmoud. Chemical and biological behaviours of hydrogels based on oxidized carboxymethylcellulose coupled to chitosan. *Polymer Bulletin* (2020) 77:85–105 <https://doi.org/10.1007/s00289-019-02712-3>
- [11] Dyatlov V.A., Gumnikova V.I., Grebeneva T.A., Kruppa I.S., Rustamov I.R., Kireev V.V., and V.I. Maleev. Study of the chemical structure of dialdehyde carboxymethyl cellulose produced by periodate oxidation under different conditions. *Plasticheskie Massy*, No. 8, 2013, pp. 6–12.



## XITOZAN ASOSIDAGI POLIMER KOMPOZISION MATERIALLARNING SORBSION XOSSALARI

**Maxkamova N.O., Xaitbayev A.A., Maxkamov B.G.**

*100174, Toshkent shahar, Olmazor tumani, Universitet ko'chasi 4 uy, Mirzo Ulug'bek nomidagi  
O'zbekiston Milliy universiteti, maxkamova2020@.ru*

Hasharotlar tarkibida oqsil va mineral moddalar bilan bir qatorda ko'p miqdorda xitin ham uchraydi, u o'z navbatida qimmatli ozuqa manbai sanaladi. Xitin tabiatda keng tarqalgan biopolimerlar sinfiga mansub bo'lib, uning asosini N-atsetil D-glyukozamin monomer qoldiqlari tashkil etadi. U tabiatda uchrovchi amino guruh saqlagan yagona polisaxarid xisoblanadi. Xitin suvda qisqichbaqasimonlarda, baliq tangachalarida, chig'anoq, krab va boshqalarda, quruqlikda esa xasharotlarda, jumladan chigirtkalar, arilar, qo'ng'izlarda va boshqa ko'plab xasharotlar ekzoskaletida hamda ipak qurti g'umbagida uchraydi.

Xitozanni juda ko'plab manbaa turlaridan ajratib o'rganilgan bo'lishiga qaramay, chigirtkalar vakili sanalgan *Calliptamus italicus* L dan ajratib olingan xitozan esa, xaligacha to'liq o'rganilmagan.

Bu ishda xitozan olish uchun manbaa maxalliy xamashyo sifatida (qir chigirtkasi) *Calliptamus italicus* L tanlab olindi. Undan kimyoviy usullar yordamida (deminerallash, deproteinlash, deatsetillanish jarayonlarini ketma-ket amalga oshirib) xitozan olindi.

Qir chigirtkasidan sintez qilib olingan xitozanni malekulyar massasi, diasetillanish darajasi aniqlandi. Keying bosqichlarda xitozan asosida uch xil turdagi xitozan +glitsirin (X+G)-1, xitozan+glitserin+ZnO (X+G+ZnO)-2, xitozan+glitserin+metil uratsil +rux oksidi - (X+G+MU+ZnO)-3 plyonkali kompozitsion materiallar olindi.

Xitozan asosidagi polimer kompozitsion materiallarning sorbsion xossalarini o'rganish maqsadida benzol bug'i adsorbsiyasi o'rganildi.

O'rganilgan adsorbsiya izotermalaridan (X+G+MU+ZnO)-3 da benzol adsorbsiyasi dastlabki (X+G) -1 nisbatan yuqori bo'lishi quydagi 1-jadvalda ko'rishimiz mumkin.

1-jadval

Xitozan asosida olingan kompozitlarining benzol bug'i adsorbsiyasi bo'yicha sturuktura-  
sorbsion ko'rsatkichlari

№	Namuna	Monoqavat sig'imi, $\alpha_m$ , mol/kg	Solishtirma yuzasi, $S$ m <sup>2</sup> /g	To'yinish adsorbsiyasi, $\alpha_s$ , mol/kg
1	(X+G) -1	0,175	42,224	0,0686
2	(X+G+ZnO) -2	0,159	38,289	0,06
3	(X+G+MU+ZnO)-3	0,114	27,449	0,059

Sintez qilib olingan xitozanni turli xil moddalar bilan olingan plyonka materiallari tarkibidagi qo'shimcha moddalar xisobiga adsorbentlarning qavatlar oralig'ida qo'shimcha g'ovaklarni ochilishi yuz beradi. Adsorbentlardagi g'ovakliklarning tuzilishi uning adsorbsiyalash xususiyatlarini belgilaydi deyishimizga asos bo'ladi.

Olingan kompozitlarda benzol adsorbsiyasi izotermalari asosida turli nisbiy bosimda ( $P/P_s$ ) aniqlangan adsorbsiya hajmlari, mikrog'ovaklar xajmi  $W_0$ , mezog'ovaklar  $W_{me}=V_s-W_0$  va to'yinish adsorbsiya xajmlari  $V_s$  quyidagi jadvalda keltirilgan (2-jadval).

Mikrog'ovaklar to'yinish nazariyasi tenglamasi yordamida xisoblangan (X+G+MU+ZnO)-3 mikrog'ovaklarning xajmi dastlabki (X+G) -1ga nisbatan yuqori bo'lishi aniqlandi.

Xitozan asosida olingan plyonka namunalarida benzol bug'i adsorbsiyasi bilan birgalikda kompozitlarda suv bug'i adsorbsiya xossalari ham o'rganildi. Olingan namunalarni gidrofilligini kamayganligini aniqlash maqsadida xitozan asosida sintez qilib olingan plyonka materiallarida suv bug'i adsorbsiyasi o'rganish muhim ahamiyat kasb etadi. Suvni kamroq yutgan plyonka materiallari solishtirma xajmi kichik va suvni ko'p yutganlarni esa katta bo'ladi.

2-jadval

Xitozan asosida olingan kompozitda benzol bug'i adsorbsiyaga ko'ra g'ovaklari xajmi

№	Namuna	Mikrog'ovaklar xajmi $W_0 \cdot 10^3, \text{m}^3/\text{kg}$	Mezog'ovaklar xajmi $W_{me} \cdot 10^3, \text{m}^3/\text{kg}$	G'ovak radiusi Å
1	(X+G) -1	0,047	0,021	32,537
2	(X+G+ZnO) -2	0,039	0,0207	31,528
3	(X+G+MU+ZnO)-3	0,041	0,0181	43,334

Olingan namunalarning suv bug'lari adsorbsiyasi izotermalari asosida adsorbentlarning monoqavat sig'imi  $\alpha_m$ , to'yinish hajmi  $a_s$  va ularning solishtirma yuzalari  $S$  hisoblab topildi (3-jadval).

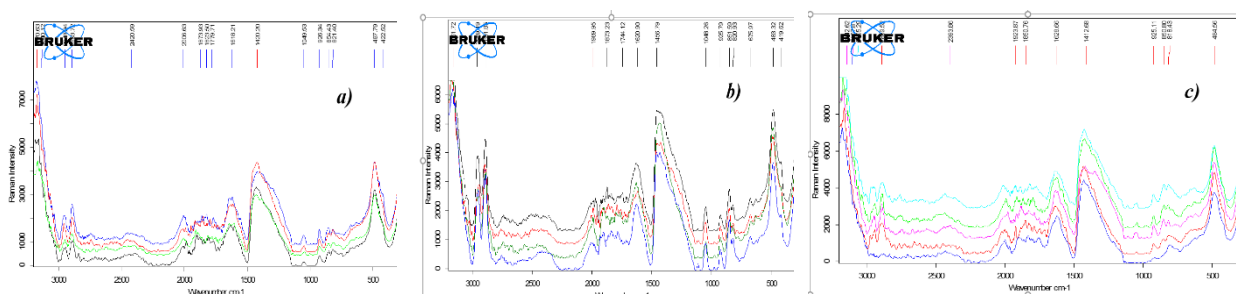
3-jadval

Xitozan asosida olingan kompozitlarining  
suv bug'i adsorbsiyasi bo'yicha sturuktura-sorbsion ko'rsatkichlari

№	Namuna	Monoqavat sig'imi, $a_m, \text{mol/kg}$	Mikrog'ovaklar xajmi $W_0 \cdot 10^3, \text{m}^3/\text{kg}$	Solishtirma yuzasi, $S \text{ m}^2/\text{g}$	To'yinish adsorbsiyasi, $a_s, \text{mol/kg}$
1	(X+G)-1	2,0275	0,158	131,8	0,2439
2	(X+G+ZnO)-2	1,161	0,115	75,503	0,217
3	(X+G+MU+ZnO)-3	1,149	0,151	74,75	0,179

O'rganilgan sistemalarda suv bug'lari adsorbsiya izotermalarida (X+G+ZnO)-2 va (X+G+MU+ZnO)-3 ga nisbatan (X+G)-1 da ko'p adsorbsiya bo'lishi aniqlandi. Bunga sabab esa dastlabki namuna tarkiba amino va gidroksil guruhlarning xisobiga ortgan deyish mumkin.

Yuqoridagi ma'lumotlarga asoslanib, xitozan asosidagi plyonka namunalarining gidrolizlanish jarayonining muhit va vaqtga bog'liqligining Roman spektroskopiya usuli yordamida ham o'rganildi.



1-rasm. Namunalarining gidrolizlanish jarayonining turli muhit va vaqtga bog'liqligining Roman spektri a) deion suv, b) kuchsiz kislotali muhit c) kuchsiz ishqoriy muhit

Plyonka materiallarining gidrolizlanish jarayonlarini vaqtga bog'liqligini Roman spektri olinganda 1,2,3 va 4 soat davomida xona xaroratida xitozan plyonkalarini saqlagan eritmalarda xitozan molekulasi xos bo'lgan valent va deformatsion tebranishlarning hosil bo'lganligini, buning uch xil muhitdagi: deion suvli (pH=7), kuchsiz ishqoriy (pH= 8,5) va kuchsiz kislotali (pH=5,5) eritmalarida ham ko'rish mumkin bo'ladi. Jumladan,  $\nu_{O-H} = 3202 \text{ sm}^{-1}$ ,  $\nu_{C-H} = 2889 \text{ sm}^{-1}$ ,  $\nu_{C=O} = 1628 \text{ sm}^{-1}$ ,  $\nu_{N-H} = 3278 \text{ sm}^{-1}$ ,  $\delta = 1620 \text{ sm}^{-1}$ ,  $\delta_{NH} = 1618 \text{ sm}^{-1}$ ,  $\delta_{CH_2} = 1412 \text{ sm}^{-1}$  yutilish

signallarining hosil bo'lganligi xitozanning gidrolizga uchraganligi to'g'risidagi taxminlarni keltirib chiqarsa, ushbu hosil bo'lgan signallarning vaqt o'tgan sari nur yutish intensivliklarini ortishi plyonka materiallarini o'zida saqlagan eritmalaridagi konsentratsiyaning ortganligi to'g'risidagi ma'lumotlarni beradi.

Xitozan asosidagi kompozit materiallarda o'tkazilgan fizik-kimyoiy analizlar (benzol adsorbsiyasi va suv bug'i adsorbsiyasi va roman spektroskopiyasi) natijalariga ko'ra ushbu kompozitlarni turli sohalarda jumladan meditsina va qishloq xo'jaligi sohlarda ishlatish mumkin bo'ladi.

## ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНОГО СОСТАВА ЛИСТЬЕВ *ACER SEMENOVII*

Раимова К.В., Абдулладжанова Н.Г., Махмудов Р.Р., Ощепкова Ю.И.

Институт Биоорганической химии имени А.С. Садыкова АН РУз, Узбекистан,  
г. Ташкент, 100125 (Республика Узбекистан)

Клён Семёнова *Acer semenovii* — вид клёна, широко распространённый в Средней Азии (Тянь-Шань, Восточный Памиро-Алай), Казахстане, Афганистане и Иране. Был назван в честь русского путешественника Семенова-Тян-Шанского, впервые найден в горах Средней Азии. Клён Семёнова растёт по склонам и ущельям гор, в речных долинах, кустарниковых зарослях и широколиственных лесах, на высотах от 700 до 2800 м. Цветет в мае-июне, плодоносит в сентябре [1]. Изучая результаты исследования применения данного растительного сырья, мы можем заметить огромный разброс в применение лекарственного растения. Клен очень эффективен от ушибов, при нарушении метаболизма печени, также при лечении различных глазных заболеваний и ревматизма [2]

Если рассматривать вид Клен Остролистный, то его применяли только в народной медицине Китая, США и Канады. Для лечения использовались различные части растения: листья, побеги, кору дерева, цветки и семена. При лечении различных заболеваний, а также ушибов и ран использовали отвары из вегетативных органов (побегов, листьев), генеративных органов (цветков, семян), а также коры. Также в медицине используют не только отвары, но и свеж измельчённое сырьё для быстрого заживления ран.

В качестве объекта исследования взяты листья Клёна Семёнова *Acer semenovii*, собранные в начале мая 2022 года в Ташкентской области Республики Узбекистан.

С целью выделения суммы полифенолов были использованы методы экстракции сырья с органическими растворителями. Нами осуществлена оптимизация данного метода. Для этого проведено изучение выхода суммы полифенолов в зависимости от степени измельчения сырья, состава экстрагента, модуля экстракции, кратности экстракции, соотношения сырья-экстрагента, температуры экстракции, условий сгущения, обработки водного остатка органическими растворителями, условий осаждения суммы полифенолов и их высушивания [3]. На основании полученных результатов разработана оптимальная методика выделения суммы полифенолов. Она заключается в следующем: воздушно-сухие измельчённые (до размера 2-4 мм) листья *A. semenovii* (150г) предварительно экстрагируют хлороформом для удаления липофильных веществ. Для этого сырьё помещали в колбу, ёмкостью 3 л, снабжённую обратным холодильником, и экстрагировали 2 л хлороформа на водяной бане, при температуре 40–45°C в течение 2 ч. После трехкратной обработки экстракцию сырья продолжили 70%-ым водным ацетоном, в соотношении 1:10. Экстракцию повторяли три раза. Далее полученные водно-ацетоновые экстракты упаривали под вакуумом на ротационном испарителе до остатка водной части. Очищенное водное извлечение фракционировали этилацетатом на делительной воронке, в соотношении 1:5. Этилацетатную фракцию сгущали и обрабатывали 5-кратным объемом гексана, при этом выпадал хлопьевидный осадок. Выход суммы полифенолов из этилацетатной фракции составил 10 % от воздушно-сухой массы сырья.

Для экстракции растительного сырья использовали растворители ЗАО «Himreaktivkomplekt» (Узбекистан), все остальные реактивы производства Реахим (Россия).

УФ- спектры полифенолов снимали в спиртовом растворе на приборе EPS-3T фирмы «Hitachi» (Япония), ИК-спектры – на приборе "IRTracer-100" (Shimadzu, Япония) в области 400-3800 см<sup>-1</sup>. Разделение полифенолов проводили методом колоночной хроматографии на полиамиде и силикагеле марки LS 100/40 (Чехословакия). Для идентификации и определения однородности веществ применяли методы БХ (бумагу для хроматографии марки «Filtrak») и ТСХ (на пластинках Silufol UV – 254 (элюент- бензол: ацетон-9:4)).

Полученная таким образом сумма полифенолов из этилацетатной фракции листьев *A. semenovii* представляет собой аморфный порошок светло-коричневого цвета вязущего вкуса. С хлорным железом сумма дает синюю окраску, с 1%-ным раствором ванилина в концентрированной соляной кислоте - ярко-красную. При хроматографическом изучении выделенных фракций было установлено, что полифенолы этилацетатной фракции представлены, в основном, мономерными катехинами с небольшой примесью. Двумерная хроматография на бумаге в системах растворителей показала, что в составе суммы полифенолов этилацетатной фракции содержатся катехины, а именно (+)-катехин, (-)-эпикатехин.

5 г препарата суммы полифенолов из этилацетатной фракции многократно растирали в ступке с влажным диэтиловым эфиром (общий объем-1000 мл). При этом в эфир переходят только мономерные катехины, фенолоксикислоты, полностью освобожденные от продуктов конденсации, который были проверены бумажной хроматографией. Эфирный раствор хроматографировали на колонке (4,5х70 см) с силикагелем (100г), используя в качестве элюента свободный от перекисей водонасыщенный диэтиловый эфир. Контроль за разделением проводили с помощью бумажной хроматографии. В результате в индивидуальном состоянии выделены отдельные соединения.

Выделенные полифенолы идентифицированы как, (+)-катехин, эллаговая кислота, (-)-эпикатехин и 4-гидроксикатехин. С помощью физико-химических методов установлены структуры выделенных соединений:

эллаговая кислота - белые кристаллы, C<sub>14</sub>H<sub>6</sub>O<sub>8</sub>, Мм 302, т.пл. 221-223°C, R<sub>f</sub> 0.51, (н-бутанол: уксусная кислота:вода 40:12:28, верхняя фаза).

(+)-катехин - 5,7,3', 4'-тетраоксифлаван-3-ол. C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>, Мм 290, т.пл. 172-173°C, R<sub>f</sub> 0.64 (система 1), УФ-спектр (λ<sub>max</sub>, EtOH): 200-210 и 270-280, ИК спектр (ν<sub>max</sub>, KBr, см<sup>-1</sup>): 3403- 3317 (ОН), 2952 – 2834 (С-С), 1710 (С=О), 1127 - 1104 (С-О). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -16,9<sup>0</sup> (этанол, с 1,05).

(-)-эпикатехин -5,7,3', 4'-тетраоксифлаван-3-ол), C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>, Мм 290, т.пл. 235°C, R<sub>f</sub> 0.56 и 0.30 (системы 1 и 2). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-60<sup>0</sup> (ацетон-вода 1:1, с 1.22). УФ-спектр (λ<sub>max</sub>, EtOH): 276. ИК спектр (ν<sub>max</sub>, KBr, см<sup>-1</sup>): 3550-3250 1640, 1570, 1430 (аром. колец), 2780 и 1330 (CH<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1350 (=C-ОН, С-Н), 1260 см<sup>-1</sup>(С-О-С)

**Выводы.** Физико-химическими методами исследования были идентифицированы полифенолы листьев *A.semenovii*, которые идентифицированы с флаван-3-олами и фенолоксикислотами.

#### Литература

- [1] Horticultural Reviews, Wild Apple and Fruit Trees of Central Asia. John Wiley & Sons. Inc. New York, 2003. 104 с
- [2] Бирюкова Н.В., Искусственная экосистема в домашних условиях //The Scientific Heritage. 2021. № 67-3 (67). С. 22-26.
- [3] Рахимов Р.Н., Абдулладжанова Н.Г, Мавлянов С.М. //Euphorbia Franchetii (B. Fedtsch) ўсимлигининг ер устки қисмидан полифеноллар ажратиб олишнинг оптимал шароитлари // Ўзбекистон химия журналы 2011 й №5. Б.- 40-44.

## ОБРАЗОВАНИЕ БИОАКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ В СЫРЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ

Габрильянц Э.А., Алибеков Р.С.

Республика Казахстан, г. Шымкент, 160000, прт. Тауке-хана 5, Некоммерческое  
акционерное общество Южно-Казахстанский Университет им. М Ауэзова,  
e-mail: [gabrilyants@mail.ru](mailto:gabrilyants@mail.ru)

Сыр является продуктом древних биотехнологических практик и является классическим функциональным пищевым продуктом. Сыры могут содержать различные нутрицевтические соединения, например, биоактивные пептиды,  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (ГАМК), липиды, витамины, бактериоцины, экзополисахариды (ЭПС) и органические кислоты [1]. Эти соединения ответственны за ряд полезных свойств для здоровья, включая антиоксидантную, антипролиферативную, противовоспалительную, иммуномодулирующую и противомикробную активности [2]

В последние годы возрос интерес к протеолитической системе молочнокислых бактерий с точки зрения образования биоактивных пептидов в пищевых продуктах.

Молочнокислые бактерии (LAB) играют основную роль в производстве биологически активных соединений, метаболизируя молочные белки и повышая функциональность в дополнение к развитию текстуры и вкуса конечного продукта [3].

Способность к протеолитической активности и биосинтезу биоактивных пептидов изучается с использованием индивидуальных бактериальных культур для производства сыра.

В некоторых исследованиях высокопротеолитические штаммы *Lb. helveticus* широко используются в качестве молочной закваски при производстве традиционных кисломолочных продуктов, таких как сыр Эмменталь, способных выделять пептиды, ингибирующие АПФ.

Идентификация иммуномодулирующих пептидов as1-CN f(194-199),  $\beta$ -CN f(193-207) и as1-CN f(1-23) наблюдалось во время созревания сыра Камамбер с использованием *Lb. rhamnosus* GG [4].

Сообщалось о высокой активности АПФ и выработке антиоксидантных пептидов в сыре Пекорино Сицилиано, ферментированном *Lb. rhamnosus* PRA331 и *Lactobacillus casei* PRA205 (5). Было исследовано, что ферментированное молоко *Lb. casei* PRA205 содержит VPP и IPP, при этом концентрации трипептидов достигают 32,88 мг/л, что придает значительное ингибирующее АПФ свойство [5]. Аналогичным образом, сообщалось, что *Lb. helveticus* LH-B02 усиливает высвобождение пептида ACEI  $\beta$ -cnf (194-209) во время созревания сыра Прато [6]. Профилирование пептидов на основе MALDI ToF/MS сыра типа Камамбер при добавлении *Lb. rhamnosus* GG в качестве дополнительной культуры выявило присутствие 15 пептидов с биоактивным потенциалом.

Пептид  $\beta$ -CN f(193-209) был обнаружен при максимальной интенсивности, которая, как известно имеет антимикробные и антигипертензивные свойства [4].

Интерес к биоактивным пептидам, получаемым из альтернативного источника - верблюжьего молока растет с каждым годом все больше. Верблюжье молоко используется в качестве основного источника питательных веществ и употребляется в свежем или ферментированном виде. Ранее авторами рассматривались имеющиеся данные о потенциальной биологической активности белков верблюжьего молока и их пептидов, высвобождаемых либо во время ферментации молока протеолитическими штаммами



бактерий, либо путем ферментативного гидролиза специфическими протеазами, либо при моделировании желудочно-кишечного пищеварения [7].

В наших исследованиях изучалась идентификация биоактивных пептидов, образованных во время созревания сыров из верблюжьего молока молочнокислыми бактериями. С помощью хеометрического анализа было выявлено 508 пептидов, среди них большинство образованных биоактивных пептидов обладало антигипертензивными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами.

Таким образом, сыр является молочным продуктом, обладающим необходимыми питательными свойствами, а также биологически активными метаболитами, полезными для здоровья. Молочнокислые бактерии играют важную роль на различных стадиях производства сыра и ответственны за высвобождение биоактивных пептидов, других нутрицевтиков в процессе производства сыра, которые могут быть полезны для здоровья человека.

#### Литература

- [1] Ren, L., Peng, C., Hu, X., Han, Y., & Huang, H. (2020). Microbial production of vitamin K2: Current status and future prospects. *Biotechnology Advance*, 39, 107453.. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.107453>
- [2] Ebel, B., Lemetais, G., Beney, L., Cachon, R., Sokol, H., Langella, P., & Gervais, P. (2014). Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54(2), 175–189. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.579361>
- [3] E.A. Gabrilyants, R.S. Alibekov. Study of biologically active peptides in chesemaking. *Proceeding VIII International Conference «Industrial Technologies and Engineering» ICITE – 2021, Volume II, November 10-11, P-117-119*
- [4] Galli, B. D., Baptista, D. P., Cavaleiro, F. G., Negrão, F., Eberlin, M. N., & Gigante, M. L. (2019). Peptide profile of Camemberttype cheese: Effect of heat treatment and adjunct culture *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Food Research International*, 123, 393–402. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.05.009>
- [5] Solieri, L., Rutella, G. S., & Tagliazucchi, D. (2015). Impact of non-starter lactobacilli on release of peptides with angiotensin converting enzyme inhibitory and antioxidant activities during bovine milk fermentation. *Food Microbiology*, 51, 108–116. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2015.05.012>
- [6] Baptista, D. P., Galli, B. D., Cavaleiro, F. G., Negrão, F., Eberlin, M. N., & Gigante, M. L. (2018). *Lactobacillus helveticus* LH-B02 favours the release of bioactive peptide during Prato cheese ripening. *International Dairy Journal*, 87, 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2018.08.001>
- [7] A. Mati et al. Dromedary camel milk proteins, a source of peptides having biological activities e A review. *International Dairy Journal* 73 (2017) pp.25-37

## **БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВЕРБЛЮЖЬЕГО ШУБАТА**

**Саитмуратова О.Х., Расулов Х.А.**

*Кафедра патологической физиологии и гистологии ТашПМИ*

Шубат — кисломолочный напиток из верблюжьего молока. Традиционный напиток казахов и узбеков. У туркменов имеется аналогичный напиток под названием чал. По сравнению с кумысом шубат имеет более высокую жирность. По своим питательным свойствам шубат не уступает коровьему молоку. В нем содержится много незаменимых аминокислот, благодаря чему он является ценным источником белка при одновременном низком содержании жиров и холестерина. Комплексная польза шубата - результат наличия в его составе множества минералов и витаминов: Благодаря содержанию кальция и фосфора регенерируется и укрепляется костная ткань. Витамин D значительно снижает риски развития остеопороза у взрослых и рахита у детей. Калий и магний нормализуют работу сердечной мышцы. Аскорбиновая кислота (витамин С) укрепляет иммунную систему и повышает защитные функции организма. Витамины группы В необходимы для нормальной деятельности нервной системы, помогают справляться с бессонницей и повышенной утомляемостью. Он нормализует работу кишечника, печени, поджелудочной железы, укрепляет нервную систему, способствует повышению иммунитета. Шубат рекомендуется в качестве лечебного или же профилактического средства при авитаминозах, малокровии, сахарном диабете, колите, хроническом гастрите, псориазе, истощении. Кисломолочный продукт является своего рода оружием по борьбе с кишечными палочками и сальмонеллами. Отмечены случаи, когда напиток способствовал предотвращению дальнейшего развития условно-патогенных и патогенных бактерий, являющихся крайне опасными для человеческого организма бактериями. Самостоятельно приготовленный в домашних условиях шубат обладает в своем составе большим количеством различных антител, способных защищать и предотвращать развитие ротавирусной инфекции, являющейся серьезным вирусным заболеванием, которое проявляется в частом возникновении диареи.

Актуальность. Одной из основных задач, решаемых в работе, было определение биологической активности верблюжьего шубата (Ver-Mol-2) с целью расширения области применения в качестве биологической активной добавки (БАД).

Цель: исследование противовирусной активности Ver-Mol-2 против вирусной инфекции Aichi Aichi (68H3N2). Эксперименты были проведены в лаборатории «Интерферон» института Вирусологии МЗРУз.

Материалы: для исследований был использован шубат, приготовленный на основе верблюжьего молока.

Результаты: Шубат обладает выраженной противовирусной активностью в дозе 75 мг/мл против вирусной инфекции Aichi (68H2N2) и подавляет на 50%. Для сравнения противовирусной активности с шубатом использовали параллельно и Ver-Mol-1 (верблюжье молоко). Ver-Mol-1 подавляет вирусную инфекцию Aichi на 25%. Для сравнения противовирусной активности с шубатом использовали параллельно и Ver-Mol-1 (верблюжье молоко). В дозе 30 мг/мл и в остальных использованных дозах противовирусная активность не была выявлена как в молоке, так и в шубате.

Заключение: таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение, что шубат в дозе 70 мг/мл подавляет штамм вируса Aichi Aichi (68H3N2) на 50% и этот продукт можно отнести к группе противовирусных природных веществ.

## EFFECT OF HEAT TREATMENT OF PLANT MILK RAW MATERIALS ON MILK ORGANOLEPTIC PARAMETERS

<sup>1</sup>Eshonturayev A.A., <sup>2</sup>Sagdullayeva D.S.

<sup>1</sup>Namangan Institute of Engineering and Technology  
E-mail: [nammti.oot@gmail.com](mailto:nammti.oot@gmail.com) Tel: +998902230093

<sup>2</sup>Academy of Sciences of Uzbekistan Institute of Bioorganic Chemistry  
E-mail: [dilya\\_5@mail.ru](mailto:dilya_5@mail.ru) Tel: +998881372522

The biological value of plant milk is very high, and the antioxidants, phytosterols, and isoflavones in it serve to slow down aging in the human body. These substances also play an important role in the prevention of cancer and other dangerous diseases. Plant-based milk alternatives are not yet a large-scale industry. Taking into account the opportunities of raw materials in Uzbekistan, it is possible to produce competitive products at the world level in this industry, which is expected to develop in the future. Due to its wealth of useful components, technological possibilities for obtaining alternative milk, alternative milk production from almond kernel is one of the developing directions in the world.

4 samples of raw rice selected for the experiment were treated at a temperature of 50°C with a difference of 1 hour each. Each sample was crushed with the same conditions and technological indicators and brought to the state of milk.

The color, taste, smell, and consistency of the milk were studied based on the standard requirements of GOST 29245-91 during the organoleptic evaluation of the obtained plant milk.

According to the requirements of this standard, the organoleptic indicators of milk (taste and smell, structure, color) are determined depending on the method of consumption of this product. The temperature of the analyzed products should be between 15 and 20°C.<sup>1</sup> Its color was determined by pouring it into a glass container in natural light; the smell of diluted milk was detected by smelling it after it was stored in a closed container after it was shaken and the lid of the container was opened; when determining the taste, the milk in the container was determined by shaking it well and drinking it; co consistency was determined by pouring milk from one container to another. When determining the consistency, it is important that the milk is not stretchy, does not settle and is homogeneous.

The organoleptic results of the experiment were studied on the basis of the requirements of the GOST standard requirements for organoleptic assessments of milk and milk products.

Organoleptic evaluations were carried out 30 minutes after the samples were ready, after all the samples had cooled and reached a uniform temperature. The results are presented in Table 1.

Table 1.

Organoleptic indicators of experimental samples of milk obtained on the basis of almond

№	Colour	Smell	Taste	Consistency
1	Pure white	Similar to cow's milk	Like milk, pleasant	Homogeneous
2	Creamy	Typical of almonds	Characteristic of wood	Homogeneous, more liquid
3	White	Like nuts	Characteristic of wood	Three-phase, let's say
4	Yellowish white	Nutty, slightly sharp	Rusty	Three-phase, has sedimentation

It can be seen from the organoleptic evaluations that the most negative indicator was observed in the 4th sample. The slightly pungent smell, rusty taste and 3-phase consistency in sample 4 can be explained by the effect of heat. Samples 1 and 2, which were subjected to less heat treatment, are significant in that they maintain a homogeneous consistency for a long time, there are no changes in color, and they can be an alternative to cow's milk in terms of smell and taste.

#### References

[1] Ramachandran A., Snehalatha C. Rising Burden of Obesity in Asia [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939400/> – (Дата обращения: 06.10.2018).

[2] ГОСТ 29245-91 Консервы молочные. Методы определения физических и органолептических показателей.

[3] Eshonturayev Abdulaziz, & Sagdullayeva Dilafuz (2022). EFFECT OF CRUSHING TIME ON THE QUANTITY AND QUALITY OF MILK YIELD DURING THE PRODUCTION OF PLANT MILK. Universum: технические науки, (12-7 (105)), 36-39 pp.

## СУРКОВ ЭМУЛЬСИЯЛАРИНИ БИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

<sup>1</sup>Салиханова Д.С., Исмоилова М.А., <sup>2</sup>Сагдуллаева Д.С.

<sup>1</sup>100170, г. Ташкент, ул. Мирзо-Улугбека 77-а ЎзРФА Умумий ва ноорганик кимё институти, E-mail. salihanova79@mail.ru

<sup>2</sup>100125, г. Ташкент, ул. Мирзо-Улугбека 83. ЎзРФА Биоорганик кимё институти, E-mail. dilya-15@mail.ru

Сув мой эмульсияларининг асосий компоненти бу ўсимлик мойлари (булар кунгабоқар, рапс, соя ва бошқалар) ҳисобланади. Аввалги изланишларда сув мой эмульсияларини олишда ёғнинг миқдори 15-30% ни ташкил қилиши кўрсатилган. Бизга маълумки ўсимлик мойлари таркибида [1-4], Е 360 (токоферол аралашмаси), Е 307 (альфа-токоферол), Е 308 (гамма-токоферол), Е 309 (дельта-токоферол) каби озик-овқат компонентлари бор. Е витамини инсон организмга антиоксидант сифатида таъсир этиб, иммун системани мустаҳкамлайди ва юрак касаллиги ривожланиши камаяди. Ушбу компонентлар радикал реакциялар айниқса, оксидлаш жараёнларини тўхтатиши унинг авфзалликлари ҳисобланади. Сув мой эмульсияларида ушбу витаминларни бўлиши олинadиган маҳсулот сифатига яхши таъсир қилади. Витамин Е карбон ва бошқа биоантиоксидантларнинг танқислиги иммун системани активлигини пасайтириб, юрак қон томир касалликларини пайдо бўлишини ошишига олиб келувчи асосий омиллардан бири ҳисобланади. Кўпгина изланишлар ҳар ҳил давлатлар аҳолиси орасида ўтказилганда: қанча кўп ушбу витаминлар кам истеъмол қилинганда қон таркибида унинг миқдори қанча кам бўлса, склероз ва турли хилдаги онкологик касалликлар кўпайиши, бу эса ўлим ҳолати кўпайишига олиб келиши тасдиқланган.

Маълумки альфа-токоферол, бетта-токоферолдан 10 марта ва гамма-токоферолдан 30 марта фаол. Истеъмол қилинадиган ёғлар таркибидаги токоферол миқдори шунинг учун ўрганилган ва 1-жадвалда келтирилган.

Истеъмол қилинадиган ёғлар таркибидаги токоферол миқдори шунинг учун ўрганилган ва 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Ўсимлик мойлари таркибидаги токофероллар миқдорини ўзгариши

Компонентлар	Ўсимлик мойлари			
	Кунгабоқар	Рапс	Соя	Пахта
Токоферол миқдори, мг/100, жами	40,0-70,0	40,0-55,0	90,0-280,0	80,0-100,0
Агар токоферол ёғдаги миқдори 100% деб олинса унда бошқа синфлар миқдори умумий миқдорига нисбати % ҳисобида				
α-токоферол	92,0	27,0	13,5	58,0
β-токоферол	-	73,0	59,0	42,0
γ-токоферол	8,0	-	27,5	-

1-жадвалдан кўриниб турибдики. кунгабоқар ёғида 92% α-токоферол рапс ва сояда бетта-токоферол катта қисмини ташкил этади.

Шундан келиб чиқиб, Республикамизда асосан пахта ёғи ишлаб чиқариш 80-90% ни ташкил қилади, бу ёғ асосан овқат учун ишлатилади. Ушбу ёғ нон маҳсулотларини ишлаб чиқаришда лист ва қолипларни мойлаш учун эмульсия олишга етмайди. Шунинг учун,

бошқа турдаги ўсимлик мойларидан эмульсия олиш усуллари ишлаб чиқиш керак бўлади. 1-жадвалдан маълумки, бетта-токофероллар рапс ва маккажўхори ёғи таркибида катта қисмини ташкил қилади. Ушбу тадқиқотда рапс, соя ва маккажўхори ёғлари асосида лист ва қолипларни мойлаш учун сув-ёғ эмульсияларини ишлаб чиқиш мумкинлигини ўрганишга бағишланади.

Юқорида кўрсатилган ёғларни ёғ кислота таркиби ўрганилди ва 2-жадвалда келтирилди.

2-жадвал

Ўсимлик ёғларининг ёғ кислота таркиби

Ёғ кислотаси	Кунгабоқар ёғи (пресс)	Соя ёғи (пресс)	Рапс ёғи	Пахта ёғи
Лаурин, 12:0	изл.	-	-	
Миристин, 14:0	0,06	0,07	изл	0.81
Пальмитин, 16:0	6,30	11,16	6,01	23.64
Пальмитолеин, 16:1	0,06	0,05	0.31	0.63
Стеарин, 18:0	4,44	4,99	3.01	2.38
Олеин, 18:1	14,55	29,20	54.2	15.2
Линол, 18:2	73,48	48,44	18.1	53.5
Линолен, 18:3	0,08	5,10	14.0	2.7
Арахин, 20:0	0,12	0,42	1.46	0.28
Эйкозен, 20:1	изл	изл	0.55	0.07
Беген, 22:0	0,72	0,36	1.79	0.16
Эрук, 22:1	-	0,04	0.31	-
Лигноцерин, 24:0	0,19	0,17	0.71	0.10

2-жадвалдан кўриш мумкинки, пахта ёғи 27,43% тўйинган ёғ кислоталар, 72,55% ва тўйинмаган ёғ кислоталарини ташкил этади.

Шундай қилиб, турли хил ёғлардан сув-ёғ эмульсиялари олиш учун ёғ-кислота таркиби, каротиноид таркиби ўрганилди. Хулоса қилиб айтганда, пахта ёғида 2 марта кўпроқ тўйинган ёғ кислоталари бошқа намуналарга қараганда кўп бу эса гомогенлаш жараёнида қийинчиликлар туғдириши аниқланган. Асосий олинган эмульсиялар майда дисперс заррачалардан таркиб топганлиги сув-мой эмульсияларининг морфологияси ҳисобланади.

#### Адабиётлар

[1] Федорова Е.Б. Будущее лецитинов в пищевой промышленности //Масложировая пром-сть. - № 2.-1999.- С. 49-50.

[2] Корнена Е.П. Современное представление о структуре фосфолипидов растительных масел /Е.П. Корнена, А.С. Арутюнян// Масложировая пром-сть. -1985.-№8.- С.14-18.

[3] Рогов И.А. К вопросу о безопасности сырья и продуктов трансгенного происхождения / И.А. Рогов, К.Н. Сон // Технологии живых, систем: Материалы научно-технической конференции. М.: МГУПБ.-. 2002.-С. 5-7.

[4] Калашева Н.А. Исследование эффективности использования. Хамульсионнов при производстве низкокалорийных майонезов /Н.А.Калашева, Т.Е. Косцова, Е.М. Азнаурьян // Масложировая пром-сть. -2002.-№1, С. 36-39.



## ПОЛУЧЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ СЫРЬЯ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

**Абдурахимов Х.А.**

*Узбекистан, г. Гулистан, Гулистанский государственный университет*

Природные растения содержат в своем составе различные соединения органической природы, состоящие из гетероциклических соединений.

Хлопчатник в процессе семяобразования наряду с клетчаткой и маслом образует и накапливает госсипол.

В процессе обработки мятки острым перегретым водяным паром госсипол растворяется в хлопковом масле и легко выводится вместе с последним форпрессованием. После первичной очистки черного хлопкового масла в фузаловушках хлопковое масло очищается от госсипола методом связывания его антраниловой кислотой. Полученный продукт – антранилат госсипола или госсиполантраниловая кислота представляет собой нерастворимое ни в масле, ни в воде красно-бурое вещество. В водном растворе щелочей натрия или калия растворяется и приобретает темно-коричневый цвет. При сохранении окраска водного раствора темнеет.

Состав доказан элементным анализом и ИК-спектроскопией, а поверхностная активность измерением поверхностного натяжения от концентрации его водных растворов. Госсиполантраниловая кислота условно названа ГАК, а ее натриевая соль ГАК-На.

Для сравнения приводим полученные данные госсипола.

Названия веществ	Краткие названия	Эмпир. формулы и Мм	Содержания в %, Вычислено/найденно				
			С	Н	О	N	Na
госсипол	Г	$C_{30}H_{30}O_8$ 518 у.а.ед.	63,320	5,791	30,889	-	-
			61,312	5,611	30,169	-	--
Антранилат госсипола	ГАК	$C_{44}H_{40}O_{10}N_2$ 756 у.а.ед.	69,841	5,291	21,164	3,704	-
			67,998	5,111	20,579	3,623	-
Антранилат госсипол-На	ГАК- На.	$C_{44}H_{38}O_{10}N_2Na_2$ 800 у.а.ед.	66,000	4,750	20,000	3,500	5,750
			64,978	4,722	19,888	3,429	5,623
Полиметилантранилат госсипол-На	ПГАК- На	$C_{50}H_{46}O_{10}N_2Na_2$ 880 у.а.ед.	68,182	5,227	18,182	3,182	5,227
			67,335	5,056	17,666	3,057	5,078

Из таблицы видно, что экспериментально-найденные значения содержания элементов имеют погрешности около 2-х %.

В ИК-спектрах обнаружены полосы поглощения:

- валентных колебаний фенольных ОН групп – (36,60 и 12,05)  $м^{-1}$ ;

- валентные колебания  $\begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ - CH \\ \diagdown CH_3 \end{array}$  – 11,70  $м^{-1}$

- деформационные колебания  $CH=N$ - групп – 16,20  $м^{-1}$ ;

- валентные колебания высокой интенсивности  $-COOH$  – 29,70  $м^{-1}$

Потенциометрическое поведение соединений антранилата госсипола, т.е. ГАК, ГАК-На и ПГАК- На показывает их амфотерную природу. Кривые имеют по одному излому в

кислой области и по два излома в щелочной. Это означает сильнее выраженную кислотную и слабо щелочную природу соединений на основе антранилата госсипола.

Изучением поверхностного натяжения ГАК- Na и ПГАК-Na обнаружено максимальное его снижение поверхностного натяжения до 60 н/м для ПГАК- Na. В заключении следует отметить, что исследованные производные антранилага госсипола являются поверхностно-активными амфолитами, а госсипол является химическим веществом, полученный из семян хлопчатника.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ  
ГУАНИДИНА, СВЯЗАННЫХ С ПЕКТИНОВЫМИ  
ПОЛИСАХАРИДАМИ РАЗЛИЧНЫМИ ПУТЯМИ

<sup>1</sup>Ахмедов О.Р., <sup>1</sup>Шомуротов Ш.А., <sup>1</sup>Тураев А.С., <sup>2</sup>Сидоренко А.В., <sup>2</sup>Савич В.В.,  
<sup>3</sup>Гилевская К.С., <sup>3</sup>Куликовская В.И.

<sup>1</sup>Республика Узбекистан, г. Ташкент 100125, ул. Мирзо Улугбека 83, Институт  
биоорганической химии АН РУз, [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net)

<sup>2</sup>Республика Беларусь, г. Минск, 220141, ул. акад. В.Ф.Купревича 2, Институт Микробиологии  
НАН Беларуси, [a\\_sidarenka@mbio.bas-net.by](mailto:a_sidarenka@mbio.bas-net.by)

<sup>3</sup>Республика Беларусь, г. Минск, 220141, ул. Франциска Скорины 36, Институт химии  
новых материалов НАН Беларуси, [k\\_hilevskay@mail.ru](mailto:k_hilevskay@mail.ru)

Трудности лечения и профилактики инфекционных заболеваний, обусловленные возникновением резистентных форм патогенов, определяют актуальность создания новых противомикробных препаратов. В связи с этим, одним из наиболее проблемных направлений медицинской практики остается поиск высокоэффективных и безопасных антибактериальных средств. Для решения имеющихся задач, в этом аспекте исследований перспективным является проведение целенаправленного синтеза физиологически активных полимеров. Поскольку при рациональном подходе конструирования макромолекулярных систем, часто удается добиться терапевтического эффекта совершенно иного типа, чем тот, который оказывают обычные низкомолекулярные вещества при контакте с мембраной микроорганизма.

На сегодняшний день методы получения антимикробных полимеров многообразны и в основном, состоят из химического связывания низкомолекулярных лекарственных веществ с полимер-носителем, реакции полимеризации и сополимеризации различных мономеров. Среди различного класса антимикробных полимеров особое значение отводится высокомолекулярным соединениям содержащих в структуре положительный заряд. Это связано с тем, что многие поликатионы обладают свойством кооперативного взаимодействия с биополимерами (липополисахариды и белки) клеточной стенки микроорганизмов. Для большинства катионных полимеров механизм антибактериального действия заключается в следующем: поскольку микроорганизмы, обычно обладают отрицательным суммарным электрическим зарядом, они притягивают положительно заряженную частицу, которая таким образом соприкасается с клеточной мембраной, проходит через нее и проникает внутрь клетки. Находясь внутри неё, катионные полимеры способны оказывать блокирующее действие на биологическую активность ферментов, препятствуют репликации нуклеиновых кислот и угнетают дыхательную систему.

Рассмотренный выше механизм взаимодействия катионных полимеров с клеточной мембраной микроорганизмов дает возможность представить ряд путей дизайна структуры полимера. Довольно новым способом получения макромолекулярных систем считается введение в повторяющиеся единицы полисахаридов специальных катионных функциональных групп, отвечающих в конечном счете за биологически активные свойства синтезируемых соединений. Именно таким фрагментом является гуанидин, который, как известно, выполняет функцию действующего начала в некоторых лекарственных препаратах, синтетических полимерах и соединениях природного происхождения. Эти особенности делают производные гуанидина потенциально ценными в исследованиях по

целенаправленному изысканию различных биологически активных соединений в большей части обладающих широким спектром фармакологического действия.

Необходимо также учитывать тот факт, что благодаря высокой реакционной-способности гуанидина и уникальным структурным характеристикам полисахаридов можно включать низкомолекулярные азотсодержащие фрагменты в мономерные единицы биополимеров различными путями. В этом случае, наиболее значимым, может оказаться выбранный подход химической фиксации гуанидиновых молекул в структуру полисахаридов. Учитывая сказанное, нами была поставлена задача разработать методы присоединения гуанидина к полисахаридам с различным типом химической связи и провести сравнительные изучения их антибактериальных свойств.

Особенность проведенного исследования заключалось в том, что, благодаря высокой реакционной способности аминогрупп гуанидиновых молекул, нам удалось присоединить его к макромолекулам диальдегидпектина и натриевой соли пектиновой кислоты различным типом химической связи (ковалентные и солевые). Наряду с этим, изменяя условия реакции, получены продукты, отличающиеся широким диапазоном физико-химических свойств. Так, в проведенном исследовании первоначально синтезированы азометиновые производные посредством химического присоединения гуанидина к макромолекулам диальдегидпектина с различной степенью окисления. Далее, химическим восстановлением лабильных азометиновых связей с помощью боргидрида натрия проведена их стабилизация до прочных аминных связей. В конечном счете, учитывая комплексообразующую способность  $\text{-COO}^-$  групп пектата натрия, гуанидин был химически связан с полимерной матрицей через ионные связи. Все полученные образцы были охарактеризованы физико-химическими методами анализа. Доказано строение, состав и молекулярные характеристики гуанидинсодержащих производных пектина.

При изучении антимикробных свойств (в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*) гуанидинсодержащих производных пектина в условиях *in vitro* было обнаружено следующее: образцы, в которых гуанидин был связан с пектиновыми макромолекулами посредством ковалентных связей, обладали выраженной активностью против патогенов. При этом, уровень активности напрямую коррелировал степенью замещения и величиной значения  $\text{pK}_a$  образцов; комплексы пектиновой кислоты с гуанидином вне зависимости от количественного содержания низкомолекулярного агента, практически не проявляли активности в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Результаты микробиологических испытаний свидетельствуют о том, что при ковалентном связывании гуанидина с диальдегидпектином макромолекула приобретает положительный заряд и соответственно, способность взаимодействовать с отрицательно заряженной поверхностью микроорганизмов. В таком случае вполне возможно, что степень повреждения мембраны микроорганизмов определяется количеством взаимодействующих участков, точнее, общим числом гуанидиновых групп, расположенных в макромолекулярной цепи. Тогда как отсутствие необходимого уровня противомикробного действия изученных комплексов, вероятно, было связано со следующими причинами: во-первых, включение гуанидиновых молекул в полисахаридную цепочку должно придавать всей макромолекуле положительный заряд для последующего взаимодействия с отрицательной поверхностью микробной клетки; во-вторых, связывание гуанидиновых фрагментов с кислотными группами пектиновых макромолекул происходит за счет комплексообразования, в результате чего изменяется распределение общего заряда в полисахаридах или низкомолекулярном соединении.

Таким образом, проведенными микробиологическими испытаниями в условиях *in vitro* было установлено, что структурные особенности синтезированных

гуанидинсодержащих производных пектина оказывают непосредственное влияние на уровень антибактериального действия. Наряду с этим, наиболее важным фактором является тип химической связи, образовавшийся между молекулами гуанидина и полисахаридной матрицей.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Агентства Инновационного развития Республики Узбекистан (проект № MRB-2021-539) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор № M21UZBG-021).*

## НЕКОТОРЫЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ ЛИСТЬЕВ ШЕЛКОВИЦЫ

Абдурахимов Х.А., Ташбаева Ф.К.

Узбекистан, г. Гулистан, Гулистанский государственный университет

Тутовые деревья являются бесценным даром природы. Из ветвей изготавливают качественную мебель, плоды являются съедобными продуктами, обладающими пищевыми, питательными и даже лечебными свойствами, а листья являются кормом для скормливания животных и гусениц тутового шелкопряда, производящих шелковичные коконы. Из шелковичных коконов получают натуральный шелк, который является стратегическим материалом для производства парашютов, рубашек и сорочек в качестве одежды, а также медицинских нитей для зашивания мест операции.

Для достижения одинаковой толщины, длины непрерывной разматываемости и прочности на разрыв шелковой нити, нами проведено вскармливание гусениц тутового шелкопряда листьями тутовой шелковицы водными растворами полиметилена антралиловых кислот. В качестве полиметилена антралиловых кислот использованы: натриевые соли о,п-полиметилена о-аминобензойной кислоты и ее производных. В частности, полиметилена антралилат натрия (ПМАН), полиметилена этанолаантралилат натрия (ПМЭАН), полиметилена диэтанолантралилат натрия (ПМДЭАН). Молекулярная масса этих олигомеров не превышала 25000 условных атомных единиц (у.а.ед.) Растворы олигомеров хорошо смачивают поверхность листьев, т.е. краевой угол смачивания между поверхностью листа и раствором олигомеров составляет при низкой концентрации ( $0,625 \text{ кг/м}^3$ )  $49^\circ\text{C}$ , а при высокой ( $1,000 \text{ кг/м}^3$ ) уменьшается до  $35^\circ$ .

Расчет работы когезии ( $W_k$ ) производили, пользуясь формулой

$$W_k = 2\sigma_{ж-г},$$

а работу адгезии  $W_a = \sigma_{ж-г} \cdot (1 - \cos\theta)$ ,

где  $\sigma_{ж-г}$  – поверхностное натяжение раствора,

$\theta$  – угол смачивания поверхности листа, шелковицы.

Полученные данные по смачиваемости растворов указывают на их высокую адгезионную способность.

Толщину пленки, образовавшегося олигомерного покрытия рассчитывали по формуле

$$\delta = \frac{Q}{S_{обол} \cdot \rho},$$

где  $Q$  – средняя масса олигомера, осевшего на поверхность листа шелковицы, которую рассчитывали, как

$$Q = Q_{\text{сухой лист}} + (Q_{\text{раствора}} - Q_{\text{сухой остаток олигомера}}).$$

$\rho$  – плотность раствора олигомера.

$$S_{обол} = \frac{Q_{опр}}{Q_{лист}} 2S_{л.ш.}, [\text{м}^2] \text{ – площадь полимерной оболочки}$$

С увеличением концентрации растворов водных растворов полиметилена антралилатов натрия увеличиваются массы полимер-листовой композиции, удлиняются сроки увядания листьев шелковицы, содержание влаги и уменьшается водоиспаряющая способность листьев шелковицы.

На основании вышеизложенного вытекают нижеследующие выводы:

- Проведена экспериментальная работа по искусственному модифицированию поверхности листьев тутовой шелковицы;



- Для этого использованы водорастворимые олигомерные производные антралиловой кислоты;
- Нанесенные на поверхность листьев шелковицы водорастворимые олигомерные производные антралиловой кислоты (методом опрыскивания) защищают от преждевременного увядания и сохраняют их свежесть;
- Проведены химические расчеты работ адгезии, когезии, толщины и площади оболочки.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АДАПТОГЕННОЙ И АНАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ТРИАЦЕТАТА 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА С $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

<sup>1</sup>Кожанова А.М., <sup>1</sup>Тулеуов Б.И., <sup>1</sup>Темиргазиев Б.С., <sup>2</sup>Сейдахметова Р.Б., <sup>3</sup>Драшар П.,  
<sup>1</sup>Адекенов С.М.

<sup>1</sup>Республика Казахстан, г.Караганда 100009, ул. М. Газалиева 4, Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», [alhss@mail.ru](mailto:alhss@mail.ru)

<sup>2</sup>Республика Казахстан, г.Караганда 100009, ул. Университетская 28а, Карагандинский университет имени Е.А. Букетова

<sup>3</sup>Чехия, г.Прага, 16628, Университет химии и технологии

В настоящее время одной из актуальных проблем медицины является проблема адаптации человека к окружающей среде, что связано с усилением эколого- социального прессинга, ростом числа стрессогенных факторов, действующих на человека на современном этапе развития общества. Вследствие этого в экономически развитых странах отмечается существенная депрессия защитно-компенсаторных механизмов человека и рост заболеваний, относящихся к так называемым «болезням цивилизации» [1,2]. По своему происхождению адаптогены могут быть разделены на две группы: природные и синтетические. Источниками природных адаптогенов являются наземные и водные растения, животные и микроорганизмы [3].

Растительный экдистероид экдистерон (20Е) обладает тонизирующей, анаболической, адаптогенной и другими видами биологической активности.

Супрамолекулярный комплекс триацетата экдистерона (1) – (2,3,22-ацетокси-14,20,25-гидрокси-5,9(Н)-холест-7-ен-6-она, (20Е-3Ас) (3) с  $\beta$ -циклодекстрином (2), ранее синтезированный нами, достаточно подробно идентифицирован методами ЯМР-спектроскопии и исследована его противовоспалительная активность (рисунок) [4].

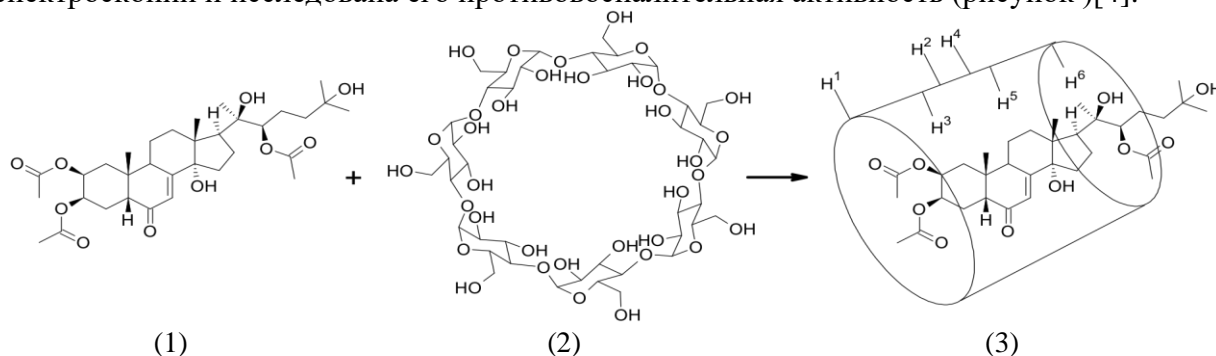


Рисунок – Схема синтеза супрамолекулярного комплекса триацетата 20-гидроксиэкдизона (3)

Однако, исчерпывающего изучения адаптогенной и анаболической активности полученной на его основе водорастворимой формы не проводили.

В этой связи, с целью получения новых потенциально биоактивных веществ и изучения влияния объемистых фармакофорно-функциональных групп на проявление сохранения специфической активности 20-гидроксиэкдизона, синтезирован супрамолекулярный комплекс триацетата экдистерона с  $\beta$ -циклодекстрином. Исследована

адаптогенная и анаболическая активности полученного водорастворимого комплекса включения.

Эксперименты проводилась в соответствии с «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Крысы из собственного вивария МНПХ «Фитохимия» (г. Караганда). Животные находились в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе и свободном доступе к воде и пище. Кроме того, проводились наблюдения за общим состоянием животных: изменением массы тела животных, двигательной активностью, аппетитом, реакцией на внешние раздражители. Животные разделены на две группы, каждая группа состояла из 6 животных. Животным опытной группы в течение 3-х недель внутрижелудочно вводили исследуемые соединения в дозе 10 мг/кг. Контролем служили животные, получавшие в эквивалентном объеме внутрижелудочно крахмальную слизь ежедневно в течение 3-х недель (таблица).

Таблица

Индекс динамики роста массы тела крыс при ежедневном внутрижелудочном введении образца «20Е-3Ас+  $\beta$ -циклодекстрин».

Группа	Количество животных	Исходная масса	1 неделя	2 неделя	3 неделя	Разность до эксп. и через 3 недели
Контроль	♂6	298,7±25,9	309,7±26,7	314,3±28,9	316,5±32,3	17,8
20Е-3Ас+ $\beta$ -циклодекстрин	♂6	315,7±15,7	299,7±52,5	333,2±18,5	337,7±15,7	22

Как видно из таблицы изучаемый образец «20Е-3Ас+  $\beta$ -циклодекстрин» проявил значительную активность, в направлении на повышение массы тела крыс. Прирост массы тела животных по окончанию эксперимента, получавших исследуемое вещество, оказалось значительным.

В результате проведенных экспериментальных поведенческих тестов было выявлено, что образец «20Е-3Ас+  $\beta$ -циклодекстрин» в дозе 10 мг/кг обладает анаболическим и адаптогенным действием, в частности повышенной стрессоустойчивости животных, повышенной физической выносливости животных, а также с незначительной увеличенной массой сердца и гонад по сравнению с контролем «Диклофенак натрия».

#### Литература

- [1] Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Патол. физиол. - 2001. №1. - С. 26-30.
- [2] Разумов А.Н. Здоровье здоровых как спасательная доктрина профилактической медицины XXI века // Паллиатив, мед. и реабил. -2008. №4. -С. 4-9.
- [3] Куркин В.А., Петрухина И.К., Акушская А.С. Исследование номенклатуры адаптогенных лекарственных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке российской федерации // Pharmaceutical sciences, №8, - 2014. - С.898-902.
- [4] Tuleuov B.I., Temirgaziev B.S., Kozhanova A.M. et all. Supramolecular Complex of 20-Hydroxyecdysone-3-acetate – with  $\beta$ -Cyclodextrin and Its Biological Activity // Russ. Jour. of Gen.Chem. – 2020. – Vol.90. – №12. – pp.2258-2263

## ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF EXTRACTS OF ENDOPHYTIC FUNGI ISOLATED FROM *ZIZIPHORA CLINOPODIOIDES*

<sup>1</sup>Mardieva K.M., <sup>1</sup>Ubaydullaeva Sh.X., <sup>2</sup>Abdurashidov A.A., <sup>2</sup>Dolimov Kh.Kh.,  
<sup>1,2</sup>Eshboev F.B., <sup>2</sup>Azimova Sh.S.

<sup>1</sup>*Institute of Fundamental and Applied Research “Tashkent Institute of Irrigation and Agricultural Mechanization Engineers”, National Research University, 39 Kori Niyoziy Str., Tashkent 100000, Uzbekistan;*

<sup>2</sup>*S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 100170, Tashkent, Mirzo Ulugbek str. 77, Tashkent 100000, Uzbekistan*

Antibiotic resistance is a significant concern arising from the widespread and sometimes inappropriate use of antibiotics in the treatment of bacterial infections. This resistance poses a serious threat to public health as it reduces the effectiveness of existing antibiotics and limits treatment options. The rise of antimicrobial resistance has led to increased pathogenicity and virulence of infectious microbes, making infections harder to treat and control. In the search for new antibiotics, natural compounds from endophytic fungi hold great promise. Endophytic fungi are microorganisms that reside within the tissues of plants without causing any harm to the host. These fungi have evolved in close association with plants and have developed mechanisms to produce a wide range of bioactive compounds, including antibiotics, as part of their symbiotic relationship [1].

Exploring the diverse chemical repertoire of endophytic fungi can lead to the discovery of novel natural compounds with antimicrobial properties. These compounds may have unique chemical structures and mechanisms of action, making them effective against multidrug-resistant bacteria. Additionally, endophytic fungi offer a renewable and sustainable source of natural compounds, making them an attractive option for drug discovery. By studying and harnessing the potential of natural compounds from endophytic fungi, researchers can identify new antibiotics that can be developed into effective treatments against pathogenic bacteria, including those that are resistant to current antibiotics. This research is crucial in the ongoing battle against antibiotic resistance and in ensuring the availability of effective treatments for bacterial infections. In this study we isolated endophytic fungi from *Ziziphora clinopodioides* and studied antimicrobial activities of the extracts of the endophytic fungi derived from the plant [2].

For isolate endophytic fungi, the leaves and stems of *Ziziphora clinopodioides* underwent surface sterilization before being cut into small pieces and placed on agar media supplemented with antibiotics. The cultures were then incubated at a temperature of  $28 \pm 2$  °C until fungal growth became visible. The fungal isolates were subsequently cultivated in conical flasks containing potato dextrose broth, which were continuously shaken at 180 rpm for 15 days at 28 °C. After the incubation period, the fungal mycelia were extracted three times using ethyl acetate (EtOAc) as the solvent. The resulting EtOAc extracts were evaporated to obtain crude extracts. These extracts, originating from the fungal isolates obtained from *Ziziphora clinopodioides*, were evaluated for their antimicrobial activity against various microorganisms, including *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (RKMUZ - 5), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27879), *Escherichia coli* (RKMUZ - 221), and the yeast *Candida albicans* (RKMUZ - 247). The antimicrobial activity of the extracts obtained from endophytic fungal isolates derived from *Ziziphora clinopodioides* was assessed using the agar disk-diffusion method, as detailed in reference [3].

In this study we obtained 7 isolates morphologically difference each other and cultivated in potato-dextrose broth during the 14 days. After cultivation isolates extracted with EtOAc and obtained crude extracts were tested against conditional photogenic microorganisms. According to the results of the antimicrobial activity test, extracts of Isolates 8.3, 8.3', 8.5, 8.6 showed strong activities against *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli* with inhibition zones between  $15.25 \pm 0.21$  mm and  $24.5 \pm 0.21$  mm. Isolate 8.4 crude extracts exhibited appreciable activities against *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, and *Pseudomonas aeruginosa*, the inhibition zones were  $7.8 \pm 0.1$  mm,  $8.45 \pm 0.2$  mm, and  $9.55 \pm 0.11$  mm accordingly. Isolate 8.1 and 8.3'' did not show any antimicrobial activities. Additionally, none of the extracts showed antifungal activities against *Candida albicans* (Table 1).

Table 1

Antimicrobial activities of EtOAc extracts obtained from fungal isolates of *Ziziphora clinopodioides*

Fungal isolates	Inhibition Zone (mm, $\pm$ SE, $p \leq 0.05$ )				
	Gram-Positive Bacteria		Gram-Negative Bacteria		Fungus
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
Isolate 8.1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Isolate 8.3	$17.2 \pm 0.14$	$20.15 \pm 0.12$	N/A	$24.5 \pm 0.21$	N/A
Isolate 8.3'	$16.19 \pm 0.15$	$18.25 \pm 0.14$	N/A	$19.35 \pm 0.18$	N/A
Isolate 8.3''	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Isolate 8.4	$7.8 \pm 0.1$	$8.45 \pm 0.2$	N/A	$9.55 \pm 0.11$	N/A
Isolate 8.5	$15.25 \pm 0.21$	$17.3 \pm 0.23$	N/A	$18.3 \pm 0.15$	N/A
Isolate 8.6	$18.4 \pm 0.16$	$17.45 \pm 0.11$	N/A	$21.1 \pm 0.12$	N/A
Amp/Sulb. (10 $\mu$ g+10 $\mu$ g)	$27.65 \pm 0.21$	$28.5 \pm 0.25$	NT	NT	NT
Gentamicin (10 $\mu$ g/disc)	NT	NT	$26.5 \pm 0.23$	$27.3 \pm 0.25$	NT
Fluconazole (25 $\mu$ g/disc)	NT	NT	NT	NT	$28.75 \pm 0.24$

NA no activity; NT not tested.

In the present day, our focus is on the molecular identification of active isolates and the chemical composition of fungal extracts. Additionally, we are analyzing the chemical composition of the fungal extracts to identify the active compounds responsible for the observed antimicrobial activity.

#### References

- [1] Eshboev, F.; Karakozova, M.; Abdurakhmanov, J.; et al. Antimicrobial and Cytotoxic Activities of the Secondary Metabolites of Endophytic Fungi Isolated from the Medicinal Plant *Hyssopus officinalis*. *Antibiotics* 2023, 12, 1201. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12071201>
- [2] Rustamova, N.; Bozorov, K.; Efferth, T.; Yili, A. Novel secondary metabolites from endophytic fungi: Synthesis and biological properties. *Phytochem. Rev.* 2020, 19, 425–448 [https://doi.org/10.1007/s11101-020-09672-x\(0123456789Q\),-volIV](https://doi.org/10.1007/s11101-020-09672-x(0123456789Q),-volIV).
- [3] Ziyadullaev, M.; Karimov, R.; Abdurazakhov, A.; Parmanov, A.; Sasmakov, S.; Abdurakhmanov, J.; Eshboev, F.; Azimova, S. Synthesis of 6-Substituted 3(H)-Quinazolin-4-Ones and Their Antimicrobial Activity. *Pharm. Chem. J.* 2023, 57, 373–377. <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02892-3>.

ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF EXTRACTS OF ENDOPHYTIC  
FUNGI ISOLATED FROM *ACHILLEA MILLEFOLIUM* AND *INULA*  
*HELENIUM*

<sup>1</sup>Ubaydullaeva Sh.X., <sup>1</sup>Mardieva K.M., <sup>2</sup>Abdurashidov A.A., <sup>2</sup>Dolimov Kh.Kh.,  
<sup>1,2</sup>Eshboev F.B., <sup>2</sup>Azimova Sh.S.

<sup>1</sup>*Institute of Fundamental and Applied Research “Tashkent Institute of Irrigation and  
Agricultural Mechanization Engineers”, National Research University, 39 Kori Niyoziy Str.,  
Tashkent 100000, Uzbekistan;*

<sup>2</sup>*S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the  
Republic of Uzbekistan, 100170, Tashkent, Mirzo Ulugbek str. 77, Tashkent 100000, Uzbekistan;*

Antibiotic resistance is a growing concern worldwide, and the search for alternative sources of antimicrobial compounds has become increasingly important. Endophytic fungi, which reside within the tissues of medicinal plants without causing harm, have been recognized as a potential source of bioactive secondary metabolites, including antibiotics [1]. Medicinal plants are known to produce a wide range of chemical compounds with therapeutic properties. Endophytic fungi that inhabit these plants can also produce similar or even novel bioactive compounds. Studies have shown that endophytic fungi isolated from medicinal plants frequently produce bioactive compounds with antimicrobial properties. These compounds can potentially overcome antibiotic resistance mechanisms in pathogenic bacteria. By exploring the secondary metabolites of endophytic fungi, researchers aim to identify new antibiotics or antibiotic adjuvants that can effectively combat drug-resistant bacteria [2].

Furthermore, endophytic fungi offer several advantages as a potential source of novel antimicrobial compounds. They have a symbiotic relationship with their host plants, which can influence the production of secondary metabolites. The wide diversity of medicinal plants provides a rich source of endophytic fungi with unique secondary metabolite profiles. Additionally, the cultivation of endophytic fungi in the laboratory allows for controlled production and isolation of bioactive compounds. Overall, the study of endophytic fungi associated with medicinal plants holds significant potential for the discovery of new antimicrobial compounds. These compounds may provide alternative treatment options to combat antibiotic-resistant bacteria and contribute to addressing the global challenge of antibiotic resistance [3].

To isolate endophytic fungi, the roots of *Achillea millefolium* and stems of *Inula helenium* were subjected to surface sterilization and then cut into small pieces. These plant materials were placed on agar media containing antibiotics and incubated at  $28 \pm 2$  °C until fungal growth was visible. The fungal isolates were subsequently cultivated in conical flasks filled with potato dextrose broth, which were agitated continuously at 180 rpm for 15 days at 28 °C. After the incubation period, the fungal mycelia were extracted three times using ethyl acetate (EtOAc) as the solvent. The resulting EtOAc extracts were evaporated to obtain crude extracts. These extracts, derived from the fungal isolates obtained from *Achillea millefolium* and *Inula helenium*, were then evaluated for their antimicrobial activity against various microorganisms, including *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (RKMUz - 5), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27879), *Escherichia coli* (RKMUz - 221), and the yeast *Candida albicans* (RKMUz - 247). The antimicrobial activity of the extracts obtained from endophytic fungal isolates derived from *Achillea millefolium* and *Inula helenium* were assessed using the agar disk-diffusion method, as described in reference [4].

Table 1



Antimicrobial activities of EtOAc extracts obtained from fungal isolates of *Achillea millefolium* and *Inula helenium*

Fungal Isolates	Inhibition Zone (mm, $\pm$ SE, $p \leq 0.05$ )				
	Gram-Positive Bacteria		Gram-Negative Bacteria		Fungus
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
Isolate 1-p	N/A	$7.8 \pm 0.1$	$9.8 \pm 0.2$	$9.8 \pm 0.2$	$9.8 \pm 0.2$
Isolate 3-i	$10.8 \pm 0.2$	N/A	N/A	N/A	$15.8 \pm 0.22$
Ampicillin (10 $\mu$ g/disc)	$27.65 \pm 0.21$	$28.5 \pm 0.25$	NT	NT	NT
Ceftriaxone (30 $\mu$ g/disc)	NT	NT	$26.5 \pm 0.23$	$27.3 \pm 0.25$	NT
Fluconazole (25 $\mu$ g/disc)	NT	NT	NT	NT	$28.75 \pm 0.24$

NA no activity; NT not tested.

In this study, two fungal isolates isolated from the roots of *Achillea millefolium* and stems of *Inula helenium* and antimicrobial activities of their EtOAc extracts were conducted. According to the results, the extracts of isolate pronounced activities against Gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* with inhibition zones of  $7.8 \pm 0.1$  mm and  $10.8 \pm 0.2$  mm respectively. The extract of the isolates 3-i showed appreciable activities against Gram negative bacteria *Bacillus subtilis* and Fungus *Candida albicans*. However, extract of isolate 1-p showed appreciable activities against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* with inhibition zones of  $7.8 \pm 0.1$  mm,  $9.8 \pm 0.2$ mm. Nowadays, we are working on the molecular identification of active isolates and the chemical composition of the fungal extracts for identification of active compounds.

#### References

- [1] Eshboev, F.; Karakozova, M.; Abdurakhmanov, J.; Bobakulov, K.; Dolimov, K.; Abdurashidov, A.; Baymirzaev, A.; Makhnyov, A.; Terenteva, E.; Sasmakov, S.; et al. Antimicrobial and Cytotoxic Activities of the Secondary Metabolites of Endophytic Fungi Isolated from the Medicinal Plant *Hyssopus officinalis*. *Antibiotics* 2023, 12, 1201. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12071201>
- [2] Oktavia, L.; Krishna, V.S.; Rekha, E.M.; Fathoni, A.; Sriram, D.; Agusta, A. Antimycobacterial activity of two natural Bisanthraquinones:(+)-1, 10-Bislunatin and (+)-2, 20-Epicytoskyrin A. In IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. IOP Publ. 2020, 591, 12025.
- [3] Arora, P.; Wani, Z.A.; Nalli, Y.; Ali, A.; Riyaz-Ul-Hassan, S. Antimicrobial potential of thiodiketopiperazine derivatives produced by *Phoma* sp., an endophyte of *Glycyrrhiza glabra* Linn. *Microb. Ecol.* 2016, 72, 802–812.
- [4] Fathallah N, Raafat MM, Issa MY, Abdel-Aziz MM, Bishr M, Abdelkawy MA, Salama O. Bio-Guided Fractionation of Prenylated Benzaldehyde Derivatives as Potent Antimicrobial and Antibiofilm from *Ammi majus* L. Fruits-Associated *Aspergillus amstelodami*. *Molecules*. 2019 Nov 14;24(22):4118. doi: 10.3390/molecules24224118.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГОССИПОЛА

Гаипов У.Г., Якубова Н.Х., Абдуллаев А.А., Режепов К.Ж., Гафуров М.Б.

100125, Республика Узбекистан, г.Ташкент ул.Мирзо Улугбека 83, Институт  
биоорганической химии АН РУз, [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net))

Вероятность развития в клетке окислительного стресса определяется двумя основными факторами: интенсивностью процессов, сопровождающихся генерацией активных форм кислорода, азота и других форм свободных радикалов, а также, эффективностью функционирования антиоксидантной системы. В норме антиоксидантная система организма представлена различными ферментами и низкомолекулярными антиоксидантами. Активные формы кислорода постоянно образуются в аэробных условиях при различных метаболических реакциях, но баланс в живых организмах обеспечивается за счет их дезактивации антиоксидантами [1].

В случае сбоя в работе этих систем происходит накопление окисленных форм и развивается окислительный стресс – одна из главных причин формирования многих патологических процессов в организме.

Одним из мощнейших поставщиков свободных радикалов являются гепатоциты, а также лейкоциты и тромбоциты [2]. Чрезмерная активация реакций перекисного окисления провоцирует развитие многих патологических процессов таких как сахарный диабет, нарушение мозгового кровообращения, заболевания опорно-двигательной системы, болезни Паркинсона и Альцгеймера и многие другие. В то же время, сравнительно мало известно об прооксидантно-антиоксидантном балансе при воздействии биологически активных соединений в условиях парацетамольной модели гепатита.

В связи с этим в данной работе была изучена взаимосвязь между интенсивностью ПОЛ, содержанием биологически активных соединений и состоянием антиоксидантной системы в печени крыс при модели парацетамольного гепатита.

### Материалы и методы.

Для экспериментов использовали белых беспородных крыс-самцов массой 180-200 г, у которых моделировали экспериментальный гепатит с помощью классического гепатогена - парацетамола. После моделирования крысу декапитировали, извлекали печень и измеряли уровень малонового диальдегида (МДА) в гомогенате органа спектрофотометрически при длине волны 532 нм. Концентрацию МДА в гомогенате рассчитывали по формуле молярной экстинкции –  $C_{MDA} = (\Delta D / 0,156) \times 16$  согласно Mihara M, Uchiyama M. [3].

### Результаты.

В результате парацетамольной модели гепатита печень животных имела желтоватый оттенок, плотную консистенцию и в ряде случаев сросшиеся доли. Концентрация накопленного МДА была увеличена по сравнению с контрольной группой. Таким образом, избыточное накопление в печени парацетамола создает условия для интенсификации внутриклеточных свободнорадикальных процессов, ведущих к повышению в клетке концентрации высокотоксичных продуктов ПОЛ. Пероральное введение крысам исследованных соединений приводило к уменьшению накопления МДА в печени. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследованные соединения ингибируют образование свободных радикалов в печени при модели гепатита. Наиболее

эффективным действием, среди выбранных соединений обладает соединение XAN-4, снижая уровень МДА в гомогенате до  $108,3 \pm 0,9$  нМоль/л.

Таблица 1

Концентрация МДА в гомогенате печени	
Препараты	Концентрация МДА (нМоль/л)
Гепатит (модель парацетамола)	$144,479 \pm 0,82902$
Контроль (условно здоровая)	$101,744 \pm 0,61538$
Фосфоглив (препарат сравнения)	$97,9487 \pm 0,61538$
С-4 (экспериментальный препарат)	$107,111 \pm 0,62668$
XAN-4	$108,308 \pm 0,92308$
XAN-5	$124,513 \pm 0,92308$
YaN-1	$117,47 \pm 0,95298$

Однако, уступает препарату сравнения фосфоглив, который снижает концентрацию МДА в печени до  $97,9 \pm 0,6$  нМоль/л. Наименьшей эффективностью среди исследованных соединений обладает препарат XAN-5. Тем не менее данное соединение обладает слабовыраженной антиоксидантной активностью, снижая уровень МДА до  $124,5 \pm 0,9$  нМоль/л.

В целом, ингибирование окислительного стресса исследованными соединениями может быть представлено в следующий последовательности:

Фосфоглив > С4 > XAN-4 > YaN-1 > XAN-5

Таким образом, при модели гепатита наблюдается подавление внутриклеточных антиперекисных защитных механизмов вследствие нарушения согласованной работы ферментов, генерирующих и разрушающих  $H_2O_2$ , а также в результате снижения активности ферментов, обеспечивающих обезвреживание цитотоксичных продуктов ПОЛ. В связи с вышеизложенным соединение XAN-4 может быть рекомендован в качестве антиоксидантного средства при гепатите.

#### Литература

- [1] Ланкин В.З., Бондарь Т.Н., Тихазе А.К. Влияние свободных жирных кислот на липопероксидазную активность антиоксидантных ферментов – Содержащей глутатионпероксидазы и неселеновой глутатион-S-трансферазы // Докл. АН СССР. – 1997. – Т. 357, № 5. – С. 828–831.
- [2] Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Сафина А.Ф. Окислительный стресс при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда // Успехи соврем. биол. – 2006. – Т. 117, № 3. – С. 362–373.
- [3] Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Anal Biochem. 1978 May;86(1):271-8. doi: 10.1016/0003-2697(78)90342-1. PMID: 655387.

## АНТИГИПОКСАНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА РУТАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Асраров М.И. \*, Абдуллаева Г.Т. \*, Шкинев А.В. \*, Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф.,  
Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.

*\*Институт биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени  
Мирзо Улугбека*

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз, ул.Мирзо Улугбека,  
83, Ташкент, 100125*

В последнее время во многих ведущих научно-исследовательских центрах мира интенсивно проводятся научные исследования по изучению механизмов действия полифенолов растительного происхождения на организм человека и животных. В результате исследований показано, что полифенолы оказывают терапевтическое действие на организм в различных патологиях и обладают антиоксидантными, мембраноактивными, цито-, нейро-, кардио- и гепатопротекторными свойствами. Научные исследования по идентификации новых антигипоксантных препаратов требуют изучения механизмов действия полифенольных соединений на организм на молекулярном, митохондриальном и клеточном уровнях в условиях гипоксии. Поиск методов и новых биологически активных веществ природного происхождения для коррекции гипоксических состояний различного генеза являются актуальными и имеют практическую значимость.

Целью настоящих исследований было изучение антигипоксантной активности противовирусного препарата Рутан из растения Сумах дубильный *Rhus coriaria* L., зарегистрированного и разрешенного к применению при лечении коронавирусной инфекции легкой и средней тяжести и всех штаммов вируса гриппа Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан.

В опытах было проведено изучение антигипоксантной активности субстанции Рутана в сравнении с кверцетином и препаратом «Мексидол», с использованием методик гемической гипоксии.

Кверцетин – агликон рутина. Обладает мощным антиоксидантным действием, реактивирующим сульфгидрильные соединения и витамин С, а также глутатион и токоферолы, предотвращает переход адреналина в токсичный адренохром. Кверцетин препятствует повреждающему действию свободных радикалов, тормозит процессы перекисного окисления липидов клеточных мембран и липопротеинов сыворотки крови, улучшает внутритканевое дыхание.

Мексидол – сукцинатсодержащее производное 3-оксипиридина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат). Мексидол рекомендован к применению при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения, связанных с ней заболеваний, в том числе церебральных инсультов и их последствий, при дисциркуляторной энцефалопатии, вегетососудистой дистонии, невротических и неврозоподобных расстройствах с появлением тревоги, эмоционального напряжения. Защитный эффект мексидола при патологических состояниях обусловлен антиоксидантной активностью 3-оксипиридинов и антигипоксическим свойством янтарной кислоты.

При формировании модели гемической гипоксии использована соль нитрита натрия ( $\text{NaNO}_2$ ) в дозах 150 и 250 мг/кг массы тела лабораторных животных, вызывающих умеренное проявление гемической гипоксии в организме и развитие тяжелой формы гемической гипоксии, соответственно.

При действии Рутана в дозе 50 мг/кг массы тела при интоксикации организма  $\text{NaNO}_2$  в дозе 150 мг/кг, средняя продолжительность жизни лабораторных животных составила  $48,50 \pm 2,09$  минуты (рис. 1). Введение Рутана в организм увеличивало выживаемость животных на 21,48 минут по сравнению с контрольной группой. В этих условиях антигипоксическая активность Рутана в сравнении с антигипоксической активностью у контрольной группы, была выше на 79,6%. На этом фоне введение лабораторным животным «Мексидола» и кверцетина (50 мг/кг) увеличивало жизнь животных опытной группы на 52,2% ( $41,10 \pm 1,16$  мин) и на 70,3% ( $46,04 \pm 1,87$  мин), соответственно (рис.1).

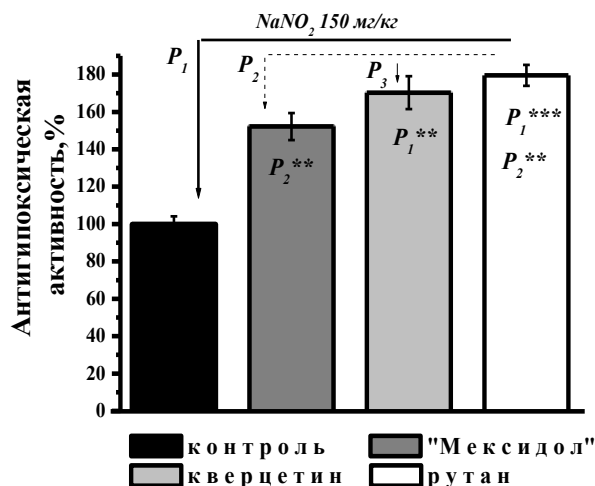


Рис. 1. Антигипоксическая активность на модели гемической гипоксии ( $\text{NaNO}_2$  при 150 мг/кг (абсолютная смертность)).

Примечание: по оси ординат – антигипоксическая активность исследуемых веществ представлена в %, по оси абсцисс – опытные группы.  $P_1$  – соотношение опытных групп с контролем,  $P_2$  – соотношение исследуемых веществ с «Мексидолом» и  $P_3$  – соотношение исследуемых веществ с кверцетином. \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,001$ ;  $n=5$ .

Таким образом, интоксикация организма лабораторных животных  $\text{NaNO}_2$  в дозе 150 мг/кг приводит к развитию умеренной формы гемической гипоксии у экспериментальных животных. Согласно проведенным исследованиям, при фармакотерапии Рутаном и кверцетином, в среднем выжило порядка 30% лабораторных животных. Следовательно, Рутан проявляет высокую антигипоксическую активность при гипоксии средней степени тяжести. Однократное введение мышам контрольной группы абсолютной смертельной дозы нитрита натрия (250 мг/кг) резко действовало на состояние животных и в группе контрольных животных наблюдалась 100% смертность. При этих условиях среднее летальное время жизни мышей составило в контрольной группе – 12,08 минут, при действии мексидола – 16,9 минут, кверцетина – 17,7 минут и рутана – 18,0 минут. Под воздействием мексидола, кверцетина и рутана продолжительность жизни мышей увеличилась на 39,9%, 46,5% и 49,0% по сравнению с контрольной группой, соответственно.

Таким образом, подтверждено, что Рутан сохраняет антигипоксическую активность и при тяжелом течении гипоксии в дозе нитрита натрия 250 мг/кг.

Проведенные исследования на экспериментальных моделях гипоксии показали, что антигипоксическая активность Рутана оказалась более эффективной, чем у кверцетина и Мексидола, которые применяются в медицинской практике. Это явление может внести серьезный вклад в компенсацию окислительного стресса, вызванного коронавирусной инфекцией, и в терапевтический эффект препарата.

## Ғ-4, Ғ-36 ИЗОХИНОЛИН АЛКАЛОИДЛАРИ СР $\text{Ca}^{2+}$ -ТРАНСПОРТ ТИЗИМГА ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ

<sup>1</sup>Бобоев С.Н., <sup>1</sup>Жумаев И.З., <sup>1</sup>Усманов П.Б., <sup>2</sup>Журақулов Ш.Н.

<sup>1</sup>Тошкент, 100174, Талабалар шаҳарчаси, 174, ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё  
институту, [sadriddin-2022@mail.ru](mailto:sadriddin-2022@mail.ru)

<sup>2</sup> Тошкент, 100053, Мирзо Улуғбек 77-А, ЎзР ФА Ўсимликлар моддалари кимёси  
институту

Бугунги кун тиббиётининг, юрак қон-томир тизим касалликлари энг долзарб муоммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Кўпгина кардиопатологиялар бевосита СР дисфункцияси ва ўз навбатида,  $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$  гомеостази бузилиши орқали келиб чиқади. Бунда нормал ва патологик шароитда СР  $\text{Ca}^{2+}$ -транспорт тизимлари,  $\text{Ca}^{2+}$  гомеостази миокард функционал фаоллигида муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади. Ҳозирги кунда юрак касалликларининг олдини олишда ва даволашда биологик фаол моддалардан кенг қўламда фойдаланилмоқда, шу жумладан изохинолин алкалоидлар истикболли нишон ҳисобланади. Шунининг олган ҳолда тадқиқотларда Ғ-4 ва Ғ-36 изохинолин алкалоидларининг СР  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазага таъсири текширилди.

**Материал ва метод:** *In vitro* шароитида тажриба ҳайвонлари юрак папилляр мускуллари функционал фаоллигига биологик фаол моддаларнинг таъсир механизмини ўрганишда механография услубидан фойдаланилди. Бунда қуйидаги таркибли Кребса физиологик эритмаси ( $\text{NaCl}$  – 150;  $\text{KCl}$  – 4;  $\text{CaCl}_2$  – 1,8;  $\text{MgCl}_2$  – 1;  $\text{NaHCO}_3$  – 14;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  – 1,8;  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  – 11,5; ( $\text{pH}=7,4$ )) дан фойдаланилди. Тажриба ҳайвонлари юрак папилляр мускул (миокард) препарати *in vitro* шароитида меъёрий физиологик ва патологик ҳолатларда фармакологик агентларнинг кардиомиоцитлар СР  $\text{Ca}^{2+}$ -транспорт тизимини ролини баҳолаш мақсадида циклопиазон кислота (ЦПК) ( $IC_{50}$ -5,6 мкМ) мавжуд шароитда тадқиқотлар амалга оширилди.

**Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили.** Олиб борилган тажрибаларда Ғ-4 (120 мкМ), Ғ-36 (100 мкМ) изохинолин алкалоидлари юрак папилляр мускул қисқариш кучини назоратга нисбатан (назорат 100% деб олинган)  $32,9 \pm 4,6\%$  ва  $75,7 \pm 4,7\%$  га ошириши қайд қилинди.

Навбатдаги тадқиқотларни муҳитида СР  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза ингибитори ЦПК (ингибирловчи концентрацияси  $IC_{50}$ -5,6 мкМ) мавжуд шароитда олиб борилди. Бунда каламуш юраги папилляр мускул қисқариш кучи назоратга нисбатан мос равишда  $17,6 \pm 3,5\%$  ва  $26,4 \pm 3,7\%$  га ошириши аниқланди.

Хулоса қилиб шунини айтишимиз мумкинки ўрганилаётган изохинолин алкалоидлар каламуш юрак папилляр мускул қисқариш фаоллигига мусбат инотроп таъсирида СР  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазанинг қисман иштироки бор эканлигидан далолат беради.



АЙРИМ ИЗОХИНОЛИН АЛКАЛОИДЛАРИНИНГ РЕЛАКСАНТ  
ТАЪСИРИДА  $\text{Ca}^{2+}$  ФАОЛЛАШТИРУВЧИ  $\text{K}_{\text{Ca}}$ -КАНАЛЛАРИНИНГ  
РОЛИНИ ЎРГАНИШ

Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Усманов П.Б., \*Жўракулов Ш.Н

*ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти, Тошкент, Ўзбекистон*

*\*ЎзР ФА Ўсимликлар моддалари кимёси институти, Тошкент, Ўзбекистон*

Силлиқ мускул хужайра (СМХ) ларига агентларнинг вазорелаксant таъсир механизмида  $\text{Ca}^{2+}$ -каналлари модуляциясидан кейинги ўринда  $\text{K}^{+}$ -каналлари активацияси муҳим ўрин тутди. Қон -томир силлиқ мускулларида  $\text{K}^{+}$ -каналлари активацияси плазматик мембрана гиперполяризацияси ва  $\text{Ca}^{2+}_{\text{L}}$ -каналлари блокадаси орқали вазорелаксant таъсир эффектига эга ҳисобланади. Айрим тадқиқотларда алкалоидларнинг вазорелаксant таъсири  $\text{Ca}^{2+}_{\text{L}}$ -каналлари блокадаси билан биргаликда,  $\text{K}^{+}$ -каналлари активацияси билан боғлиқлиги қайд қилинган. Шу боис, F-15, F-17 ва F-19 изохинолин алкалоидларининг релаксant таъсирида  $\text{Ca}^{2+}$  фаоллаштирувчи  $\text{K}^{+}$ -каналларининг ( $\text{K}_{\text{Ca}}$ ) иштирокини ўрганиш мақсадида тажрибалар амалга оширилди.

**Тадқиқот усуллари ва материаллари.** Тажрибаларда тайёрлаб олинган каламуш аорта препарати Кребс–Хензелейт физиологик эритмаси (мМ): NaCl - 120,4; KCl - 5;  $\text{NaHCO}_3$  - 15,5;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  - 1,2;  $\text{MgCl}_2$  - 1,2;  $\text{CaCl}_2$  - 2,5;  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  - 11,5 ( $\text{pH}=7,4$ ) билан перфузияланган экспериментал ячейкага (5 мл) жойлаштирилди. Аорта препаратларининг қисқариш фаоллиги Grass FT.03 (Grass-Telefactor, США) механотрони ёрдамида қайд қилинди.

**Олинган натижалар.** Тажрибаларда алкалоидларнинг  $\text{K}_{\text{Ca}}$ -каналлари блокатори тетраэтиламмоний (ТЭА) инкубацияси шароитида KCl (30 мМ) ёрдамида чакирилган аорта препарати қисқаришларига таъсири ўрганилди. Бунда, ТЭА (1 мМ) мавжуд шароитда KCl (30 мМ) билан чакирилган аорта препарати қисқариш кучига F-15 (200 мкМ), F-17 (150 мкМ) ва F-19 (100 мкМ) изохинолин алкалоидларининг релаксant таъсири назоратга нисбатан  $15,6 \pm 3,7\%$ ,  $19,3 \pm 3,9\%$  ва  $25,2 \pm 4,1\%$  га камайганлиги кузатилди.

Тажриба натижалари, ўрганилаётган алкалоидларнинг релаксant таъсирида  $\text{K}_{\text{Ca}}$  – каналларини иштироки борлигидан далолат беради.

## 12-ГИДРОКСИНОРФЛУОРОСУРАРИН ЙОДМЕТИЛАТ ИНДОЛ АЛКАЛОИДИНИНГ КАРДИОМИОЦИТ ПОСТ-РЕСТ ПОТЕНЦИАЦИЯ ҚИЙМАТИГА ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ

<sup>1</sup>Ибрагимов Э.Б., <sup>1</sup>Жумаев И.З., <sup>1</sup>Усманов П.Б., <sup>2</sup>Адизов Ш.М.

<sup>1</sup>ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти, [eldor.ibragimov1512@gmail.com](mailto:eldor.ibragimov1512@gmail.com)

<sup>2</sup>ЎзР ФА С.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти.

Юрак мускулларининг қисқариши ҳужайра цитозолидаги  $\text{Ca}^{2+}$  концентрациясининг ўзгариши билан модуляция қилинади. Юрак мускуллари физиологик функциясида цитозолдаги  $\text{Ca}^{2+}$  миқдори юрак ишининг систола даврида етарлича юқори ва диастола даврида эса паст бўлади. Қисқариш учун зарур бўлган  $\text{Ca}^{2+}$ нинг кўп қисми саркоплазматик ретикулум (СР) дан цитозолга чиқади. СР дан калций чиқишининг бошланиши ва тугашини тартибга солувчи механизмлар мавжуд бўлиб ҳужайра ичидаги  $\text{Ca}^{2+}$  айланишини аниқ назорат қилиш турли хил ион каналлар ва насослар ўртасидаги алоқаларга боғлиқ. СР  $\text{Ca}^{2+}$  транспорт тизими функциясининг бузилиши бир қанча патологик ҳолатларга олиб келиши мумкин. Ушбу тизим функциясини модуляция қилишда ўсимликлардан ажратиб олинган (алкалоидлар ва флавоноидлар) дан тиббиёт амалиётида кенг доирада фойдаланиб келинмоқда. Юқорида келтирилган маълумотларга асосланган ҳолда 12-гидрокнорфлуоросурарин йодметилат индол алкалоидининг мусбат инотроп таъсирининг юзага чиқишида СР иштирокини текширдик.

Каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигини изометрик шароитда қайд қилувчи СИ-БАМ21-Л SI-BAM21-LC (World Precision Instruments Ins USA) ёрдамида ўрганилди. Ушбу шароитда қўзғатиш частотаси поғона даражасидан 20% юқори, кучланиш амплитудаси 5 В, давомийлиги 10 мс ни ташкил қилади. Олинган натижалар OriginPro 9.1 (OriginLab Corporation, USA) компьютер дастури ёрдамида таҳлил қилинди.

Маълумки кардиомиоцитларда қисқариш-бўшашиш жараёнларининг ўзгариши цитозолда  $\text{Ca}^{2+}$  концентрациясининг ўзгариши билан боғлиқ. Биз тажрибаларимизда ўрганилаётган индол алкалоидининг СР  $\text{Ca}^{2+}$  транспорт тизимига таъсирни стимуляция берилмаган ҳолатда кейинги кучайиш жараёнида текширдик. Дам олишдан кейинги потенциалланиш жараёни юрак мушакларининг стимуляцияси 30 сония давомида тўхтатилганда ва маълум бир дам олиш давридан кейин қайта бошланганда дастлабки қисқариш кучининг кескин ортиши билан юзага чиқди. 30 сония дам олгандан кейин кардиомиоцитлар СР нинг олдинги ҳолатига қараганда кўпроқ  $\text{Ca}^{2+}$  ни тўплайди. Ушбу вақтда қайта стимуляция бериладиган бўлса цитозолга кўпроқ  $\text{Ca}^{2+}$  чиқарилади. Бундай ҳолда, дастлабки қисқариш кучининг кескин ўсиши кузатилади. Дам олишдан кейинги потенциал самарали усул бўлиб, кардиомиоцитларда СР  $\text{Ca}^{2+}$  концентрациясининг ўзгаришини ўрганишда жуда кенг қўлланилади. Бундай ҳолда, дастлабки қисқариш кучининг кескин ўсиши кузатилади.

Бизнинг тажрибаларимизда папилляр мускулларнинг стимуляцияси 30 сония тўхтатилганда ва олдинги қўзғалишга қайтганда, биринчи қисқариш кучи амплитуда қиймати  $66,7 \pm 4,8\%$  га ошгани аниқланди. Ушбу шароитларда 75 мкМ 12-гидрокнорфлуоросурарин йодметилат индол алкалоидининг дам олишдан кейинги потенциал қийматига таъсирини текширганимизда ва назорат билан солиштириб кўрганимизда  $130,3 \pm 5,1\%$  га оширганлиги аниқланди.

Олиб бораётган тадқиқот натижаларимизга кўра ўрганилаётган индол алкалоиди СР дан  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг чиқарилишини фаоллаштиради деган хулосага келиш мумкин.

## РАДИОЛА ЭКСТРАКТИНИ КАЛАМУШ АОРТА ПРЕПАРАТИ ЭНДОТЕЛИЙГА БОҒЛИҚ ТАЪСИРИ

Омонтурдиев С.З., Иномжонов Д.Р., Абдуллаев А.А., Гайибов У.Г.

ЎзРФА биоорганик кимё институти E-mail: [siroj.2012@mail.ru](mailto:siroj.2012@mail.ru)  
Наманган давлат университети

**Мавзунинг долзарблиги.** Адабиётлардан маълумки, қон-томирлар функционал фаоллигида, яъни томирларнинг тонусини таъминлашда эндотелий қавати муҳим роль ўйнайди. Эндотелиал хужайралар қон томир деворининг ички қаватида жойлашган бўлиб, органларда қон оқимини бошқарувчи локал (маҳаллий) таъсир қилувчи медиаторларни синтез қилади. Ажратиб олинган эндотелиоцитларнинг муҳим фаол моддаларидан бири азот оксиди (NO) эндотелиал вазодилатор ҳисобланади. Артериал гипертония, атеросклероз, клиник текширувлари ва патогенезида эндотелий функцияси ва структура патологияси муҳим аҳамият касб этади. Кўпгина юрак-қон томир касалликларида эндотелиоцитлар ўзининг дастлабки зарарланишларини намоён қилади, бу эса патологик морфо-функционал ўзгаришлар каскадини келтириб чиқаради ва натижада кенг миқёсидаги дисфункцияларга олиб келади.

**Тадқиқот усуллари ва материаллари.** Тажрибалар изометрик шароитда, оқ каламушлар (200–250 гр.) аорта қон-томир препаратида олиб борилди. Тажрибаларда верапамил гидрохлорид, NaCl – 120,4; KCl – 5; NaHCO<sub>3</sub> – 15,5; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,2; MgCl<sub>2</sub> – 1,2; CaCl<sub>2</sub> – 2,5; C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> – 11,5 (pH=7,4). реактивларидан фойдаланилди. Аорта ҳалқалари Radnoti (Isometric-Transducer, США) датчикига платинали симдан ясалган илгаклар ёрдамида уланди.

**Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили.** Аорта препарати эндотелий қавати мавжуд бўлмаган шароитларда 1 мкМ ФЭ ёрдамида қисқариш чақирилди. Аорта препаратининг эндотелий қавати йўқлигини 0,1 мкМ ацетилхолин ёрдамида текширилди. Тажрибаларда эндотелий қавати мавжуд бўлмаган аорта препаратиларининг қисқариш шароитида радиоланинг таъсири ўрганилганда, эндотелий қавати олиб ташланган шароитда сезилари даражада ўзгариши аниқланди. радиоланинг 60 мкг/мл концентрацияси назоратга нисбатан 23,2±3% га камайитириши аниқланди. Бунда эндотелий қавати мавжуд шароитга нисбатан 31,4±3,2% га камайиши аниқланди.

Олинган натижалардан кўриниб турибдики текширилган экстрактнинг таъсири эндотелийга боғлиқ бўлиб бунга эндотелий қавати мавжуд бўлмаган аорта препаратиларида олиб борилган тажрибалар ҳам асос бўла олади.

РАДИОЛА ЭКСТРАКТИНИ АОРТА ПРЕПАРАТИ  
САРКОПЛАЗМАТИК РЕТИКУЛУМ  $\text{Ca}^{2+}$ -КАНАЛЛАРИГА  
ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ

Омонтурдиев С.З., Иномжонов Д.Р., Гайибов У.Г., Абдуллаев А.А.

ЎзР ФА А.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти,  
Наманган давлат университети. E-mail: [siroj.2012@mail.ru](mailto:siroj.2012@mail.ru)

Силлиқ мускулларнинг қисқариши  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг цитозолга чиқиши билан боғлиқдир.  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари ҳужайра ичида икки хил жараён билан бошқарилади. Биринчидан, мембрана деполяризацияси вақтида L тип  $\text{Ca}^{2+}$  каналлари орқали  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг ҳужайра ичига кириши; иккинчидан, рионадин рецепторлари ва  $\text{IP}_3$  рецепторлари орқали саркоплазматик ретикулумдан (СР)  $\text{Ca}^{2+}$  чиқишидир. Силлиқ мускулларнинг потенциали ўзгариши ёки модуляцияси учун мембранада ҳаракат потенциали муҳимдир. Бундай даражадаги мембранавий реакцияга бир неча омиллар, шу жумладан, маҳаллий гуморал омиллар, гормонлар алмашинуви ёки ҳужайралар бўшашиши каби механик таъсир кўрсатиши мумкин

**Тадқиқотнинг мақсади.** маҳаллий радиола экстрактини каламуш аорта препарати саркоплазматик ретикулумдаги  $\text{Ca}^{2+}$ -каналларига таъсирини ўрганишдан иборат.

**Тадқиқот усуллари ва материаллари.** Тажрибалар изометрик шароитда, оқ каламушлар (200–250 гр.) аорта қон-томир препаратида олиб борилди Тажрибаларда (мМ): NaCl – 120,4; KCl – 5;  $\text{NaHCO}_3$  – 15,5;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  – 1,2;  $\text{MgCl}_2$  – 1,2;  $\text{CaCl}_2$  – 2,5;  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  – 11,5 ( $\text{pH}=7,4$ ) (Россия) реактивларидан фойдаланилди.

**Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили.** Тажрибалар давомида экстрактларнинг СР дан  $\text{IP}_3\text{R}$  орқали  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг чиқиш жараёнига таъсири ўрганилди. Ушбу тажрибаларда инкубация муҳотида  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари мавжуд бўлмаган шароитда фенилэфрин (1 мкМ) таъсирида юзага келтирилган қисқариш кучи СР дан  $\text{IP}_3\text{R}$  орқали  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг чиқиш жараёнини белгилаб беради. Тадқиқотларимизда  $\text{Ca}^{2+}$  ионларисиз фенилэфрин (1 мкМ) таъсирида юзага келтирилган қисқариш кучи нормал Кребс эритмаси шароитидагига нисбатан  $69 \pm 3,1\%$  ни ташкил қилиши аниқланди ва шу қисқаришни 100% деб олинди. Ушбу шароитда радиола, экстрактивнинг (120 мкг/мл) концентрацияси таъсирини ўрганганимизда, қисқариш кучини назоратга нисбатан  $36,7 \pm 3,2\%$  га камайитириши аниқланди.

Олинган натижалардан маълум бўлдики,  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари мавжуд бўлмаган шароитда фенилэфрин (1 мкМ) таъсирида юзага келтирилган қисқариш кучини ушбу экстракт сезиларли сусайтириши аниқланди.

ВАЗОРЕЛАКСАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛКАЛОИДА 14-О-  
БЕНЗОИЛКАРАКОЛИНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ  
ПРЕПАРАТОВ АОРТЫ КРЫСЫ

<sup>1</sup>Мирзаева Ю.Т., <sup>1</sup>Зарипов А.А., <sup>1</sup>Усманов П.Б., <sup>2</sup>Абраева З.Ч.

<sup>1</sup>Институт Биофизики и биохимии при Национальном Университете Узбекистана

<sup>2</sup>Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю.Юнусова, АН РУз,  
e-mail: [Ymirzayeva@mail.ru](mailto:Ymirzayeva@mail.ru)

**Актуальность.** На сегодняшний день во всем мире наблюдается широкое распространение патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), которая занимает ведущие позиции в общей структуре заболеваемости и смертности во многих странах мира. Одним из основных причин патологии ССС является артериальная гипертензия – ведущий фактор риска развития инфаркта миокарда и инсульта. В связи с этим, изучение механизмов коррекции этих нарушений, а также поиск способов фармакологической регуляции сократительной активности гладких мышц кровеносных сосудов, являются актуальными проблемами современной физиологии и медицины. Ранее нами было изучено, что и алкалоид **14-О-бензоилкараколин** обладает выраженным вазорелаксantным действием дитерпеноида эффективно и расслабляет гладкомышечные клетки (ГМК) аорты крысы, предварительно сокращенные различными констрикторами.

С целью дальнейшей характеристики механизма вазорелаксantного действия **14-О-бензоилкараколина** нами были выполнены исследования эффекта данного алкалоида на сократительную активность ГМК аорты крысы.

**Методы:** Исследования проводились на препаратах в виде колец (шириной 3-4 мм) изолированных из аорты крысы, сократительную активность регистрировали в изометрическом режиме с помощью датчика натяжения FT-03 (Grass, США). Препараты фиксировались в ячейке и перфузировались раствором Кребса при 37° С.

**Результаты.** Как показали начальные исследования, **14-О-бензоилкараколин** (5–25 мкМ) эффективно расслабляет препараты аорты крысы предварительно сокращенные гиперкалиевыми растворами KCl 50 мМ обладает выраженным вазорелаксantным действием. Этот вазорелаксantный эффект алкалоида зависел от концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и подавлялся в присутствии верапамила, что свидетельствовало о ингибировании им функции  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов плазмалеммы. Вместе с тем мы обнаружили, что **14-О-бензоилкараколин** и в условиях ФЭ-индуцированной контрактуры способен расслаблять препараты аорты. При этом следует отметить, что релаксantный эффект алкалоида **14-О-бензоилкараколина** в условиях ФЭ-индуцированной контрактуры также имеет дозозависимый характер и при его концентрации 10 мкМ, он вызвал расслабление препарата аорты на  $19,2 \pm 4,4\%$ , а максимальное расслабление до  $91,6 \pm 3,5\%$  наблюдалось при его концентрации 60 мкМ.

**Выводы.** Результаты этих экспериментов свидетельствуют о том, что вазорелаксantное действие дитерпеноидного алкалоида **14-О-бензоилкараколина**, в условиях ФЭ-индуцированной контрактуры, в основном обусловлено его влиянием на транспорт ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через рецептор-управляемые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы плазмалеммы и их высвобождение из СР ГМК.

***SYLIBUM MARIANUM* (РАСТОРОПША ҚУШҚҰНМАС)  
ЭКСТРАКТИНИ АОРТА ПРЕПАРАТИ L-ТИП  $\text{Ca}^{2+}$ -КАНАЛЛАРИГА  
ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ**

**Иномжонов Д.Р., Омонтурдиев С.З., Гайибов У.Г., Абдуллаев А.А.**

ЎзР ФА А.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти,  
Наманган давлат университети.  
E-mail: [siroj.2012@mail.ru](mailto:siroj.2012@mail.ru)

**Долзарблиги.** Бугунги кунда жаҳонда кенг тарқалиб бораётган юрак–қон томир касалликларини даволаш учун янги самарали дори воситаларини арзон ва сифатли усулларда яратишнинг ва касалликлар патогенези асосида ётувчи молекуляр механизмлар ҳақидаги фундаментал билимларга асосланади. Бунда юрак қон томир касалликларининг ривожланиши билан бевосита боғлиқ бўлган асосий молекуляр нишонларнинг фармакологик табиати ва хоссалари ҳақидаги маълумотлар муҳим роль ўйнайди. Расторопша (*sylibum marianum*) халқ табobatiда турли хил касалликларни даволаш ва олдин олишда фойдаланилган ва таркибидан ажратиб олинган кимёвий моддалар кенг спектрда фармакологик фаолликка эгаллиги қайд қилинган. Мазкур тадқиқот ишининг мақсади – расторопша (*Sylibum marianum*) ўсимлик экстрактининг каламуш аорта қон томири девори силлиқ мускул препарати қисқариш фаоллигига L-типдаги  $\text{Ca}^{2+}$ -каналлари  $\text{Ca}^{2+}$  транспортёрилиги ва бу каналларнинг фаоллашуви ёки очилиши мембрана потенциалига таъсирини ўрганишдан ташкил топган.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Тадқиқот ишининг мақсади маҳаллий *Sylibum marianum* (расторопша қушқўнмас) экстрактини каламуш аорта препарати L-тип  $\text{Ca}^{2+}$ -каналларига таъсир механизмини ўрганишдан иборат.

**Тадқиқот усуллари ва материаллари.** Тажрибалар изометрик шароитда, оқ каламушлар (200–250 гр.) аорта қон–томир препаратида олиб борилди Тажрибаларда (мМ): NaCl – 120,4; KCl – 5;  $\text{NaHCO}_3$  – 15,5;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  – 1,2;  $\text{MgCl}_2$  – 1,2;  $\text{CaCl}_2$  – 2,5;  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  – 11,5 ( $\text{pH}=7,4$ ) (Россия) реактивларидан фойдаланилди.

**Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили.** Тажрибаларда, KCl (50 мМ) билан чақирилган каламуш аорта препаратининг қисқаришига *Sylibum marianum* (расторопша қушқўнмас) экстрактини таъсири ўрганилди. Ўрганишлардан маълумки KCl (50 мМ) патенциалга боғлиқ бўлган  $\text{Ca}^{2+}$  каналларини фаоллашуви билан боғлиқ хисобланади. Бунда ушбу экстракт дозага боғлиқ кучли релаксант таъсирга эга эканлиги аниқланди, ва бу тажриба орқали исботланди.

Жумладан, 5 мкг/мл концентрацияда аорта препарати қисқариш фаоллигини назоратга нисбатан  $9,4 \pm 3,4\%$  га сусайтириши аниқланди, 50 мкг/мл концентрацияда эса бу қиймат  $91,2 \pm 3,1\%$  ни ташкил қилиши қайд қилинди.

**Хулоса** Олинган тажриба натижалари асосида текширилган экстрактининг релаксант таъсири силлиқ мускул хужайралари сарколеммасида жойлашган потенциалга боғлиқ L-тип  $\text{Ca}^{2+}$ -каналларини блоканиши натижасида ва уларнинг цитоплазмасига  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари кириши сусайиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини таҳмин қилиш мумкин.



## ВИНКАНИН ВА ПИРОЗАЛИН ИНДОЛ АЛКАЛОИДИНИНГ ЮРАК МУСКУЛ ХУЖАЙРАЛАРИ SERCA2a ФАОЛЛИГИГА ТАЪСИРИНИ ТАВСИФЛАШ

<sup>1</sup>Жумаев И.З., <sup>1</sup>Усманов П.Б., <sup>1</sup>Бобоев С.Н., <sup>2</sup>Адизов М.Ш.

<sup>1</sup>ЎЗМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти, Ўзбекистон (Тошкент)

<sup>2</sup>ЎЗР ФА Ўсимлик моддалар кимёси институти, Ўзбекистон (Тошкент)

e-mail: inoyat8585@mail.ru

Юрак мускул хужайралари  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостазини фармакологик модуляция қилиш усуллари ишлаб чиқиш бугунги кунда юрак-қон томири касалликларини олдини олиш ва даволашда замонавий стратегиянинг энг муҳим ҳамда долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади. Алкалоидлар Юрак мускул хужайралари саркоплазматик ретикулум (СР)  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза (SERCA2a) функцияларига таъсирини ўрганиш уларнинг фаолиятини модуляция қилишнинг мумкин бўлган усуллари тўғрисида маълумот беради, бу эса юрак мускулларининг функционал ва қисқариш фаолияти билан боғлиқ саркоплазматик ретикулумдан  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг чиқиб кетишининг олдини олишнинг янги усуллари ишлаб чиқишга ёрдам беради. Шу билан бирга, алкалоидларнинг SERCA2a га таъсирини ўрганишда олинган натижалар,  $\text{Ca}^{2+}$ -ионларининг ортиқча юкланиши шароитида насос фаоллигини модуляция қилишнинг мумкин бўлган усуллари яратиш имконини беради. Бу эса юрак етишмовчилиги ва юракнинг ишемик касалликларида юрак мускулларларнинг ишини регуляция қилишда қўлланилади. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда винканин ва пирозалин индол алкалоидларининг каламуш юраги папилляр мускул хужайралари SERCA2a га таъсири текширилди.

**Материал ва методлар.** Тажрибалар оқ, зотсиз каламушлар (200–250 гр.) юраги ўнг қоринчасидан ажратиб олинган ҳамда махсус тажриба камерасига жойлаштирилган папилляр мускул препаратларида (диаметри 0,5–0,8 мм, узунлиги 1–3 мм) олиб борилди. Перфузиялаш учун куйидаги таркибдаги Кребс эритмасидан фойдаланилди (мМ): NaCl–118; KCl–4,7;  $\text{CaCl}_2$ –2,5;  $\text{MgSO}_4$ –1,2;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ –1,1; глюкоза–5,5;  $\text{NaHCO}_3$ –25, pH–7,4. Эритмалар 35°C ҳароратда карбоген ( $\text{O}_2$  – 95%,  $\text{CO}_2$  – 5%) билан оксигенланган. Тадқиқотлар изометрик шароитда каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигини қайд қилиш қурилмаси SI-BAM21-LC (World Precision Instruments Inc. (WPI); США) да амалга оширилди. Мускул препарати ЭСЛ–2 стимулятори ва Pt–электродлар ёрдамида 1 Гц частотада, 10 мс давомийликдаги, поғона даражасидан 20% ортувчи ток кучи билан қўзғатилди. Олиб борилган тадқиқотларни OriginPro 9.1 (OriginLab Corporation, США) статистик дастур асосида таҳлил қилинди.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Винканин ва пирозалин индол алкалоидининг алкалоидларининг SERCA2a таъсирини тадқиқ қилишдан иборат.

**Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили.**

Дастлабки тажрибаларда винканин алкалоиди 5 мкМ дан 50 мкМ гача бўлган концентрацияларда каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсири ўрганилганда аниқландики, ушбу алкалоид 50 мкМ концентрацияда максимал таъсир кўрсатиб, мускул қисқариш кучини назоратга нисбатан  $73,9 \pm 3,1\%$  га ошириши кузатилди (назорат 100 % деб олинган). Шунингдек, пирозалин алкалоидининг ҳам каламуш юраги папилляр мускули қисқариш фаоллигига дозага боғлиқ (5–70 мкМ) таъсири текширилганда, мусбат инотроп таъсир кўрсатиб, мускул қисқариш кучини назоратга нисбатан мос равишда  $45,4 \pm 3,7\%$  ошириши аниқланди.

Юқоридаги олиб борилган тажриба натижалари асосида винканин, пирозалин индол алкалоидлари мусбат инотроп таъсир эффекти эҳтимол,  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг СР га йиғилиш жараёнларининг модификацияси билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ушбу тахминга аниқлик киритиш учун ўрганилаётган биологик фаол моддаларнинг SERCA2a га таъсирини текширдик. Бунинг учун дастлаб СР га  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг йиғиб олинишини таъминловчи SERCA2a ингибитори - циклопиазон кислота (ЦПК) иштирокида тажрибалар олиб борилди. ЦПК нинг папилляр мускул қисқариш кучига ярим максимал ингибирловчи концентрацияси  $IC_{50}$ -5,6 мкМ ни ташкил этди.

Навбатдаги тажрибаларда SERCA2a ингибитори ЦПК нинг ярим максимал ингибирловчи концентрацияси ( $IC_{50}$ -5,6 мкМ) мавжуд шароитда винканин (50 мкМ) ва пирозалин (70 мкМ) индол алкалоидлари таъсирида папилляр мускул қисқариш кучининг ўзгариши ўрганилди. Бунда папилляр мускул қисқариш кучи ЦПК ( $IC_{50}$ -5,6 мкМ) мавжуд шароитда ўрганилаётган биологик фаол моддаларнинг таъсирида назоратга нисбатан мос равишда  $21,4 \pm 3,8\%$  ва  $14,7 \pm 4,4\%$  га ошириши аниқланди.

Олиб борилган тақиқот натижаларидан келиб чиқиб шуни айтиш мумкинки, ўрганилаётган индол алкалоидларнинг мусбат инотроп таъсирида SERCA2a нинг иштироки мавжуд эканлигидан далолат беради.

КЕМПФЕРОЛ-7-РАМНОЗИД ВА АФЗЕЛИН  
ФЛАВОНОИДЛАРИНИНГ ЖИГАР МИТОХОНДРИЯЛАРИ  
МЕГАПОРАСИГА ТАЪСИРИ

<sup>1</sup>Йўлдошев Б.Ғ., <sup>1</sup>Эргашев Н.А., <sup>1</sup>Комилов Э.Ж., <sup>2</sup>Д.Р.Сиддиқов, <sup>1</sup>Асраров М.И.

<sup>1</sup>ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти, Тошкент;

<sup>2</sup>ЎзР ФА С.Ю.Юнусов номи Ўсимлик моддалари кимёси институти, Тошкент.

Митохондриялар функционал ҳолатининг физиологик бошқарилиши, асосан митохондриялар ички мембранасида жойлашган ион-транспорт тизимларига, хусусан митохондриялар мегапорасига ҳам бевосита боғлиқдир. Митохондриялар мегапораси куйи конформацион очик ҳолатда ҳужайранинг физиологик ҳолатини бошқаришда иштирок этса, юқори конформацион очик ҳолатда эса патологик ҳолатларни ривожланишида иштирок этади. Митохондриялар мегапораси  $\text{Ca}^{2+}$ -ионларига боғлиқ циклоспорин А (ЦсА)-сезгир пора (mitochondrial permeability transition pore - mPTP) ҳисобланади. Митохондриялар мегапорасини юқори конформацион очик ҳолатга ўтиши мембрана потенциални деполяризациясига олиб келиб, ҳужайра ўлимини ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. Бу жараёнлар ҳужайрада апоптоз ёки некроз типига содир бўлади. Кўриниб турибдики, митохондриялар мегапораси ҳужайра ўлими билан боғлиқ мураккаб жараёнларда иштирок этади. Шунинг учун митохондриялар мегапорасига турли биологик фаол моддаларнинг таъсирини ўрганиш долзарб ҳисобланади. Юқоридагидан келиб чиққан ҳолда митохондриялар мегапораси ҳолатига ўсимликлардан ажратилган флавоноидларнинг таъсирини ўргандик.

Тажрибалар вазни 200-220 г бўлган зотсиз оқ каламушларда олиб борилди. Каламуш жигари митохондриялари дифференциал центрифугалаш усули бўйича ажратилди. Ажратиш муҳити таркиби: 250 мМ сахароза, 10 мМ трис-НСl, 1 мМ ЭДТА, рН 7,4. Митохондрияларда оқсил миқдори биурет усули билан аниқланди. Митохондрияларнинг бўкиши фотометрик усулда 540 нм тўлқин узунлигида ўрганилди. Митохондриялар мегапораси инкубация муҳити таркиби (мМ да): KCl - 125,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  - 1, сукцинат - 5,  $\text{Ca}^{2+}$ -ЭГТА-буфер 20 - мкМ, НЕРЕС - 20, трис-НСl - 20, ротенон - 2 мкМ, олигомицин - 1 мкг/мл, рН 7,2. Бунда митохондриялар мегапораси индуктори сифатида  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг 10 мкМ концентрациясидан фойдаланилди.

Тадқиқотларда кемпферол-7-рамнозид флавоноидининг 50, 100, 150 ва 200 мкМ концентрацияларда митохондриялар  $\text{Ca}^{2+}$ -боғлиқ мегапораси (ЦсА-сезгир мегапора) ҳолатига таъсири ўрганилди. Бунда флавоноиднинг 50 мкМ концентрацияси таъсирида митохондриялар мегапораси ҳолати  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари иштирокида конформацион очик ҳолатга ўтишини назоратга нисбатан 16,8% га, 100 мкМ концентрацияда эса 36,0% га, 150 ва 200 мкМ концентрацияларда эса мос равишда митохондриялар мегапорасини назоратга нисбатан 51,8% ва 59,2% гача ингибирлаши аниқланди. Шунингдек, афзелин флавоноиди ҳам каламуш жигар митохондриялари мегапорасига таъсири ўрганилганда, ушбу флавоноид 50 мкМ концентрацияда назоратга нисбатан 6,8% га, 100 мкМ концентрацияда эса 13,7% га, 150 ва 200 мкМ концентрацияларда эса мос равишда 24,9% ва 31,6% га ингибирлаши аниқланди.

Олинган натижалардан кўриниб турибдики, ҳар икки флавоноид ҳам митохондриялар мембранасини стабиллаштишига олиб келди. Ўрганилган флавоноидлардан кемпферол-7-рамнозид афзелинга нисбатан митохондриялар мегапорасига кучлироқ таъсир этиш хоссасига эга экан.

## F-18 АЛКАЛОИДИНИНГ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -АЛМАШИНУВИ ТИЗИМИГА ТАЪСИР МЕХАНИЗМИНИ БАҲОЛАШ

<sup>1</sup>Рустамов Ш.Ю., <sup>1</sup>Жумаев И.З., <sup>1</sup>Усманов П.Б., <sup>2</sup>Жўрақулов Ш.Н.

<sup>1</sup>Тошкент, 100174, Талабалар шаҳарчаси, 174, ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё  
институту, [rustamov.sh.yu@mail.ru](mailto:rustamov.sh.yu@mail.ru)

<sup>2</sup>Тошкент, 100053, Мирзо Улуғбек 77-А, ЎзР ФА Ўсимликлар моддалари кимёси  
институту

**Кириш.** Юрак-қон томири тизими касалликлари ривожланишининг асосини кўпгина патофизиологик жараёнлар ташкил этади, шулар орасида ҳамда юрак мускул хужайраларининг  $\text{Ca}^{2+}$ - ташувчи тизим функциясининг бузилиши жиддий рол ўйнайди. Юрак мускул диастоласида  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинуви ҳамда саркоплазматик ретикулумнинг  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-аза турли хил  $\text{Ca}^{2+}$ -транспорт тизимлари иштирок этади. Шунинг учун, юрак мускул хужайралари  $\text{Ca}^{2+}$ -транспорт тизимларини фармакологик модуляция қилиш усуллари ишлаб чиқиш бугунги кунда юрак-қон томири касалликларини олдини олиш ва даволашда замонавий стратегиянинг энг муҳим ҳамда долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади. Шуларни инобатга олган ҳолда F-18 алкалоидининг каламуш юраги папилляр мускул хужайралари  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинуви тизимига таъсири ўрганилди.

**Материал ва методлар.** Тажрибалар оқ, зотсиз каламушлар юраги ўнг қоринчасидан ажратиб олинган папилляр мускул препаратларида олиб борилди. Тажриба камерасида жойлашган препаратлар доимий равишда қуйидаги таркибдаги кребс эритмаси билан (мМ):  $\text{NaCl}$ -118;  $\text{KCl}$ -4,7;  $\text{CaCl}_2$ -2,5;  $\text{MgSO}_4$ -1,2;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ -1,1; глюкоза-5,5;  $\text{NaHCO}_3$ -25, pH-7,4 перфузия қилинган. Кребс эритмаси 35°C ҳароратда карбоген ( $\text{O}_2$  - 95%,  $\text{CO}_2$  - 5%) билан оксигенланган. F-18 алкалоидининг миокард қисқариш фаоллигига таъсири изометрик режимда *invitro* шароитда механография услубида мускул қисқариш кучини қайд қилувчи қурилмада SI - BAM21 - LC (WorldPrecisionInstrumentsInc. (WPI); США) олиб борилди. Ушбу приборда механик сигнал SI - пьезоэлектрик датчик KG20 SI - BAM21 – LCB орқали қурилмадан фойдаланилган ҳолда олинди. Кучайтиргич орқали узатилган сигнал iWorx LabScribe2 махсус дастури ёрдамида рақамли форматда ПК га узатилиб қайд қилиб борилди ҳамда математик ва статистик таҳлил қилинди. Мускул препарати ЭСЛ-2 стимулятори ва Pt-электродлар ёрдамида 0,1-3 Гц частотада, 10 мс давомийликдаги, поғона даражасидан 20% ортувчи ток кучи билан қўзғатилди. F-18 алкалоидининг мусбат инотроп таъсирида кардиомиоцит сарколеммасида жойлашган  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинув тизимининг ўрнини баҳолаш учун унинг блокатори –  $\text{NiCl}_2$  (10 мМ) дан фойдаланилди. Олиб борилган тадқиқот натижалари OriginPro 7.5 (OriginLab Corporation, США) статистик дастур асосида таҳлил қилинди.

**Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили.** Олдинги тажрибаларимизда F-18 алкалоиди папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсири текширилганда 5 мкМ дан 45 мкМ гача мусбат инотроп таъсир кўрсатиб, мускул қисқариш кучини назоратга нисбатан мос равишда  $65.6 \pm 4.4\%$  га ошириши аниқланган.

F-18 алкалоидининг 45 мкМ концентрацияси таъсирида алкалоидларнинг папилляр мускул қисқариш фаоллигига мусбат инотроп таъсири  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинув тизими блокатори  $\text{NiCl}_2$  (10 мМ) мавжуд шароитда текширилди. Бунда,  $\text{NiCl}_2$  мавжуд шароитда F-18 алкалоидининг 45 мкМ концентрациясининг таъсири назоратдагига нисбатан камайиши ва папилляр мускул қисқариш фаоллигини назорат ҳолатидагига нисбатан  $41,6 \pm 3,3\%$  га камайиши кузатилди.

Олиб борилган тажрибалардан келиб чиқиб, F-18 алкалоидининг мусбат инотроп таъсирида  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинувнинг иштироки мавжуд эканлигини тахмин қилиш мумкин.

## THE STUDY OF INHIBITION EFFECT OF *RHODIOLA HETERODONTA* EXTRACT ON LIPID PEROXIDATION *IN VIVO* CONDITION

Abdullaev A.A., Gayibov U.G., Gayibova S.N.

Tashkent 100125, Mirzo Ulugbek St. 83, Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences  
of the Republic of Uzbekistan

e-mail: [a.abdullaev.scientist@gmail.com](mailto:a.abdullaev.scientist@gmail.com)

**Abstract.** According to modern concepts, oxidative stress plays an important role in the mechanisms of the occurrence of pathologies of various non-infectious etiologies and their complications. To maintain physiological conditions in the cell, oxidative processes must be under the strict control of specialized cell systems, such as endogenous and exogenous antioxidant systems. Disorder of the functions of these systems leads to the emergence of a particular pathology. The use of antioxidants contributes to the restoration of functions with a pronounced therapeutic and preventive effect. The data on the wide biological effect of *Rhodiola heterodonta* (immunomodulatory, antioxidant, antitumor, anti-inflammatory, hypoglycemic, hepatoprotective, cardioprotective) that have appeared over several years make it promising to study the mechanism of its influence in various pathologies, in particular, in diabetes mellitus.

**Aim.** The aim of this work was to study the potential antioxidant and lipid peroxidation inhibition effect of *rhodiola heterodonta* extract in different tissues in alloxan-induced diabetic rats.

**Materials and methods.** The material for the experiment were male outbred rats weighing 180-200 g, in which experimental diabetes mellitus was modeled using the classic diabetogen – alloxan according to (Elbekyan K. S., Khodzhiyan A. B., Bidzhiyeva F. A., Gevandova M. G., Markarova E. V., Diskaeva E. I.) method. At the beginning of the experiment, rats were fed for 14 days with *rhodiola heterodonta* extract. On the 15<sup>th</sup> day, an injection of alloxan was administered at a dose of 120 mg/kg and waited 14 days to induce alloxan diabetes. On the 28<sup>th</sup> day after modeling, the rat was decapitated, the organs were isolated, and the level of malondialdehyde (MDA) was measured separately according to (Heath and Packer) method, in the homogenate of each organ spectrophotometrically at a wavelength of 532 nm. The concentration of MDA in the homogenate was calculated using the molar extinction formula –  $C_{MDA} = (\Delta D / 0.156) \times 16$  according to (M. Uchiyama, M. Mihara.).

**Results.** In a prophylactic experiment, rats were orally administered an extract of *rhodiola heterodonta* at a dose of 75 mg/kg for 14 days, oxidative stress developed on the 28th day after the administration of alloxan. The rats were decapetized on day 29 and a significant decrease in MDA values in organ homogenates was observed. The following numbers are given for comparison. Quantitive indicators of the MDA level of intact rat.  $10.94 \pm 0.42$  (brain),  $11.65 \pm 0.15$  (heart),  $12.06 \pm 0.31$  (lungs),  $11.65 \pm 0.15$  (liver),  $9.19 \pm 0.36$  (kidneys),  $8.85 \pm 0.41$  (pancreas),  $12.71 \pm 0.36$  (small intestine),  $8.44 \pm 0.15$  (testes).

To compare with intact rats, in diabetic rats, MDA levels increased to 40% in the brain, 35% heart, 34% lungs, 35% liver, 54% kidneys, 49% pancreas, 36% small intestine, 52% in testes.

Percent comparison of decreasing MDA levels in rats that received *rhodiola heterodonta* extract for prophylaxis against lipid peroxidation with diabetic rats 26% in the brain, 7% heart, 16% lungs, 20% liver, 18% kidney, 11% pancreas, 14% small intestine, 15% in testes.

The most significant decrease in the amount of MDA was observed in the homogenate of the brain and liver of rats that received *rhodiola heterodonta* for the prevention against lipid peroxidation.



**Conclusion.** Our results confirmed that prophylaxis with *rhodiola heterodonta* extract against lipid peroxidation, showed high antioxidant activity *in vivo* and can be recommended for use in various pathologies that cause oxidative stress.

## ВЛИЯНИЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ D-38 И K-39 НА АЧТВ И ДРУГИЕ ТЕСТЫ ГЕМОСТАЗА

<sup>1</sup>Насиров К.Э., <sup>1</sup>Ортиков М.М., <sup>1</sup>Раимова Г.М., <sup>1</sup>Мусаева М.К., <sup>2</sup>Шомуротов Ш.А.,  
<sup>2</sup>Абдурахмонов Ж.А.

<sup>1</sup>Институт биофизики и биохимии при НУУз

<sup>2</sup>Институт биоорганической химии имени А.С. Садыков АНРУз

В данной работе приводятся результаты изучения влияния некоторых сульфатированных полисахаридов на свёртывание крови в норме и у больных с побочными болезнями сердца.

В исследованиях были использованы две модификации сульфатированных полисахаридов D-38 и K-39 с различными молекулярными массами 5 и 4 кДа, соответственно, отличающиеся замещением сульфатных групп в структуре. При оценке изменения коагуляционной и агрегационной активностей тромбоцитов использована богатая тромбоцитами плазма, полученная из крови доноров человека. Коагуляционные исследования проводили на приборе CYANCoag (Belgiya) [2]. Агрегация тромбоцитов регистрировалась по методу Борна на агрегометре Биола АЛАТ-2 220LA (Россия) [3]. Действие сульфатированных полисахаридов D-38 и K-39 было изучено на коагуляционный и тромбоцитарный гемостаз. В экспериментах было показано, что сульфатированные полисахариды D-38 и K-39 не влияют на тромбиновое время (ТВ), однако в тестах активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПТВ) свертывания крови, в различной степени в зависимости от дозы, удлиняют время свертывания.

В предварительных исследованиях, проведенных на плазме крови крыс (*in vitro*), было выявлено, что исследуемые полисахариды в разной степени удлиняют ТВ. В контроле 1 (ЕД) тромбина в присутствии фибриногена на плазму крови крыс вызывала свертывание плазмы в течение 17 секунд. Полисахариды D-38 и K-39 удлиняли ТВ до 24 и 22 секунд, соответственно. Увеличение дозы этих полисахаридов незначительно удлиняло ТВ.

При исследовании действия низкомолекулярного гепарина (активатора антитромбина) в присутствии полисахаридов D-38 и K-39, ТВ почти не изменяется. Это свидетельствует о том, что данные соединения не усиливают активацию антитромбина III и инактивацию тромбина, соответственно не влияют на превращение фибриногена в фибрин. Возможно, действуют на начальной стадии гемостаза, на превращение протромбина в тромбин или на образование тромбина. Так как ТВ не отражается ни на содержании тромбина, ни на его образовании, данный показатель свидетельствует о скорости перехода растворенного в плазме белка фибриногена в нерастворимый фибрин, который станет основой сгустка. Но все это произойдет под влиянием тромбина. И если он своевременно не образуется, затормозится образование сгустка и, соответственно, удлинится ТВ.

В другом тесте с помощью метода Клауса исследовали влияние полисахаридов D-38 и K-39 на концентрацию фибриногена. При условиях высокой активности тромбина и низких концентраций фибриногена на фоне полисахаридов D-38 и K-39, а также гепарина, наблюдалось значительное увеличение концентрации фибриногена относительно контроля. Увеличение концентрации фибриногена на фоне полисахаридов D-38 и K-39 в этом тесте не вполне ясно.

Для уточнения механизма действия полисахаридов D-38 и K-39 на процесс свертывания крови было исследовано их влияние на ПТВ и АЧТВ. В этих экспериментах обнаружено, что полисахариды D-38 и K-39 дозозависимо удлиняют время тромбообразования (на 50-140 сек) относительно контроля. При этом более ингибирующим эффектом обладает полисахарид K-39, который в концентрациях 5-50 мкг/мл приводит к ослаблению образования фибринового сгустка, что может свидетельствовать об ингибировании активности одного из факторов XII, XI, IX, VIII.

Известно, что АЧТВ чувствительно к дефициту плазменных факторов, участвующих во внутреннем механизме свертывания (факторы XII, XI, IX, VIII), и не зависит от дефицита тромбоцитов или их функциональной недостаточности (в связи с добавлением кефалина). Удлинение времени АЧТВ может быть обусловлено дефицитом факторов внутреннего пути свертывания, а также присутствием ингибиторов свертывания как специфических, так и неспецифических.

Исходя из полученных результатов, можно предположить, что полисахариды D-38 и K-39 влияют на один из факторов XII, XI, IX, VIII внутреннего пути свертывания крови. При исследовании влияния полисахаридов D-38 и K-39 на ПВ обнаружено, что эти соединения незначительно удлиняли его подобно гепарину. Удлинение ПВ наблюдается при недостаточности факторов внешнего механизма образования протромбиназы, ее действия на протромбин и последующее образование фибрина. Этот показатель дает возможность сравнивать результаты исследований коагуляции и активности к антикоагулянту различных соединений.

По удлинению ПВ на фоне полисахаридов D-38 и K-39 можно судить об ингибировании факторов активации внешнего механизма свертывания, то есть ингибирование активности V, II и VII факторов, образование протромбиназы, ее действия на протромбин и последующее образование фибрина. Удлинение АЧТВ и ПВ на фоне нормального ТВ отражает дефицит II, V, X факторов. Уровень АЧТВ не зависит от количества тромбоцитов.

Сопоставление полученных результатов АЧТВ, ПВ и ТВ показывает, что полисахариды D-38 и K-39 действуют как на внутренний, так и на внешний пути свертывания крови. Это позволяет предположить, что данные соединения действуют на функционирование протромбиназного комплекса (протромбиназы), который является общим для обоих путей свертывания крови. При активации протромбиназы участвуют X и V факторы, ионы кальция, анионный тромбоцитарный фосфолипид.

Таким образом, полученные результаты показывают, что полисахариды D-38 и K-39 оказывают заметное влияние на систему гемостаза, удлиняя время свертываемости плазмы в тестах АЧТВ, ПВ. Данные результаты свидетельствуют о том, что полисахариды D-38 и K-39, обладая антикоагулянтным действием, оказывают влияние на функционирование протромбиназного комплекса.

#### Литература

- [1] Дрозд Н.Н. Антикоагулянтная активность ионных комплексов полисахаридов, содержащих хитозан, сукцинилхитозан и сульфатированный галактоманнан // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2008.- №5. - С.52-56.
- [2] Born G.V. The aggregation of blood platelet / Cross V.J // J. Physiol. – 1963. – V.16. – P. 178–195.
- [3] Лабораторная диагностика гемостазиопатий (коагулопатий). Методические рекомендации // Киев, 1987. – С.29.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ  
КОНЬЮГИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ГАЛАКТОРУБИЦИН  
ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ *IN VIVO*

Якубова Р.А., Тагайалиева Н.А., Рахмонова Г.Г., Баратов К.Р., Выпова Н.Л.,  
Абдугафурова Д.Г., Мухитдинов Б.И., Амонова Д., Тураев А.С.

Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125, ул.Мирзо Улугбека 83, Институт  
биоорганической химии АН РУз, [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net))

Как причина человеческой смерти в мире, онкологическая патология занимает второе место, уступая лишь сердечнососудистым заболеваниям. Наряду с хирургическим и лучевым методами лечения, химиотерапия остается одним из основных способов воздействия на опухолевый процесс. Однако, отсутствие строгой избирательности действия по отношению к опухолевым клеткам у противоопухолевых препаратов вызывает развитие целого комплекса нарушений в организме, что требует дальнейшего поиска в повышении эффективности и/или снижении токсичности проводимого лечения. В этом связи в Институте биоорганической химии АН РУз получен конъюгированный препарат Галакторубицин (ГР), состоящий из цитостатика доксорубицина (DOX), 8,5% по массе, и полисахаридного носителя, что позволило повысить эффективность DOX в исследованиях *in vivo* на мышах с привитыми опухолями и одновременно снизить его высокую токсичность [1].

**Целью** работы является оценка генотоксического влияния ГР на здоровые клетки костного мозга мышей как побочного действия цитостатика в сравнении со стандартным препаратом доксорубицин.

**Материалы и методы.** Исследование генотоксического действия препарата ГР проводили методом учета хромосомных aberrации в клетках костного мозга (ККМ) здоровых мышей *in vivo*. Препараты вводили мышам внутривентриально в 1ый и 2ой день эксперимента: DOX – по 2,5 мг/кг (суммарная доза - 5 мг/кг), ГР – по 29,4 мг/кг (суммарная доза – 58,8 мг/кг, из них доза доксорубицина – 5 мг/кг). На 3 день проводили забой и подготовку препаратов костного мозга стандартным методом. Дозу и способ введения подбирали с учетом 100% выживаемости животных и сохранения достаточного для анализа уровня деления ККМ с подсчетом одиночных и парных фрагментов, хроматидных и хромосомных обменов, клеток со множественными (до 5 на одну метафазу) повреждениями, клеток с тотальной фрагментацией хромосом. Статистическую обработку проводили путем анализа четырехпольных таблиц при  $p < 0,05$  с расчетом отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ) и определением критерия значимости  $\chi^2$ .

**Результаты исследований и обсуждение.** В ККМ мышей контрольной группы среди 688 исследованных метафазных пластинок выявлено 6 клеток с нарушениями, т.е. фоновый уровень клеток с aberrациями составил 0,87%. При этом все эти клетки (100%) содержали только по одному повреждению хромосомного материала. При действии DOX установлено значимое увеличение количества клеток с aberrациями хромосом до 9,03% (75/ 831), при этом шанс обнаружить клетку с нарушениями увеличивается более чем в 10 раз относительно фонового уровня (ОШ=11,276, 95%ДИ: 4,878-26,068,  $p < 0,0001$ ). Наряду с увеличением доли клеток с одиночными повреждениями – до 7,1% (ОШ=8.687, 95%ДИ: 3.727-20.247,  $p < 0,001$ ), отмечается появление клеток со множественными нарушениями, препятствующими завершению репаративных процессов в ядре, – до 2% всех

исследованных клеток ( $\chi^2=11,604$ ,  $p<0,001$ ), и они составляют 21,3% от всех клеток с абберациями. При действии ГР также сохраняется значимое увеличение более чем в 4 раза хромосомных нарушений (27/742, ОШ=4,292, 95%ДИ: 1.761-10.461,  $p<0,0001$ ). Рост числа клеток в повреждениями происходит как за счет значимого увеличения в 3,5 раза клеток с одиночными перестройками – до 2,96% (ОШ= 3,473, 95% ДИ: 1,400-8,618,  $p<0,005$ ), так и за счет появления клеток со множественными – до 0,67%, при этом данный показатель не достигает значимых различий по сравнению с контролем. Как и в случае с DOX, доля клеток со множественными повреждениями при действии ГР составляют примерно пятую часть всех клеток с хромосомными аномалиями (18,5%). При сравнительном анализе действия двух препаратов DOX и ГР обнаруживается статистически значимый протективный эффект полисахаридов конъюгированного препарата на генетический аппарат здоровых ККМ: при одинаковой эквивалентной дозе введения доксорубицина 5 мг/кг риск возникновения повреждений уменьшается более чем в 2,5 раза при применении ГР (ОШ=0,381; 95%ДИ: 0,242-0,598,  $\chi^2=18,755$ ,  $p<0,0001$ ), в результате доля клеток с генетическими нарушениями снизилась с 9,03% до 3,64%. Статистически значимо уменьшаются клетки как с одиночными – ОШ=0,400; 95%ДИ: 0,242-0,659,  $\chi^2=13,722$ ,  $p<0,001$ , так и со множественными повреждениями – ОШ=0,376; 95%ДИ: 0,126-0,948,  $\chi^2=4,661$ ,  $p=0,031$ .

Таблица

Генотоксическое действие препаратов DOX и ГР в тесте на индукцию аббераций хромосом в ККМ мышей *in vivo*

Препараты, кратность и дозы введения	Контроль	Доксорубин (2-х-кратно по 2,5 мг/кг)	Галакторубин (2-х-кратно по 29,4 мг/кг)
Общее количество анализируемых клеток	688	831	742
Всего клеток с повреждениями, %	6 / 688 (0,87%)	75 / 831 (9,03%) ОШ=11,276 95%ДИ:4,878-26,068 $\chi^2=49,563$ , $p<0,0001$	27 / 742 (3,64%) ОШ=4,292 95%ДИ: 1,761-10,461 $\chi^2=12,121$ , $p<0,0001$
ОШ между препаратами		ОШ=0,381; 95%ДИ: 0,242-0,598, $\chi^2=18,755$ , $p<0,0001$	
клетки с одиночными повреждениями, %	6/688 (0,87%)	59/831 (7,10%) ОШ=8,687 95%ДИ: 3,727-20,247 $\chi^2= 35,640$ , $p<0,001$	22 / 742 (2,96%) ОШ= 3,473 95% ДИ: 1,400-8,618 $\chi^2= 8,145$ , $p<0,005$
доля от всех клеток с повреждениями, %	6/6 (100%)	59 / 75 (78,7%)	22 / 27 (81,5%)
ОШ между препаратами		ОШ=0,400; 95%ДИ: 0,242-0,659, $\chi^2=13,722$ , $p<0,001$	
клетки со множественными повреждениями, %	0	16 / 831 (1,93%) $\chi^2=11,604$ , $p<0,001$	5 / 742 (0,67%) $\chi^2=2,914$ , $p>0,05$
доля от всех клеток с повреждениями, %	0	16 / 75 (21,3%)	5 / 27 (18,5%)
ОШ между препаратами		ОШ=0,376; 95%ДИ: 0,126-0,948, $\chi^2=4,661$ , $p=0,031$	

Таким образом, в работе доказана значимо меньшее генотоксическое действие галакторубина на здоровые клетки костного мозга мышей *in vivo* в сравнении с доксорубином (ОШ=0,381; 95%ДИ: 0,242-0,598,  $\chi^2=18,755$ ,  $p<0,0001$ ) при введении в эквивалентных цикловых дозах 5 мг/кг (двукратно по 2,5 мг/кг).

#### Литература

[1] Мухитдинов Б.И. Макромолекулярные системы с направленным противоопухолевым действием на основе полисахаридов и их биологическая активность: автореф. дис. ... докт. хим. наук: 02.00.10. – Ташкент, 2023. – 69 с.



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ХРОМОСОМНЫХ  
НАРУШЕНИЙ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ *IN VIVO*  
ПРИ ДЕЙСТВИИ ПРЕПАРАТОВ ДОКСОРУБИЦИН И  
ГАЛАКТОРУБИЦИН

Тагайалиева Н.А., Якубова Р.А., Рахмонова Г.Г., Баратов К.Р., Выпова Н.Л.,  
Абдугафурова Д.Г., Мухитдинов Б.И., Амонова Д., Тураев А.С.

Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125, ул.Мирзо Улугбека 83, Институт  
биоорганической химии АН РУз, [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net))

Согласно Международному агентству по изучению рака, рак - одна из ведущих причин смерти в мире, которая в 2020 г. унесла жизни почти 10 млн человек. В Узбекистане оценочно на 100 тыс. населения приходится 108,1 случай раковых заболеваний со смертностью от рака 72,4 человека на 100 тыс. населения, что составляет 67% больных (<https://gco.iarc.fr/today>). Одной из актуальных проблем современной медицины и фармакологии является поиск специфического, таргетного метода лечения рака, что позволит повысить эффективность терапии и снизить токсичность онкопрепаратов. На основе этого в Институте Биоорганической химии АН РУз разработан противоопухолевый препарат для таргетной терапии Галакторубицин (ГР), представляющий собой макромолекулярную систему на основе Доксорубицина (DOX), действующее вещество, и полигалактуронанов, носителя. Массовая доля DOX в конъюгированном препарате составляет 8,5%. Проведенные ранее исследования показали высокую противоопухолевую активность ГР в проведенных *in vivo* исследованиях по сравнению с самим DOX наряду с повышением выживаемости животных, что указывает на снижение токсичности препарата.

**Целью** работы является сравнительный анализ структуры повреждений в геноме клеток костного мозга мышей *in vivo* под действием стандартного препарата DOX и его полигалактуронан-производного.

**Материалы и методы.** Исследование структуры повреждений в геноме проводили методом учета хромосомных aberrации в клетках костного мозга (ККМ) здоровых мышей *in vivo*. Препараты вводили мышам внутривентриально в 1ый и 2ой день эксперимента: DOX – по 2,5 мг/кг (суммарная доза - 5 мг/кг), ГР – по 29,4 мг/кг (суммарная доза – 58,8 мг/кг). В контроле – физ. раствор. На 3 день проводили забой и подготовку препаратов костного мозга стандартным методом. Дозу и способ введения подбирали с учетом 100% выживаемости животных и сохранения достаточного для анализа уровня деления ККМ с подсчетом одиночных и парных фрагментов, хроматидных и хромосомных обменов, клеток со множественными (до 5 на одну метафазу) повреждениями, клеток с тотальной фрагментацией хромосом. Статистическую обработку проводили путем анализа четырехпольных таблиц при  $p < 0,05$  с расчетом относительного риска (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ).

**Результаты исследований и обсуждение.** Генотоксическое действие обоих препаратов привело к увеличению числа выявленных aberrаций с 9 на 1000 в контроле до 114 на 1000 при действии DOX и только до 39 на 1000 – при ГР, т.е. риск возникновения хромосомных повреждений уменьшается в 3раза при действии ГР по сравнению с DOX ( $ОР=2,925$ ; 95%ДИ:1,953-4,381;  $p < 0,0001$ ). Но если сравнительный анализ количественных характеристик генотоксического действия двух сравниваемых препаратов показал значимые различия, то анализ структуры повреждений выявил идентичность проявленных внутриядерных нарушений под действием двух форм DOX - связанного и свободного. Так,

в контроле все выявленные нарушения -100% (6/688) были представлены разрывами. Введение мышам DOX и ГР приводит к появлению в структуре повреждений обменов. Эти хромосомные нарушения составляют уже 10 часть выявленных аберраций – до 11,6% и 10,3%, соответственно. Обнаружены и изменения в структуре разрывов. В контроле половина из них представлена микрофрагментами – 50% (3/6). При действии обоих препаратов происходит значимое уменьшение доли микрофрагментов соответственно до 11,5 и 13,8% за счет роста остальных аномалий: одиночные фрагменты составили 43,1 и 44,8%, парные – 33,6 и 31,0%, соответственно.

Таблица

Сравнительный анализ выявленных хромосомных нарушений при действии препаратов DOX и ГР в клетках костного мозга мышей *in vivo*

Препараты	Контроль	DOX	ГР
Кратность и дозы введения	Физ р-р	2 раза по 2.5 мг/кг	2 раза по 29,4 мг/кг
Общее количество аберраций (на 1000 клеток)	6 на 688 (9 на 1000)	95 на 831 (114 на 1000)	29 на 742 (39 на 1000)
Структура аберраций:			
Разрывы ( %)	6/6 (100%)	84/95 (88,4%)	26/29 (89,7%)
микрофрагменты ( %)	3/6 (50%)	11/95 (11,5%) p* < 0,01	4/29 (13,8%) p* < 0,05
одиночные фрагменты ( %)	2/6 (33,3%)	41/95 (43,1%)	13/29 (44,8%)
парные фрагменты ( %)	1/6 (16,7%)	32/95 (33,6%)	9/29 (31,0%)
Обменов ( %)	0%	11/95 (11,6%)	3/29 (10,3%)

Примечание: \* p – уровень значимости различий с контролем

Основываясь на полученных данных по однородному спектру хромосомных нарушений при действии DOX и ГР, можно предположить о полном сохранении механизма генотоксического действия DOX в составе конъюгированного препарата, а именно, процесс конъюгации двух компонентов не препятствует взаимодействию цитостатика с ДНК ядер - интеркаляции молекул DOX между цепями ДНК, что подавляет синтез нуклеиновых кислот. А значит, DOX из связанного состояния переходит в свободное при попадании внутрь ядер. Другой вопрос: до здоровых клеток костного мозга достигло значительно меньшее количество DOX, что выразилось в статистически значимом уменьшении уровня поврежденных клеток при действии ГР по сравнению со стандартным DOX. А при равной и большей противоопухолевой эффективности (уменьшение объема опухоли до 65% при действии стандартного DOX и до 87% при ГР [2]) это свидетельствует о таргетном действии ГР по отношению к малигнизированным клеткам, при этом здоровые клетки организма, наиболее чувствительные к повреждающему действию цитостатиков, оказываются менее подверженными генотоксическому воздействию DOX, что в свою очередь должно привести к уменьшению проявлений побочных токсических воздействий препарата на организм (со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, анемия; со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиомиопатия, сердечная недостаточность, аритмии; со стороны пищеварительной системы: стоматит, эзофагит, боли в животе; тошнота, рвота, диарея; со стороны репродуктивной системы: азооспермия, аменорея и др.).

Таким образом, сравнительный анализ структуры хромосомных повреждений в клетках костного мозга мышей *in vivo* выявил идентичность проявленных внутриядерных нарушений под действием DOX стандартного и полигалактуронан-производного DOX.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ КОМПОЗИЦИИ «СОЯФЛАН»

<sup>1</sup>Ибрагимов Ф.А., <sup>1</sup>Береснева Ю.В., <sup>1</sup>Ощепкова Ю.И., <sup>1</sup>Салихов Ш.И., <sup>2</sup>Петрова Т.А.

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии имени академика А.С.Садыкова АН РУз,  
Узбекистан, 100125, Ташкент, улица Мирзо-Улугбека, 83, e-mail: [afazil55@rambler.ru](mailto:afazil55@rambler.ru)

<sup>2</sup>Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, Узбекистан, 100060, Ташкент,  
улица Яхёё Гулямова, 74

Накопленная база экспериментальных и клинических данных свидетельствует о наличии широкого спектра биологических эффектов фитоэстрогенов в организме человека. Фитоэстрогены давно применяются в качестве альтернативы заместительной гормональной терапии при климактерическом синдроме. Кроме того, они могут быть полезны для профилактики и лечения симптомов менопаузы, старения кожи, остеопороза, рака, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, иммунных и метаболических заболеваний [1].

Лечебные свойства сои известны в течение длительного времени. Соевые белки легко усваиваются (86—98%), обладают лечебными свойствами при диатезах и аллергии [2]. Уникальность соевых фитоэстрогенов в том, что они помогают восстанавливать гормональное равновесие в организме. Среди основных фитоэстрогенов, содержащихся в соевых бобах *Glycine max*, необходимо выделить генистеин, даидзеин, глицитеин, формонетин и биоханин А, относящиеся к изофлавонам [3].

Одним из важных факторов, способных модифицировать течение иммунных реакций, являются лекарственные средства-иммуномодуляторы, точками приложения которых в организме являются органы, ткани и клетки иммунной системы [4].

В Институте биоорганической химии АН РУз получена стандартизированная сумма белков с молекулярной массой 12,5-79,0 кДа, богатой изофлавонами, названная Сояфлан.

Целью данной работы является изучение иммуномодулирующих свойств композиции, полученной из соевой муки.

Для изучения возможности применения композиции Сояфлан в качестве иммуномодулятора проведены исследования по изучению иммуномодулирующих свойств в сравнении с Тактивинном.

Тактивин является полипептидным препаратом, имеющим иммуностимулирующие свойства. Препарат нормализует системы защитных функций организма. Данный препарат получают из тимуса крупного рогатого скота.

Влияние исследуемой композиции Сояфлан и препарата Тактивин на первичный иммунный ответ оценивали по числу антителообразующих клеток (АОК) в селезенке мышей после антигенной нагрузки эритроцитами барана (ЭБ) внутрибрюшинно в дозе  $2 \times 10^7$ /мышь, через сутки им внутривенно ввели Сояфлан в дозе 75 мг/кг и подкожно Тактивин в дозе 10 мкг/кг.

Результаты исследований по изучению композиции Сояфлан и препарата Тактивин на иммунный ответ к ЭБ представлены в таблице 1. В селезенке мышей контрольной группы в среднем формируется АОК  $4340,0 \pm 540,4$ /селезенку. В группах мышей, получавших исследуемую композицию Сояфлан и препарат Тактивин, число АОК на селезенку достоверно повышается в 2,1 и 1,25 раза, соответственно.

При расчете АОК на 1 млн. клеток селезенки установлено, что данный показатель в контрольной группе равен  $26,7 \pm 2,8$  АОК, а в группах, получавших композицию Сояфлан и

препарат сравнения Тактивин, их число достоверно возрастает в 1,71 и 1,27 раза, составляя  $45,6 \pm 4,7106$  /селезенку и  $33,91 \pm 2,6106$  /селезенку, соответственно.

Общее число ядросодержащих клеток (ЯСКС) в контрольной группе равно  $162,1 \pm 7,4 \times 10^6$  (табл.1). Под воздействием белковой композиции Сояфлан и препарата Тактивин число ЯСКС достоверно повышается в 1,23 и 1,20 раза, составляя  $199,7 \pm 9,3 \times 10^6$  и  $194 \pm 9,0 \times 10^6$ , соответственно.

Таблица 1

Влияние композиции Сояфлан на иммунный ответ к эритроцитам барана у мышей ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Группа	Доза, мг/кг	Количество ЯСКС $\times 10^6$	ИС	Количество АОК на			
				селезенку	ИС*	$10^6$ клеток селезенки	ИС
контроль	-	$162,1 \pm 7,4$	-	$4340,0 \pm 540,9$	-	$26,7 \pm 2,8$	-
Сояфлан	75,0	$199,7 \pm 9,3^{**}$	$+1,23^{***}$	$9120,0 \pm 1132,0^{**}$	+2,10	$45,6 \pm 4,7^{**}$	$+1,71^{***}$
Тактивин	0,01	$194 \pm 9,0^{**}$	+ 1,20	$5425,0 \pm 480,0^{**}$	+1,25	$33,91 \pm 2,6^{**}$	+1,27

\*ИС - индекс соотношения к контролю;

\*\* $p < 0,05$  по отношению к контролю;

\*\*\*  $p < 0,05$  по отношению к препарату сравнения.

Таким образом, полученный результат показал, что композиция Сояфлан, так же, как и Тактивин, восстанавливает показатели гуморального иммунного ответа.

Далее был изучен эффект композиции Сояфлан и Тактивина на общее количество клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических (лимфатические узлы) органах иммунитета. В контрольной группе в тимусе регистрируется  $42,5 \pm 4,0 \times 10^6$  клеток. При введении композиции Сояфлан и Тактивина общее число тимоцитов повышается в 1,48 и 1,82 раза, составляя  $63,3 \pm 4,8 \times 10^6$  и  $77,4 \pm 5,9 \times 10^6$  клеток, соответственно.

В контрольной группе число клеток в костном мозге в эксперименте равно  $10,2 \pm 0,4 \times 10^6$ . В группах, получавших Сояфлан и Тактивин, число клеток в костном мозге достоверно повышается в 1,24 и 1,2 раза, составив  $12,6 \pm 0,5 \times 10^6$  и  $12,2 \pm 0,6 \times 10^6$ , соответственно. Число клеток в лимфатических узлах мышей контрольной группы равно  $20,4 \pm 1,1 \times 10^6$ . В группах, получавших Сояфлан и Тактивин, число клеток в лимфатических узлах повышается в 1,31 и 1,26 раза, составляя  $26,8 \pm 0,3 \times 10^6$  и  $25,7 \pm 1,1 \times 10^6$ , соответственно.

Полученные результаты показывают стимулирующее действие на центральный орган иммунитета - костный мозг и лимфатические узлы, сравнимое с действием Тактивина.

Определено, что композиция обладает способностью влиять на иммунологические показатели у нормальных мышей, повышает число АОК, число клеток костного мозга и лимфатических узлов, а также число лейкоцитов периферической крови мышей. Полученные данные могут помочь в создании препаратов, перспективных к применению в профилактике и лечении заболеваний, осложненных иммунными и метаболическими нарушениями.

#### Литература

- [1] Е. И. Решетник, Н. А. Фролова, Т. В. Бабий, *XXI век: итоги прошлого и проблемы настоящего плюс*, **11**(2) 88-91 (2022).
- [2] О.В. Филиппова, *Эффективная фармакотерапия*, **16**(22), 30–36 (2020).
- [3] T. Izumi, M.K. Piskula, S. Osawa et al., *J Nutr.*, **130**(7), 1695-1699 (2000).
- [4] С.В. Оковитый, *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, **2**(2), 2-34 (2003).

## THE EFFECT OF CERTAIN GOSSYPOL DERIVATIVES ON BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD SERUM IN THE TOXIC HEPATITIS MODEL WITH PARACETAMOL

Makhmudov L.U., Yakubova N.Kh., Usmanov Sh.T., Yakubova R.A., Vipova N.L.,  
Rakhmanova G.G., Rezhepov K.Zh., Gafurov M.B., Tagayalieva N.A.

*A. S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of  
Uzbekistan, 83 Mirzo Ulugbek St., 100125, Tashkent, (tnigora@mail.ru)*

**Introduction.** Gossypol is a natural polyphenolic compound, its derivatives have antiviral, antiproliferative, antioxidant, hepatoprotective, and interferon-inducing biological activities. The high toxicity of gossypol limits its widespread use. Most gossypol derivatives (imino-, azo-) are less toxic and exhibit high biological activity. It is known that alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) enzymes and total bilirubin are studied to evaluate liver function. Changes of these indicators in blood serum are associated with liver diseases. An increase in ALT relative to AST is a stronger marker of liver disease. In conditions of viral hepatitis and liver poisoning, the amount of both enzymes is doubled.

**Purpose:** Among some new symmetrical diazoimino derivatives of gossypol, it is to identify promising ones.

**Research material and methods.** Derivatives of gossypol have hepatotoxic properties through the model of paracetamol, causing deeper damage to liver function. Researches were carried out in white rats of two different sexes with a body weight of 180-200 g. In case of acute toxic hepatitis in the liver, paracetamol drug was injected into the stomach of rats at a dose of 1500 mg/kg for two days using a special probe. In the experiments, the selected drugs were administered in the following doses for 14 days after hepatitis was induced. Experimental animals are divided into 8 groups: 1) intact group; 2) positive control, 3) 55 mg/kg dose of phosphogliv pharmacopoeia drug (Russia); 4) C-4 (comparative drug, developed by the Institute of Bioorganic Chemistry), 10 mg/kg; Diazoimino derivatives of 4 gossypols: 5) YaN-1, 150 mg/kg; 6) XAN-2, 150 mg/kg; 7) XAN-4, 150 mg/kg; 8) XAN-5, 150 mg/kg; administered orally with a special probe in prescribed doses, and on 7-14 days, the quantitative indicators of blood serum glucose, total protein, ALT, AST, urea, alkaline phosphatase were determined on a Rayto (China) biochemical analyzer using Cupress Diagnostics (Belgium) test kits.

**Results.** The obtained results showed that in the model of acute toxic hepatitis, biochemical parameters in blood serum (control group) differed from healthy animals (intact group) ( $r < 0.05$ ). Comparable phosphoglyve (55 mg/kg) and S-4 (10 mg/kg) drugs in rats with hepatitis after 7-14 days showed a return to normal biochemical parameters compared to the control group. On the 7th and 14th days of treatment, the amount of ALT increased by 2.5 and 2.4 times in doses of YaN-1 and XAN-2 drugs of 150 mg/kg, respectively, by 2.0 and 2.4 times in phosphogliv drug; the comparative drug S-4 showed a decrease of 2.07 and 2.4 times close to the intact group. The ALT index in XAN-4 drug was studied on the 7th and 14th days and was 1.5 and 1.2 times, respectively, compared to the control; The drug XAN-5 decreased by 1.16 and 1.27 times. The conclusion is that XAN-4 and XAN-5 drugs did not significantly affect the reduction of ALT, and the obtained results are presented in the table (table 1).

When studied in the rats of the experimental groups, that is, the animals treated with phosphogliv, C-4, YaN-1 and XAN-2, the amount of AST significantly decreased from the control group and showed values close to the animals of the intact group. The amount of AST in the groups



of animals treated with XAN-4 and XAN-5 did not differ from the control, and these drugs did not significantly reduce the amount of AST.

Table 1

Comparative study of the effects of diazoimino derivatives of gossypol on  
7- and 14-day total serum biochemical parameters in the paracetamol-induced  
acute toxic hepatitis model

	Day	Total protein, g/l	Glucose, mmol /l	ALT E/L	AST E/L	Urea mmol/l	Alkaline phosphatase E/L
Intact	7	51,8±1,1	4,5±0,1	26,3±1,7	13,6±0,6	6,9±0,9	58,4±6,2
	14	52,6±2,0	4,2±0,1	23,3±1,9	10,7±1,5	6,9±0,5	60,4±4,6
Control (hepatitis)	7	36,9 ±3,6#	5,3±0,1#	52,5±1,0#	36,9±2,4#	4,2±0,1#	82,9±6,5#
	14	36,5±1,4#	3,0±0,3#	56,9±2,1#	29,8±1,4#	4,9±0,2#	98,3±12,3#
Phosphoglyv , 55 mg/kg	7	50,8±0,7*	4,4±0,2*	26,3±3,5*	13,0±0,5*	6,2±0,6*	56,8±2,3*
	14	51,3±0,7*	4,1±0,1*	23,7±5,8*	9,7±1,5*	6,8±0,3*	59,4±4,3*
C-4, 10 mg/kg	7	51,8±1,1*	4,4±0,1*	25,3±1,1*	13,4±0,5*	6,3±0,4*	56,8±3,2*
	14	51,9±2,3*	4,2±0,1*	22,9±2,5*	10,2±0,6*	6,9±0,2*	59,4±2,6*
YaN-1, 150 mg/kg	7	50,8±0,72*	4,8±0,1*	26,3±4,2*	12,6±2,4*	6,9±0,9*	57,4±4,7*
	14	52,1±1,5*	4,0±0,2*	22,4±2,4*	10,1±0,8*	7,5±0,5*	60,4±4,1*
XAN-2, 150 mg/kg	7	51,8±1,9*	4,5±0,2*	25,3±2,0*	12,6±2,0*	5,9±1,6	57,4±3,8*
	14	52,6±0,7*	4,1±0,1*	23,3±2,6*	10,7±1,5*	7,0±0,1*	59,4±5,1*
XAN-4, 150 mg/kg	7	36,9±5,4#	5,1±0,1#	35,0±2,9#	38,9±1,5#	3,7±0,7#	75,2±1,9#
	14	38,5±1,3#	2,6±0,3#	47,5±3,7#	32,1±1,0#	3,9±0,9#	77,8±4,8#
XAN-5, 150 mg/kg	7	35,8±6,3#	5,3±0,1#	45,0±5,8#	46,7±1,0#	4,4±0,3#	81,4±5,5#
	14	35,3±1,9#	2,6±0,3#	44,6±5,2#	29,2±4,9#	4,4±0,5#	73,7±2,1#

Note: # - p<0,05 statistically significant differences compared to intact,

\* - p<0,05 statistically significant differences compared to control

Also, the amount of urea was higher when studied in the study groups, when studied in phosphogliv, C-4, YaN-1 and XAN-2 drugs and compared to the control group, and values close to the intact group were observed. In the animals receiving XAN-4 and XAN-5 drugs in doses of 150 mg/kg, the amount of urea decreased compared to the animals of the intact group and did not differ almost from the control group. When the amount of alkaline phosphatase was studied in rats treated with phosphogliv, C-4, YaN-1 and XAN-2 drugs, the results obtained on the 7th and 14th days of the study were close to the animals of the intact group, and when compared with the control group, it can be seen that its amount decreased. The amount of alkaline phosphatase increased in rats treated with XAN-4 and XAN-5 compared to animals of the intact group, and when compared with the control group, the values were close to each other.

**Conclusion:** According to the obtained results, the following preparations YaN-1 150 mg/kg and XAN-2 150 mg/kg were recommended for further research.



## **ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

**Аскарров И.Р., Исаев Ю.Т., Рустамов С.А.**

*170100, г.Андижан, ул. Университетская 129, Андижанский государственный  
университет, [yusufjon\\_67@inbox.ru](mailto:yusufjon_67@inbox.ru)*

В данной работы мы вкратце обобщили результаты проведенных в течение последних 5-ти лет исследований по получению новых производных глицирризиновой кислоты, изучению физико-химических свойств и биологической активности.

Важными объектами исследования являются биологически активные вещества растительного происхождения. В последнее время особо важное внимание уделяется поиску новых биологически значимых соединений, в том числе лекарственных средств, превосходящих своих предшественников и синтетических аналогов по эффективности действия, доступности, безопасности и т.д. В этом плане особой значимостью обладают лекарственные растения, произрастающие в местных условиях и имеющих традиционное применение.

Одним из таких растений является солодка голая, которая широко используется в народной и научной медицине, так как содержит большое число биологически активных соединений. Среди этих соединений особое место занимает тритерпеновый гликозид – глицирризиновая кислота. Экстракт корней солодки и глицирризиновая кислота (ГК) входят в состав некоторых микстур и таблеток.

С целью поиска новых, эффективных биологически активных веществ широкого спектра действия, в том числе лекарственных средств, синтезированы различные производные ГК, гликопептиды, никотинаты и др., получены молекулярные комплексы с различными биологически активными веществами.

Исходя из того, что солодка является перспективным дешевым и доступным растительным сырьем, нами проводятся систематические исследования, направленные на получение новых производных ГК и изучение их биологической активности. Так, получены диглицирризинаты Mg, Ca, Mn, Ni, Fe, Co, Cu и Zn. Эти соединения проявляют свойства биостимулятора роста и развития семян хлопчатника, в этом отношении особо можно выделить диглицирризинаты Fe и Co, которые по стимулирующей активности превосходили известный фитогормон – гетероауксин.

Как известно, некоторые соединения меди обладают фунгицидной активностью. В исследованиях по выявлению биологической активности производных ГК, были проведены полевые испытания на фунгицидную активность диглицирризината меди (ДГМ) в отношении бурой и красной ржавчины. Опыты проводились на 4-х сортах пшеницы: Озимая, Дуслик, Краснодар и Таня. Так, в варианте сорта Дуслик ДГМ полностью, в других вариантах значительно, подавлялось развитие ржавчины. Препараты сравнения не оказали такого эффекта. Проведенные опыты показали, что по фунгицидной активности ДГМ не уступает применяемым на практике аналогичным препаратам. Кроме этого, ДГМ в опытах на пшенице сортов Дуслик и Краснодар оказал стимулирующее действие на образование колосьев и увеличение массы зерен, а также способствовал уменьшению заражения пшеницы ржавчиной. Из полученных результатов следует, что ДГМ можно применить для создания эффективных и доступных биостимуляторов, увеличивающих устойчивость растений к патогенным грибам, а также рост и развитие сельскохозяйственных растений.

Другим направлением наших исследований является получение молекулярных комплексов ГК и ее моноаммониевой соли с различными биологически активными низкомолекулярными веществами. Так, нами получены молекулярные комплексы моноаммониевой соли ГК с мочевиной, тиомочевиной, биуретом, некоторыми сульфаниламидными препаратами. Состав и строение полученных соединений изучали методами УФ-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и ВЭЖХ, а также методом изомольных серий. Показано, что основным фактором комплексообразования являются водородные связи и силы диполь-дипольного взаимодействия между компонентами.

Фармако-токсикологические исследования показали низкую токсичность ( $LD_{50}$ ) полученных молекулярных комплексов, относящихся к IV классу малоопасных веществ.

В следующем этапе исследований нами проведены опыты по определению биологической активности полученных молекулярных комплексов с мочевиной и тиомочевиной. Для этого изучали влияние изучаемых соединений на всхожесть пшеницы.

Опыты проведены сравнительно с моноаммониевой солью ГК. Результаты опытов показали, что в концентрациях  $10^{-6}$  -  $10^{-7}$  моль/л стимулируется набухание и прорастание семян пшеницы. В контрольном варианте аналогичные показатели были ниже. Из этого можно сделать вывод о том, что молекулярные комплексы в определенной степени нормализуют водный и минеральный обмен в семенах пшеницы.

Следующей задачей исследований было изучение антимикробной и фунгицидной активности молекулярных комплексов. Антимикробную активность молекулярных комплексов с сульфаниламидными препаратами изучали на культурах *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Alternaria alternata*. При этом показано, что полученные молекулярные комплексы эффективно подавляют развитие вегетативных клеток *Bacillus subtilis*, клеток патогенных бактерий *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* по сравнению с известным антибиотиком нистатином.

Таким образом, исследования антимикробной активности молекулярных комплексов ГК и ее моноаммониевой соли с сульфаниламидными препаратами имеют определенное значение в разработке новых, эффективных антимикробных средств широкого спектра действия.

Фунгицидную активность молекулярных комплексов моноаммониевой соли ГК с мочевиной и тиомочевиной изучали на патогенных грибах рода *Fusarium*, которые в основном заражают зерновые культуры, особенно пшеницу. Для опытов использовали тест-культуры патогенных грибов *F. culmorum*, *F. graminearum*, *F. oxysporum*, *F. poae* и *F. solani*. В проведенных опытах показано, что комплексное соединение с мочевиной антагонистически действует на грибы *F. culmorum*, *F. graminearum* и *F. solani*, а комплексное соединение с тиомочевиной антагонистически действует на все грибы. Из результатов изучения фунгицидной активности молекулярных комплексов моноаммониевой соли ГК с мочевиной и тиомочевиной можно видеть, что данные соединения обладают фунгицидной активностью. Они могут быть использованы как эффективные, дешевые и доступные фунгициды.

Еще одним направлением наших исследований является количественная и качественная оценка солодкового корня, используемого в лечебных целях. Фотометрическим методом определено количество глицирризиновой кислоты в сухом измельченном корне солодки. При этом установлено, что изучаемый объект по количеству глицирризиновой кислоты отвечает требованиям нормативных документов. Показано, что фотометрический метод может быть использован для качественной и количественной оценки биологически активных веществ в сырье солодки.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ  
АКТИВНОСТИ СУБСТАНЦИЙ *BRASSICA RAPA*, *NIGELLA SATIVA*,  
*SAMBUCUS NIGRA*

Абдугафурова Д.Г., Аманликова Д.А., Орипова М.Ж., Корабоева Б.Б., Кузиева З.Н.,  
Ощепкова Ю.И.

Институт биоорганической химии имени академика А.С.Садыкова  
Академии наук Республики Узбекистан, Узбекистан, 100125, Ташкент, улица Мирзо-  
Улугбека, 83, e-mail: [joshepkova05@rambler.ru](mailto:joshepkova05@rambler.ru)

Во всем мире в последние десятилетия наблюдается значительный рост заболеваемости населения болезнями печени и гепатобилиарной системы, что является предпосылкой для расширения спектра лекарственных средств, способных усиливать регенераторные процессы в печени. Гепатопротекторы являются фармакотерапевтической группой лекарственных средств, которые препятствуют разрушению клеточных мембран и стимулируют регенерацию гепатоцитов.

Исследование гепатопротекторной активности проведено для комплексной оценки эффективности субстанций *Brassica rapa*, *Nigella sativa*, *Sambucus nigra* с гепатопротекторной активностью на модели токсического гепатита, вызванного  $\text{CCl}_4$  на мышах в сравнении с Фосфогливом. Опыты проведены на 48 мышах-самцах, массой 18-20 г согласно методу, предложенному в работе [1]. Для получения модели токсического гепатита использован  $\text{CCl}_4$ , вызывающий некроз гепатоцитов, в дозе  $\text{LD}_{50}$ . Согласно предварительным экспериментам у крыс  $\text{LD}_{50} = 2,7$  мл/кг веса животного. Животные были распределены по 6 в группе (8 групп) для оценки эффективности субстанций в сравнении с контролем и интактными мышами, также с препаратом сравнения Фосфоглив. Через час после внутрибрюшинного введения  $\text{CCl}_4$ , исследуемые вещества вводились внутривентрикулярно в дозе 20 и 30 мг/кг в объеме 0,2 мл раствора, в контроле вводили физиологический раствор в соответствующем объеме. Животные находились под наблюдением в течение 6 суток. Для первичной оценки гепатопротекторной активности использовали скрининговые тесты: определяли выживаемость животных, изменение массы тела и коэффициент массы печени, КГА.

С целью более углубленного изучения влияния экспериментальных субстанций на течение гепатита оценивали биохимические показатели крови мышей, характеризующие функции печени. Активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли фотометрическим кинетическим методом с использованием наборов КИТ фирмы Cypress Diagnostics (Belgium) в сыворотке крови животных.

Развитие токсического гепатита у животных контрольной группы характеризовалось снижением выживаемости до 50 % (в интактной группе – 100 %), снижением массы тела в среднем на 1,3 г и увеличением коэффициента массы печени на 19,69%. Показатель продолжительности жизни погибших мышей в группе субстанций *Brassica rapa*, *Nigella sativa*, *Sambucus nigra* и препаратов сравнения составила 6 дней, только в группе с субстанцией *Sambucus nigra* в дозе 20 мг/кг данный показатель был равен 5,25 дням. Интоксикация тетрахлорметаном сопровождалась гиперферментемией, свидетельствовавшей о разрушении гепатоцитов и развитии холестаза по сравнению с интактной группой. Введение экспериментальным животным субстанций *Brassica rapa*,

*Sambucus nigra* и препарата сравнения привело к ослаблению гепатотоксического действия тетрахлорметана: выживаемость крыс повысилась до 100%; масса тела животных увеличилась, коэффициент массы печени снизился на 1,3 раза, но в случае субстанций *Nigella sativa* и *Sambucus nigra* в дозе 20 мг/кг данные показатели остаются без изменений, как и в случае модельной патологии. На основе полученных данных итоговый показатель - КГА изучаемых субстанций и препаратов сравнения равнялся 1, что означает высокую степень гепатопротекторной активности субстанций и препаратов, кроме субстанций *Nigella sativa* и *Sambucus nigra* в дозе 20 мг/кг, который равнялся 0,63 и 0,42, соответственно, что означает среднюю степень гепатопротекторной активности субстанций. Введение изучаемых субстанций и препаратов сравнения стимулировало нормализацию биохимических показателей крови животных: статистически значимо снизились активность АЛТ, АСТ, а также наметилась тенденция к снижению активностей ЩФ.

Применение для лечения субстанций *Brassica rapa*, *Nigella sativa* и *Sambucus nigra* привело к изменению некоторых биохимических показателей. Снизилась активность АСТ на 1,8 раза под действием *Brassica rapa* в дозе 20 мг/кг по сравнению с данным показателем животных контрольной группы. Уровни активности данного фермента в группах субстанций *Nigella sativa* и *Sambucus nigra* в одинаковой дозе 20 мг/кг повысились на 3,3 и 2,4 раза по сравнению с показателями контрольной группой. Кроме того, произошло уменьшение активности ЩФ на 1,3 и 1,2 раза под действием субстанций *Brassica rapa* в дозе 20 мг/кг и *Sambucus nigra* в дозе 30 мг/кг, соответственно по сравнению с аналогичными показателями мышей контрольной группы.

Терапия животных с острым гепатитом изучаемыми субстанциями характеризовалась значимым улучшением показателей скрининговых тестов и биохимических опытов по сравнению с аналогичными показателями как контрольной группы, так и группах животных, получавших изучаемые субстанции *Nigella sativa* и *Sambucus nigra* в дозе 20 мг/кг. Изменения всех указанных показателей, наблюдавшиеся у животных, получавших субстанции *Brassica rapa* в дозе 20 мг/кг и *Sambucus nigra* в дозе 30 мг/кг, свидетельствовали о высокой степени гепатопротекторных свойств данных субстанций. Процентное содержание лимфоцитов, гранулоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина под действием субстанций *Brassica rapa* в дозе 20 мг/кг и *Sambucus nigra* в дозе 30 мг/кг составило  $0,57 \pm 0,05$ ,  $0,13 \pm 0,03$ ,  $0,62 \pm 0,09$ ,  $134,0 \pm 2,12$ , также,  $0,1 \pm 0,02$ ,  $0,3 \pm 0,1$ ,  $146,8 \pm 1,4$ , соответственно, что согласуется с результатами интактной группы. В остальных исследуемых группах субстанций, т.е., в группах под действием *Nigella sativa* и *Sambucus nigra* в одинаковой дозе - 20 мг/кг наблюдается некоторое снижение данных показателей.

Таким образом, результаты сравнительной оценки гепатопротекторной активности субстанций *Brassica rapa*, *Nigella sativa*, *Sambucus nigra* с препаратом сравнения Фосфоглив свидетельствуют о высокой степени гепатопротекторных свойств субстанций *Brassica rapa* в дозе 20 мг/кг и *Sambucus nigra* в дозе 30 мг/кг.

#### Литература

[1] Ситников И.Г., Шошин А.А., Фёдоров В.Н. Фармакотерапевтическая эффективность гепатопротективных лекарственных средств при парентеральных вирусных гепатитах // Инфекционные болезни. – 2005. – Т.3, №3. - С. 12-17.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
ПОЛИСАХАРИДА BRP ИЗ СЕМЯН РЕПЫ *BRASSICA RAPA* ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Абдугафурова Д.Г., Аманликова Д.А., Орипова М.Ж., Корабоева Б.Б., Кузиева З.Н.,  
Ощепкова Ю.И.

Институт биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова Академии наук  
Республики Узбекистан, Узбекистан, 100125, Ташкент, улица Мирзо-Улугбека, 83,  
E-mail: [joshepkova05@rambler.ru](mailto:joshepkova05@rambler.ru)

Репка *Brassica rapa* имеет разнообразную биологическую активность, проявляя тем самым антиоксидантное [1], антидиабетическое [2], противовоспалительное [3], противомикробное [4], гиполипидемическое и кардиопротекторное [5] действия. Согласно данной информации проведено исследование антидиабетической активности субстанции из семян *Brassica rapa* и выявлено гипогликемическое действие данной субстанции в дозах 10, 20 и 30 мг/кг на крысах с индуцированным сахарным диабетом. Дозы исследуемого вещества подобраны согласно исследованиям, проведенным в лаборатории Фармакологии и скрининга БАВ по острой токсичности субстанции *Brassica rapa*. Ранее из семян репы, произрастающей на территории Республики Узбекистан было проведено изучение водорастворимых полисахаридов и определено, что выделенный полисахарид BRP состоит в основном из остатков арабинозы и галактозы и относится к типу арабиногалактанов.

Для исследования гипогликемической активности полисахарида BRP из семян репы *Brassica rapa* использована модель химически-индуцированного сахарного диабета с использованием аллоксана. Исследование проведено на крысах. Животные были разделены на группы. На вторые сутки после индукции сахарного диабета животным внутривентрикулярно вводили полисахарид BRP из семян репы *Brassica rapa* и инулин в качестве вещества сравнения как противодиабетическое средство для профилактики и лечения сахарного диабета) в течение 14-дней. На 7-е и 14-е сутки производили забор крови животных для определения содержания глюкозы и гематологического анализа.

По результатам изучения свойств острой токсичности полисахарида BRP из семян репы *Brassica rapa* установлено, что данное вещество относится к соединениям V класса – практически нетоксичных веществ. При внутривентрикулярном введении инулина в дозах 25, 50 и 75 мг/кг и полисахарида BRP из семян репы *Brassica rapa* в дозах 10, 20 и 30 мг/кг через 7-сутки после индукции сахарного диабета и введения субстанции и инулина в малых дозах содержание глюкозы в крови животных при измерении было достоверно ниже чем в контрольной группе (контроль -  $16,2 \pm 0,12$  мг/кг, инулин 25 мг/кг -  $12,3 \pm 0,35$ ; субстанция *Brassica rapa* 10 мг/кг -  $10,5 \pm 0,96$ , соответственно). Через неделю, т.е., на 14-сутки во всех изученных дозах инулина и субстанции *Brassica rapa* данный показатель был близок к показателю интактной группы животных (интактная -  $3,07 \pm 0,25$ , инулин в дозах 25, 50 и 75 мг/кг -  $2,99 \pm 0,23$ ,  $3,99 \pm 0,88$  и  $3,14 \pm 0,20$ , соответственно и субстанция *Brassica rapa* в дозах 10, 20 и 30 мг/кг -  $3,14 \pm 0,20$ ,  $3,14 \pm 0,33$  и  $2,53 \pm 0,23$ , соответственно), показатель же контрольной группы составил -  $8,40 \pm 0,35$ .

Также измерены показатели периферической крови: содержание гемоглобина, число эритроцитов, средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе (MCHC), число ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, концентрации лимфоцитов (Lym%, %), эритроцитов (RBC,  $10^{12}/л$ ), тромбоцитов (PLT,  $10^9/л$ ) на автоматическом



гематологическом анализаторе Dymind DH36, Shenzhen Dymind Biotechnology Co.,ltd, Китай.

Согласно результатам, данные по содержанию лейкоцитов (WBC,  $10^9/\text{л}$ ) крови животных интактных и опытных групп во всех изученных дозах двух веществ на 7-сутки, определенные на гематологическом анализаторе резко отличаются, что согласуется с литературными данными, однако в больших дозах: 75 мг/кг инулина и 30 мг/кг субстанции *Brassica rapa* лейкоциты почти равняются к показателю интактной группы. Содержание эритроцитов (RBC,  $10^{12}/\text{л}$ ) во всех изученных дозах обеих веществ опытных групп не отличаются от показателя интактной группы. Содержание тромбоцитов (PLT,  $10^9/\text{л}$ ) в норме в интактной группе согласуется только в случае инулина в дозе 75 мг/кг и субстанции *Brassica rapa* в дозе 20 и 30 мг/кг. За короткий срок лечения после индукции сахарного диабета (7-сутки) инулин и субстанция *Brassica rapa* проявили антидиабетическую активность.

Как показали данные по содержанию лейкоцитов (WBC,  $10^9/\text{л}$ ) крови животных интактных и опытных групп на 14-сутки в больших дозах, определенные на гематологическом анализаторе резко отличаются, что согласуется с литературными данными, однако в больших дозах: 75 мг/кг инулина и 30 мг/кг субстанции *Brassica rapa* содержание лейкоцитов не изменилось, показатели равняются к показателю интактной группы. Содержание эритроцитов (RBC,  $10^{12}/\text{л}$ ) во всех изученных дозах обеих веществ опытных групп не отличаются от показателя интактной группы. Содержание тромбоцитов (PLT,  $10^9/\text{л}$ ) в опытных группах с большой дозой обеих веществ, схожие на 7-сутки с показателем интактной группы, уже на 14-сутки несколько повышены.

В течение 14-суток лечения после индукции сахарного диабета все форменные показатели крови и иммунокомпетентные клетки (лейкоциты, эритроциты и тромбоциты) при внутрижелудочном введении инулина и субстанции *Brassica rapa* восстановились до нормального физиологического состояния, что говорит о потенциальном противодиабетическом и гипогликемическом действии изученных веществ.

Таким образом, полисахарид BSP из семян репы *Brassica rapa* проявляет ярко выраженное противодиабетическое и гипогликемическое действие. Данное исследование даст возможность запланировать и провести исследования по изучению действия веществ в метаболизме глюкозы и липидов, где рассматриваются ферменты, регулирующие липидную активность печени, также будет рассмотрена морфология печени и жировой ткани, которая непосредственно участвует в метаболизме липидов в организме животных.

#### Литература

- [1] Jahangir M., Kim H.K., Choi Y.H., Verpoorte R. Health affecting compounds in *Brassicaceae*//Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2009.Vol.8. P.31–43.
- [2] Jung, U. J., Baek, N. I., Chung, H. G., Bang, M. H., Jeong, T. S. Effects of the ethanol extract of the roots of *Brassica rapa* on glucose and lipid metabolism in C57BL/KsJ-db/db mice//Clinical Nutrition. 2008. Vol.27. P.158-167.
- [3] Paul S., Geng C. A., Yang, T.H., Yang Y. P., Chen J.J. Phytochemical and health-beneficial progress of turnip (*Brassica rapa*) // Journal of Food Science. 2018. Vol.84. P.19-30.
- [4] Beltagy A. M. Investigation of new antimicrobial and antioxidant activities of *Brassica rapa* L.// International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2014. Vol. 6. P.84-88.
- [5] Hong, E. Y., Kim G. H. Anticancer and antimicrobial activities of  $\beta$ -phenylethyl isothiocyanate in *Brassica rapa* L. Food Science and Technology Research, 2008. Vol.14. P.377-382.



## ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА АФЛАН НА МОДЕЛЯХ ОСТРОГО ЭКСУДАТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Ишимов У.Ж., Гафурова Н.Д., Выпова Н.Л., Хамидов Ш.А., Зиявитдинов Ж.Ф.,  
Олимжонов Ш.С., Ощепкова Ю.И.

Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125, ул.Мирзо Улугбека 83, Институт  
биоорганической химии АН РУз, [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут влиять на отдельные патофизиологические и биохимические механизмы воспаления или на некоторые одновременно. Они могут проявлять выраженное действие при одних видах воспаления и быть малоэффективными или неэффективными при других. Это обусловлено тем, что воспаление, вызываемое различными агентами, отличается особенностями своего развития и факторами, участвующими в его генезе.

**Целью** работы является выявить влияние препарата Афлан на моделях острого экссудативного воспаления, индуцированного различными флогогенными агентами, в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК) и преднизолоном.

**Материал и методы.** Опыты были проведены на белых беспородных крысах самцах массой тела  $160 \pm 15$  г по 6 животных в каждой группе. Острую воспалительную реакцию (отёк) воспроизводили путем субплантарного (подподошвенного) введения растворов флогогена в правую заднюю лапу крыс по 0,1 мл. Использовали следующие растворы: каррагенин – 1% раствор, гистамин – 0,1% раствор, серотонин – 0,5% раствор и овальбумин – 1,5% раствор. Изучаемые препараты вводили перорально за час до инъекции флогогенных агентов в объёме 0,1 мл в дозах: Афлан -  $10^{-4}$  микрограмма, АСК - в дозе 100 мг, преднизолон – 7 мг в расчете на 1кг массы тела животного. Контрольные животные получали физиологический раствор по 0,1 мл перорально. Выраженность воспалительной реакции оценивали по изменению объёма лапки (онкометрически) через 1, 2, 3, 4, 5 и 24 часа после индукции воспаления. Отек выражали в процентах по отношению к исходному объёму лапок до введения флогогенов. Антиэкссудативную активность (А) исследуемых препаратов определяли по их способности уменьшать развитие отёка по сравнению с контролем по формуле:  $A\% = 100\% - (\text{отек в оп.} / \text{отек в контр.}) \cdot 100\%$  [1].

**Результаты исследований и обсуждение.** Каррагениновая модель дает в основном представление о влиянии препарата на действие простагландинов. Максимальное увеличение объёма лапки у крыс в контроле наступает через 3-4 часа после введения флогогена.

Таблица 1  
Противовоспалительное действие препарата Афлан на модели экссудативного воспаления у крыс, вызванного введением каррагенина,  $M \pm m$ ;  $n=6$ ).

Вещества	Прирост объёма лапки через 3 часа после индукции воспаления, %	Антиэкссудативная активность, %
Контроль	$90 \pm 9,0$	0
Афлан $10^{-4}$ мкг/кг	$25 \pm 1,4^*$	70,2
АСК, 100 мг/кг	$45 \pm 3,4^*$	53,6
Преднизолон, 7 мг/кг	$50 \pm 4,4^*$	48,4

Примечание: \*  $P \geq 0,01$  по отношению к контрольной группе

Как видно из приведенных в таблице 1 данных, отек в контроле составил 90%. Введение Афлана в дозе  $10^{-4}$  мкг/кг за 1 час до индукции воспаления привело к снижению отека лапки в 3,6 раза: прирост объема лапки составил 25%. АСК и преднизолон также сдерживали развитие отека на 45% и 50% соответственно.

В следующих моделях воспаления в контрольной группе животных максимальное действие на развитие отека в случае гистамина наступает через 0,5 часа (45%), серотонина – через 1 час (76%) и овальбумина – через 2,5 часа (70%), соответственно (таблица 2).

Таблица 2

Действие препарата Афлан на динамику воспаления у крыс на моделях экссудативного воспаления, вызванных гистамином, серотонином и овальбумином,  $M \pm m$ ;  $n=6$ ).

Вещества	Прирост объема лапки после индукции, %			Антиэкссудативная активность, % на различных моделях воспаления		
	Гистамин (0,5 часа)	Серотонин (1,0 час)	Овальбумин (2,5 часа)	с гистамином	с серотонином	с овальбумином
Контроль	45±3,0	76±5,4	70±3,6	0	0	0
Афлан $10^{-4}$ мкг/кг	13±2,2.	46±4,6	13±1,2*	71,8	39,5	81,4
АСК, 100 мг/кг	34±1,0*	48±3,2	46±3,0*	24,4	36,8	34,3
Преднизолон, 7 мг/кг	14±1,2*	35±2,6	23±1,6*	68,9	53,9	67,1

Примечание: \*  $P \geq 0,01$  по отношению к контрольной группе

Как видно таблицы 2, наибольший эффект препарат Афлан проявляет на модели с гистамином и овальбумином. Здесь прирост объема лапок составил 13% что в 3,5 раза и 5,3 раза соответственно, меньше, чем контроле. Действие преднизолона на модели с гистамином (14%) сравнимо с действием Афлана, а АСК оказывает более слабое действие (34%).

Таким образом, влияние препарата Афлан на развитие отека при различных моделях воспаления в целом сравнимо с действием таких известных НПВП как АСК и преднизолон, но при этом доза Афлана в расчете на 1 кг массы тела животного в  $10^9$  и  $10^7$  раза меньше.

#### Литература

[1] Методические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. С746-759 //Под ред. Миронова А.Н.- М.-2012. - С.944.

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КАРДИН НА МОДЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА СОННОЙ АРТЕРИИ

Гафурова Н.Д., Выпова Н.Л., Хамидов Ш.А., Ишимов У.Ж., Олимжонов Ш.С.,  
Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И.

Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125, ул.Мирзо Улугбека 83, Институт  
биоорганической химии АН РУз, [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net)

По данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания занимают 1 место в мире по частоте смертности и инвалидности. К ним относятся артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, пороки сердца и другие. Они все осложняются сердечной недостаточностью, нарушением ритма и проводимости. При всех этих заболеваниях причиной обострений и ухудшения состояния является гиперкоагуляция крови, приводящая к тромбам, инфарктам и инсультам. Одним из весьма перспективного направления в кардиологии является создание лекарственных средств, влияющих на эндотелиальную функцию сосудов. Здесь ведущим препаратом является Небилет, который влияет на эндотелиальную функцию сосудов, является  $\beta$ -адреноблокатором, вазодилататором и индуктором синтеза NO, что ведёт к расширению просвета сосудов, умеренному снижению артериального давления при неизменной частоте сердечных сокращений. Недостатком этого препарата является его дороговизна. Проведенные ранее исследования показали, что препарат Кардин, разработанный в ИБОХ АН РУз на основе суммы пептидов из сердца млекопитающих, индуцирует выработку оксида азота и обладает гипокоагулянтным действием аналогично Небилету [1].

**Целью** работы является оценить эффективность профилактического действия препарата Кардин у крыс с артериальным тромбозом сонной артерии по сравнению с препаратом Небилет.

**Материал и методы.** Опыты были проведены на белых беспородных крысах-самцах массой тела  $160 \pm 20$  г. Препараты Кардин и Небилет вводили перорально в дозах: Кардин –  $10^{-4}$  мкг/кг и Небилет 0,46 мг/кг в течение 15 дней. Контрольной группе животных вводили дистиллированную воду в объеме 0,2 мл. На 16-сутки животным под нембуталовым наркозом (50 мг/кг, в/б) делали разрез кожи гортани, отпрепаровывали левую сонную артерию и накладывали на нее вату, смоченную 5% раствором хлорида железа (III) на 5 минут. Животным накладывали швы и через 24 часа у крыс после эвтаназии (передозировка этиминалом натрия) вырезали сегмент правой и левой сонных артерий для определения массы тромба. Перед эвтаназией у крыс под наркозом этиминала натрия забирали кровь из конъюнктивы глаза с помощью капилляра для изучения процесса свертывания крови. Определяли следующие параметры свертывания крови: протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген с помощью коагулометра (Германия) [1].

**Результаты исследований и обсуждение.** Результаты исследований, проведенных по изучению гемостаза крыс на фоне экспериментального артериального тромбоза сонной артерии, показали, что у контрольных животных по сравнению с интактными наблюдается образование тромба массой  $1,9 \pm 0,2$  мг и снижение протромбинового времени (ПВ) на 39,5% (с 23,2 сек. в группе интактных животных до 14,1 сек. - в контроле), снижение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на 34% (с 22,0 сек. до

14,5 сек.) и увеличение содержания фибриногена на 119% (с 400 мг/дл до 871 мг/дл), что указывало на нарушение гемостаза крови крыс в сторону гиперкоагуляции.

Таблица 1

Влияние препаратов Кардин и Небилет на показатели гемостаза  
у крыс с артериальным тромбозом ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Препарат	Вес тромба, мг	Протромбиновое время, сек	АЧТВ, сек	Фибриноген, мг/дл
Интакт	-	23,3 $\pm$ 2,0	22,0 $\pm$ 2,0	400 $\pm$ 35
Контроль	1,9 $\pm$ 0,2	14,1 $\pm$ 0,1 $\Delta=-39,5\%^{**}$	14,5 $\pm$ 1,0 $\Delta=-34\%^{**}$	877,0 $\pm$ 50,0 $\Delta=+119\%^{**}$
Кардин, $10^{-4}$ мкг/кг	0,8 $\pm$ 0,06 $\Delta=-58\%^{*}$	17,7 $\pm$ 1,2 $\Delta=+25,5\%^{*}$	20,3 $\pm$ 4,0 $\Delta=+40\%^{*}$	558,0 $\pm$ 40,0 $\Delta=-36\%^{*}$
Небилет, 0,46 мг/кг	0,98 $\pm$ 0,1 $\Delta=-48\%^{*}$	20,7 $\pm$ 2,0 $\Delta=+47\%^{*}$	25,9 $\pm$ 2,4 $\Delta=+78,6\%^{*}$	802,9 $\pm$ 50,0 $\Delta=-8,5\%^{*}$

Примечание:  $^{*}$ % по отношению к контрольной группе;  $^{**}$ % по отношению к интактным животным

Как видно профилактика артериального тромбоза препаратами Кардин и Небилет значительно сдерживала образование тромба в сонной артерии. Так, под влиянием Кардина у крыс образовывался тромб массой 0,8 $\pm$ 0,06 мг, а под влиянием Небилета - 0,98 $\pm$ 0,1 мг, то есть примерно в два раза меньше чем в контроле. Применение препаратов Кардин и Небилет положительно влияло на показатели гемостаза крыс. Результаты исследований показали, что под влиянием препарата Кардин было выявлено повышение как ПВ, так и АЧТВ на 25,5% и 40%, соответственно, и снижение фибриногена на 36%, по сравнению с контрольной группой. Снижение содержания фибриногена под влиянием Небилета было недостоверным. В целом влияние Кардина на вес тромба, ПВ и АЧТВ было сопоставимым с Небилетом.

Таким образом, профилактика экспериментального артериального тромбоза Кардином приводит к улучшению гемостатических показателей, сопоставимому с Небилетом, причем Кардин более выражено снижает содержание фибриногена. При этом использованная доза Кардина в 5 миллионов раз ниже, чем доза Небилета.

Фибриноген относится к белкам острой фазы, и его концентрация увеличивается в плазме крови при различных стадиях тромбоза. Так как с повышением концентрации фибриногена увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, то целесообразно создание лекарственного средства на основе Кардина. В настоящее время создана и зарегистрированного в МЗ РУз субстанция Кардина (ДV/M 04266/09/22). Разрабатываются лекарственные формы в виде 0,001% раствора для приёма внутрь и таблетки для сублингвального применения с содержанием 1 микрограмм Кардина.

#### Литература

- [1] Гафурова Н.Д., Выпова Н.Л., Хамидов Ш.А., Искандерова С.Д., Зияев А.В. Влияние препарата Кардин на уровень оксида азота и процесса свертываемости крови у интактных крыс. - Терапевтический вестник Узбекистана, №3, 2018, 1569-172.
- [2] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств Часть первая. /под ред. Миронова., М. Гриф и К, 2012, стр. 453-479.

## **ЭРИКСИН ПРЕПАРАТИНИНГ СИЧҚОНЛАРДА ПЕРИФЕРИК ҚОННИНГ ХУЖАЙРА ТАРКИБИГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ**

**Акбаралиев М. А., Баратов К. Р., Рахмонова Г.Г., Иногамов У. К.**

*100084, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Чингиз Айтматов кўч., 37, Ваксиналар ва зардоблар илмий тадқиқот институти, [quzijon.baratov@mail.ru](mailto:quzijon.baratov@mail.ru)*

Фармацевтика саноатида биологик фаол бирикмалардан бири бўлган илон автолизати ҳамда унинг алоҳида компонентларидан хом ашё сифатида дори воситаларини ишлаб чиқаришда фойдаланиб келинмоқда. Улар заҳарга қарши зардоб шунингдек, маълум бир дориларнинг таркибий қисми сифатида қўлланилади. Эриксин -SH гуруҳларни тутган паст молекуляр оғирликдаги биологик фаол моддалар, пептидлар, эркин аминокислоталар, Са, Mg, К, Fe, S микроэлементлар ва бирикмалар мажмуасини ўз ичига олган Eгyx (boas) жинсли илонлар биомассасидан олинган 1% сувли гидролизатдир. "Эриксин" ревматизм, гепатит, вирусли инфекциялар, туберкулёз касаллигини даволашда ва организмнинг иммунитетини, ҳимоясини кучайтиришда қўлланилади. Препарат Ўрта Осиё халқ табobatiда асрлар давомида маълум бўлган "Эрикс" туркумига кирувчи қум илони конструктори асосида тайёрланади. Эриксиннинг фармакологик таъсири Т-хужайра иммунитетини (Т-лимфоцитлар) рағбатлантириши билан ифодаланади. Т-лимфоцитлар организмда бир қатор муҳим функцияларни бажаради, улар хужайрада иммунологик реакцияларнинг намоён бўлиши учун жавобгардир, талок, лимфа тугунлари ва тимусдаги иммун лимфоцитлар таркибини оширади. Трансплантация қилинган тўқималарнинг рад этилишини таъминлайдиган иммунитет реакцияларини амалга оширади, шу билан бирга улар ёт хужайра элементларини ингибирлайдиган цитотоксик хужайралар сифатида ҳам фаолият кўрсатади, шунингдек саратонга, бактерияларга ва вирусларга қарши иммунитетни оширишда иштирок этади.

**Тадқиқотнинг мақсади.** Эриксин препарати киритилган сичқонларнинг периферик қондаги хужайра таркибига таъсирини ўрганишдан иборат.

**Тадқиқот усули.** Тажрибалар тана вазни  $20 \pm 2,0$  г бўлган, эркак жинсли, карантин муддатини 10-14 кун давомида ўтаган оқ лаборатория сичқонларида олиб борилди. Эриксин препарати 0,2; 0,4 ва 0,8 мг/кг дозаларда сичқонлар қорин бўшлиғига бир маротаба киритилди ва 1, 3 кундан сўнг сичқонларнинг периферик қон хужайра таркиби: лейкоцитлар – WBC, лимфоцитлар фоизи – Lym%, гранулоцитлар фоизи – Gran%, ўртача лейкоцитлар фоизи – Mid%, лимфоцитлар концентрацияси – Lym#, гранулоцитлар концентрацияси – Gran#, ўртача лейкоцитлар концентрацияси – Mid%, эритроцитлар – RBC, гемоглобин – HGB, гематокрит – HCT, эритроцитларнинг ўртача ҳажми – MCV, эритроцитлардаги ўртача гемоглобин микдори – MCH, эритроцитлардаги ўртача гемоглобин концентрацияси – MCHC, тромбоцитлар – PLT (Dymind DH36, Shenzhen Dymind Biotechnology Co.,ltd, Китай) ярим автомат гематологик анализаторида ўрганилди.

Олинган тадқиқот натижалари қуйидаги жадвалда келтирилди.

Эриксин препарати киритилган сичқонларнинг 1 ва 3 кунлик периферик қондаги хужайра таркибига таъсири, ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Кўрсаткичлар	Интакт	1 кунлик			3 кунлик		
		Эриксин 0,2 мг/кг	Эриксин 0,4 мг/кг	Эриксин 0,8 мг/кг	Эриксин 0,2 мг/кг	Эриксин 0,4 мг/кг	Эриксин 0,8 мг/кг

WBC, $10^9/\text{л}$	24,3±0,6	22,2±2,2	18,6±0,8 p=0,01	14,7±0,5 p=0,001	24,0±1,5	23,1±0,8	21,7±5,8
Lym%, %	0,6±0,1	0,7±0,1	0,7±0,1	0,8±0,0	0,7±0,03	0,7±0,02	0,7±0,06
Gran%, %	0,24±0,062	0,19±0,010	0,21±0,082	0,12±0,025	0,1±0,02	0,2±0,03	0,2±0,03
Mid%, %	0,18±0,021	0,11±0,012	0,13±0,009	0,10±0,002 p=0,02	0,2±0,1	0,2±0,004	0,2±0,03
Lym#, $10^9/\text{л}$	14,4±2,2	14,8±0,3	11,7±1,2	11,9±0,2	16,8±2,4	15,3±1,0	13,9±2,6
Gran#, $10^9/\text{л}$	4,5±1,4	2,9±1,13	4,4±3,22	1,5±0,31	4,8±0,6	4,2±0,4	2,8±0,7
Mid#, $10^9/\text{л}$	4,47±0,34	2,1±0,37	2,38±0,28	1,52±0,08 p=0,003	3,6±0,9	3,6±0,2	5,7±0,4
RBC, $10^{12}/\text{л}$	8,5±0,48	8,1±0,48	8,3±0,54	9,3±0,77	10,1±0,1 p=0,04	9,9±0,4	9,3±0,1
HGB, г/л	118,7±4,1	134,0±4,4	129,0±4,0	146,3±5,1 p=0,02	156,5±6,1	150,5±7,8	143,5±2,9
HCT	0,43±0,01	0,44±0,02	0,44±0,02	0,51±0,02	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,0
MCV, фл	51,3±1,9	53,4±0,6	52,5±0,5	52,8±0,2	54,5±0,9	52,1±0,2	54,2±1,6
MCH, пг	13,7±0,49	15,5±0,46	14,7±0,14	15,1±0,15	15,4±0,2	15,2±0,2	15,6±0,7
MCHC, г/л	281,6±2,3	295±7,8	281±3,5	284±1,8	285,5±8,6	292,0±2,5	283,0±4,9
PLT, $10^9/\text{л}$	291,6±7,5	176±9,5 p=0,002	221±21,7 p=0,05	202±12,6 p=0,0087	194,0±12,3 p=0,006	273,5±12	295,5±12,7

p<0,05 интакт гурухига нисбатан

Тадқиқот натижаларига кўра, Эриксин 0,2; 0,4 ва 0,8 мг/кг дозаларда сичқонлар ошқозонига бир марта киритилиб, 1 суткадан сўнг қон ҳужайра таркиби ўрганилганда, лейкоцитлар миқдори мос равишда 22,2±2,2; 18,6±0,8; 14,7±0,5, ташкил этди ва 0,2 мг/кг доза киритилган ҳайвонлар интакт гурухига (24,3±0,6) яқин бўлди, Эриксиннинг 0,4 ва 0,8 мг/кг дозаларида эса интакт гуруҳи ҳайвонларидан статистик ишонарли фарқ билан камайди (p=0,01; p=0,001). Гемоглабин миқдори Эриксиннинг 0,2; 0,4; 0,8 мг/кг дозалар киритилган ҳайвон гуруҳларида мос равишда 134,0±4,4, 129,0±4,0, 146,3±5,1 бўлиб, интакт гуруҳига (118,7±4,1) нисбатан ортди ва юқори киритилган 0,8 мг/кг дозада статистик ишонарли равишда юқори бўлди (p=0,02). Тромбоцитлар миқдори интакт гуруҳи сичқонларида 291,6±7,5 бўлиб, тажриба гуруҳларида мос равишда 176±9,5, 221±21,7, 202±12,6 ташкил этди ва интакт гуруҳи ҳайвонларидан барча дозаларда статистик ишонарли камайди (p=0,002, p=0,05, p=0,0087). Эриксиннинг 0,2, 0,4 ва 0,8 мг/кг дозалари киритилган сичқонларнинг қон ҳужайраси таркибидаги Lym%, Gran%, Mid%, Lym#, Gran#, Mid#, RBC, HCT, MCV, MCH ва MCHC каби кўрсаткичлар интакт гуруҳи ҳайвонларидан статистик ишонарли фарқ қилмади.

Эриксиннинг 3 кундан кейинги қон ҳужайра таркиби текширилганда, эритроцитлар миқдори Эриксиннинг барча дозаларида ортишга томон интилди ва 0,2 мг/кг дозасида энг юқори 10,1±0,1 бўлди ва интакт гуруҳи ҳайвонларига қиёсланганда статистик ишонарли фарқ кузатилди (p=0,04). Тромбоцитлар миқдори интакт гуруҳида 291,6±7,5, тажрибанинг 0,2 мг/кг дозасида 194±12,3 бўлиб, интакт гуруҳи билан таққосланганда статистик ишонарли фарққа эришди (p=0,006), Эриксиннинг 0,4 ва 0,8 мг/кг дозаларида эса мос равишда 273,5±11,9 ва 295,5±12,7 ташкил этиб, интакт гуруҳига яқин бўлди. Эриксиннинг 0,2; 0,4 ва 0,8 мг/кг дозалари киритилган сичқонларнинг қон ҳужайраси таркибидаги WBC, Lym%, Gran%, Mid%, Lym#, Gran#, Mid#, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC каби кўрсаткичлар 3 кундан сўнг ўрганилиб, интакт гуруҳи ҳайвонлари билан солиштирилганда статистик ишонарли фарқлар қайд этилмади.



Шундай қилиб, Эриксиннинг 0,2, 0,4 ва 0,8 мг/кг дозалари киритилгандан 1 кун ўтгач, сичқонлар қонининг хужайра таркибидаги WBC, HGB ва PLT микдорида, 3 кундан сўнг эса RBC ва PLT микдорида интакт гуруҳига нисбатан ўзгаришлар борлиги кузатилди. Lym%, Gran%, Mid%, Lym#, Gran#, Mid#, HCT, MCV, MCH ва MCHC каби кўрсаткичларда 1 ва 3 кундан сўнг, интакт гуруҳи ҳайвонлари билан солиштирилганда статистик ишонарли ўзгаришлар қайд этилмади.

Адабиётлар

[1] Миронов *А.Н. и др.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств – М.: Гриф и К. 2012.

**R. GLABRA ЎСИМЛИГИДАН ОЛИНГАН ПОЛИФЕНОЛЛАР  
СУРУНКАЛИ КИРИТИЛГАНДА КАЛАМУШЛАРНИНГ ПЕРИФЕРИК  
ҚОН ҲУЖАЙРА ТАРКИБИГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ**

**Рахмонова Г.Г., Рахимов Р.Н., Баратов К.Р., Якубова Р.А.,  
Тагайалиева Н.А., Абдулладжанова Н.Г.**

100125, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек қўч., 83, ЎзР ФА  
Биоорганик кимё институти, [rahmonova-1987@mail.ru](mailto:rahmonova-1987@mail.ru)

*Rhus glabra* – яланғоч тотим ўсимлиги полифеноллар ва ёғларнинг потенциал манбаасидир. Америкалик олим Т. А. Campbell нинг, 1984 агрономик ва кимёвий тадқиқот маълумотларида *Rhus glabra* ўсимлигида умумий ацетон экстрактида ёғ+полифенол чиқиши 19,4-31,3% ташкил этиб, кимёвий таркибида ёғ 5,1-5,9%, полифеноллар 20,2-28,1% эканлиги келтирилган. Т. А. Campbell олиб борган тадқиқотларида Американинг ҳар хил ҳудудларида етиштирилган *Rhus glabra* ўсимлигининг кимёвий таркибида сезиларли фарқлар мавжудлиги аниқланган. Ўзбекистонда ўсувчи Институтимизнинг илмий ходимлари томонидан *Rhus glabra* ўсимлиги устида илмий изланишлар олиб борилмоқда. Тадқиқотларда *Rhus glabra* ўсимлигининг ер устки қисми гуллаш ва мевалаш даврида Наманган вилоятининг Нанай қишлоғи адирликларидан йиғиб олинди. Ўсимликнинг қуритилиб майдаланган қисмидан ацетонли экстракциялаш йўли билан полифеноллар йиғиндиси ажратилди ва шартли равишда Глабтан деб номланди.

Препаратларнинг сурункали заҳарлаш хусусиятини ўрганишда, узоқ вақт давомида кўп марталаб лаборатория ҳайвонларига киритилади ва периферик қон ҳужайра таркиби, жигар фаолиятининг биокимёвий кўрсаткичлари, буйраклар фаолияти – диурез, янги шароитда ҳайвонларнинг тадқиқ қилиш фаоллигини баҳоловчи “очиқ майдон”, шунингдек, интеграл кўрсаткичлар: ҳайвонлар тана вазни ва ички органлардаги ўзгаришларни ўрганиш бўйича тест синовлари ўтказилади. Мазкур тадқиқотлар доирасида амалга оширилувчи ҳайвонлар периферик қон ҳужайра таркибига сурункали киритилган препаратларнинг таъсирини тадқиқ қилиш, уларнинг сурункали заҳарлаш хавфини баҳолашда энг муҳим кўрсаткич ҳисобланади.

**Тадқиқот мақсади** Глабтан препарати каламушларга сурункали равишда кўп марта киритилганда, унинг периферик қон ҳужайра таркибига заҳарли таъсирини ўрганишдан иборат бўлди.

**Тадқиқот усули.** Глабтаннинг сурункали заҳарлаш хусусиятлари тана вазни  $160 \pm 20$  г бўлган эркак жинсли, 10-14 кун мобайнида карантин муддатини ўтган, соғлом, жинсий етилган, жароҳатлари бўлмаган зотсиз оқ каламушларда ўрганилди. Тажрибада ҳар бир гуруҳ учун 6 бошдан каламуш олинди, уларнинг умумий сони 32 тани ташкил этди. Глабтан препарати 25; 50 ва 100 мг/кг дозаларда ҳар куни 1 мартадан 30 кун давомида каламушлар ошқозонига киритилди ва тажрибанинг 10- ва 30- кунларида каламушларнинг периферик қондаги гемоглабин миқдори, эритроцитлар, НСТ – гемотакрит, қондаги эритроцитларнинг ҳажмда ифодаланган фракцияси, MCV – эритроцитларнинг ўртача ҳажми ( $\text{мкм}^3$ ), MCH – битта эритроцитдаги гемоглабин миқдори, MCHC – гемоглабиннинг эритроцитлардаги ўртача концентрацияси – эритроцитларнинг гемоглабинга тўйиниш даражаси % -ларда, ретикулоцит, тромбоцит шунингдек, лейкоцит кўрсаткичлари аниқланди. Глабтаннинг сурункали заҳарлаш хусусиятларини тадқиқ қилишда олинган миқдорий натижаларнинг статистик ишлови ўрганилган катталикларнинг ўртача қийматини (М), ўртача қийматнинг ўртача хатосини (m) топиш Microsoft Excel компютер дастурида ҳамда ушбу катталиклар

бўйича олинган натижаларнинг ҳайвон гуруҳлари орасидаги фарқлари Студент мезони (t), хатолик эҳтимоли (p) онлайн калкуляторлар ёрдамида ҳисобланди. Тажириба натижалари 1- ва 2-жадвалларда келтирилган.

1-жадвал

Глабтан 10 кун давомида каламушларга киритилганда, периферик қон хужайра таркибига таъсири ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Тестлар	Назорат	Глабтан 25 мг/кг	Глабтан 50 мг/кг	Глабтан 100 мг/кг
Гемоглобин, г/л	103±6,06	107±2,6	108,5±5,1	103±3,7
Эритроцитлар, $10^{12}/л$	4,97±0,4	4,99±0,31	5,1±0,24	5,0±0,12
НСТ, %	50±5,3	48±5,2	49±2,4	48,5±2,0
MCV, мкм <sup>3</sup>	100±5,3	96,2±5,6	96,1±4,8	97±13,0
MCH, п/г	20,7±2,2	21,4±3,2	21,3±2,9	20,6±2,01
MCHC, г/дл	20,6±1,6	22,3±2,3	22,1±3,2	21,2±3,6
Ретикулоцитлар, %	40,6±4,8	40±2,9	41±3,1	42±1,4
Тромбоцитлар, $10^9/л$	490±33	475±42	496±38	488±37
Лейкоцитлар, $10^9/л$	6,97±0,6	7,0±0,52	6,9±0,35	7,0±0,32

$p < 0,05$  назоратга нисбатан

2- жадвал

Глабтан каламушларга 30 кун давомида киритилганда, периферик қон хужайра таркибига таъсири ( $M \pm m$ ;  $n=5$ )

Тестлар	Назорат	Glabtan 25 мг/кг	Glabtan 50 мг/кг	Glabtan 100 мг/кг
Гемоглобин, г/л	105,5±5,5	105,6±6,3	106,7±6,0	108±7,4
Эритроцитлар, $10^{12}/л$	5,3±0,26	5,1±0,25	5,4±0,28	5,6±0,5
НСТ, %	47±4,7	46±4,8	48±5,6	47±5,0
MCV, п	89±7,6	90,2±8,1	89±8,9	84±7,0
MCH, п/г	20±3,2	21±4,1	20±3,7	20±2,9
MCHC, г/дл	22,4±2,4	23±3,8	20±4,0	20±2,0
Ретикулоцитлар, %	41,6±6,4	42,6±7,04	41,7±1,67	42±7,6
Тромбоцитлар, $10^9/л$	530±34	515±31	527±21	533±38
Лейкоцитлар, $10^9/л$	6,75±0,8	6,8±0,4	7,0±0,2	6,9±0,3

$p < 0,05$  назоратга нисбатан

Тажирибанинг 1- ва 2-жадвалларда келтирилган натижаларига кўра, 1 ой давомида ҳар куни 25; 50 ва 100 мг/кг дозаларда Глабтан қабул қилган каламушлар периферик қоннинг хужайра таркиби 10- ва 30 -кунларда таҳлил қилинганда, фойдаланилган дозалар таъсирида эритроцитлар, гемоглабин НСТ, MCV, MCH, MCHC ва ретикулоцитлар шунингдек, лейкоцитлар ва тромбоцитлар миқдорларида физиологик меъёрий кўрсаткичлардан оғишлар кузатилмади, яъни назорат гуруҳларига нисбатан статистик ишонарли натижа кўрсатмади. Тадқиқот натижаларидан шундай хулоса қилиш мумкинки, Глабтан препарати 1 ой давомида кўп марталаб каламушлар ошқозонига киритилганда, периферик қон хужайра таркибига заҳарли таъсир кўрсатмади.

Адабиётлар

[1] Campbell T.A. / Econ. Bot. 1984. V. 38. № 2. P. 218-223.

[2] Миронов А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств – М.: Гриф и К. 2012. 944 с.

## СУРУНКАЛИ КИРИТИЛГАН ГЛАБТАННИНГ КАЛАМУШЛАР ЖИГАР ФАОЛИЯТИНИНГ БИОКИМЁВИЙ КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ

Рахмонова Г.Г., Рахимов Р.Н., Баратов К.Р., Якубова Р.А.,  
Тагайалиева Н.А., Абдулладжанова Н.Г.

100125, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек қўч., 83, ЎзР ФА  
Биоорганик кимё институти, [raxmonova-1987@mail.ru](mailto:raxmonova-1987@mail.ru)

Бугунги кунда фармацевтика жадал ривожланмоқда – юқори молекуляр биологик препаратлар ва мураккаб кимёвий синтез маҳсулотларининг яратилиб, хилма хил синтез препаратлар ишлаб чиқарилмоқда. Охирги ўн йилликда замонавий тиббиётда қўлланиладиган кўплаб синтетик дориларга қарамасдан, ўсимликлардан олинган табиий моддалар асосида яратилган дори воситаларига бўлган қизиқиш тобора ортиб бормоқда. Доривор ўсимликларнинг терапевтик таъсири уларнинг таркибида табиий кимёвий бирикмаларнинг турли синфларига мансуб бир қатор биологик фаол моддалар мавжудлиги билан боғлиқ бўлиб, улардан кенг тарқалгани ўсимлик полифеноллариридир. Ўсимлик полифенол тузилмалари кам заҳарлилиги ва кенг спектрли биологик фаоллиги билан ажралиб туради. Полифеноллар антиоксидант, антирадикал, антимутаген, иммуномодулятор, шунингдек, вирусларга, ўсмаларга қарши таъсирга эгадир. Институтимиз тадқиқотчилари томонидан Наманган вилояти Нанай қишлоғи адирликларида ўсувчи *Rhus* туркумига мансуб *R. Glabra* – яланғоч тотим ўсимлигининг гуллаш ва мевалаш даврида ер устки қисми йиғиб қуритилди ва майдалангандан кейин ацетонли экстракция йўли билан полифеноллар йиғиндиси ажратиб олинди, ушбу модда шартли равишда Глабтан деб номланди. Унинг биологик фаоллигини ўрганиш бўйича олиб борилган тажриба натижалари, Глабтаннинг келажакда истиқболли дори препаратига асос бўлиши мумкинлигини кўрсатди.

Ишлаб чиқилаётган янги дори препаратларининг сурункали заҳарлилигини аниқлаш, бу борадаги тадқиқотларнинг ажралмас қисмидир. Ушбу препаратларни кўп марта киритиш орқали сурункали заҳарлилигини баҳолаш, хавфсизлик нуқтаи назаридан жуда муҳимдир.

**Тадқиқот мақсади** узоқ вақт давомида сурункали киритилган Глабтаннинг каламушлар ва қуёнлар жигар фаолиятининг биокимёвий кўрсаткичларига таъсирини баҳолашдан иборатдир.

**Тадқиқот усули.** Тажрибалар тана вазни  $160 \pm 20$  г бўлган ҳар икки жинсга мансуб ок зотсиз лаборатория каламушларида ва тана вазни  $2,5 \pm 0,5$  кг бўлган қуёнларда ўтказилди. Ҳайвонлар тажрибадан олдин 10-14 кун давомида карантинда сақланди ва жароҳати бўлмаган ҳайвонлар гуруҳлар учун танлаб олинди. Тажриба ҳайвонлари бир хил шароитда одатий рационда эркин равишда сув ичиш ва овқатланиш тартибида сақланди. Глабтан препарати 1 ой давомида каламушларга 25; 50 ва 100 мг/кг, қуёнларга 15; 30 ва 60 мг/кг дозаларда, назорат гуруҳига эса махсус зонд ёрдамида тенг ҳажмда дистилланган сув ошқозонга юборилди. Кўп марта киритилган Глабтаннинг ҳайвонлар жигар иш фаолиятига таъсири қуйидаги кўрсаткичлар бўйича: қондаги умумий оқсил (г/л), аланин -, аспартат - аминотрансферазалар (АЛТ, АСТ, ммол/л), глюкоза (ммол/л) миқдори орқали баҳоланди ва бу биокимёвий кўрсаткичлар «CYPRESS DIAGNOSTICS» (Белгия) фирмасининг тест тўпламлари ёрдамида аниқланди. Каламушлар ва қуёнларнинг қон зардобидидаги

биокимёвий кўрсаткичларни аниқлаш тажрибанинг ҳар 10- ва 30- кунларида амалга оширилди.

Тажрибаларда сурункали захарлашнинг ҳайвонлар жигар фаолияти кўрсаткичларига таъсири юқори сезгирликка эга бўлган тестларда ўрганилиб, кўрсаткичлар 10- ва 30- кунларда аниқланди. Каламушлар ва қуёнлар бўйича олинган натижалар қуйидаги 1- ва 2- жадвалларда келтирилди.

1- жадвал

Тажрибанинг 10- ва 30- кунларида аниқланган Глабтанинг каламушлар жигар фаолияти кўрсаткичларига таъсири ( $M \pm m$ ,  $n=5$ )

Текширув муддати	Доза, мг/кг	Умумий оксил, г/л	АЛТ, ммол/л	АСТ, ммол/л	Глюкоза ммол/л
10 кун	назорат	69±4,23	0,10±0,03	0,16±0,04	5,5±0,41
	25	67,5±4,3	0,10±0,04	0,16±0,04	5,4±0,39
	50	63,5±4,1	0,11±0,01	0,16±0,05	5,5±0,23
	100	66±4,2	0,10±0,02	0,15±0,04	5,6±0,16
30 кун	назорат	74±7,5	0,14±0,03	0,18±0,03	5,6±0,24
	25	73±6,3	0,11±0,02	0,17±0,04	5,5±0,34
	50	76±7,1	0,12±0,02	0,16±0,04	5,6±0,42
	100	72±5,0	0,12±0,02	0,175±0,04	5,5±0,47

$p < 0,05$  назоратга нисбатан

1- жадвал

Тажрибанинг 10- ва 30- кунларида аниқланган Глабтанинг қуёнлар жигар фаолияти кўрсаткичларига таъсири ( $M \pm m$ ;  $n=3$ )

Текширув муддати	Доза, мг/кг	Умумий оксил, г/л	АЛТ, ммол/л	АСТ, ммол/л	Глюкоза ммол/л
10 кун	назорат	72±7,0	0,20±0,03	0,3±0,03	5,8±0,3
	15	78±5,4	0,18±0,02	0,25±0,02	5,4±0,2
	30	74±5,6	0,18±0,02	0,3±0,02	5,6±0,3
	60	72±5,4	0,19±0,02	0,3±0,03	5,6±0,4
30 кун	назорат	74±5,5	0,25±0,02	0,35±0,02	5,7±0,5
	15	72±6,5	0,22±0,02	0,25±0,03	5,5±0,2
	30	68±5,4	0,23±0,03	0,30±0,02	5,7±0,4
	60	76±6,6	0,21±0,03	0,35±0,03	5,5±0,5

$p < 0,05$  назоратга нисбатан

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, барча тадқиқот гуруҳларидаги каламушлар ва қуёнларда тажрибанинг 10-, 30- кунлари аниқланган қон зардобидидаги умумий оксил, АЛТ, АСТ ва глюкоза даражаси назорат гуруҳи ҳайвонлари билан таққосланганда, статистик ишонарли фарқлар аниқланмади. Бутун бир тажриба давомида ҳайвонларда ўлим ҳолати кузатилмади.

Шундай қилиб, ўтказилган текширув натижалари, Глабтан кўп марталаб каламушларга 25, 50, 100 мг/кг ва қуёнларга 15, 30, 60 мг/кг дозаларда сурункали киритилганда, ҳайвонларнинг жигар биокимёвий кўрсаткичларига захарли таъсир кўрсатмади.

Адабиётлар

- [1] Sinha D. Pharmacological importance of polyphenols: a review //Inter. Res. Jour. Of Pharmacy. – 2019. – 10(9): P.13-23. DOI:10.7897/2230-8407.1009255
- [2] Миронов *А.Н. и др.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств – М.: Гриф и К. 2012. 944 с.
- [3] Zhang T. T., Hu T., Jiang J. G., Zhao J. W., Zhu W. Antioxidant and anti-inflammatory effects of polyphenols extracted from *Ilex latifolia* Thunb //RSC advances. February 2018, 8(13):7134-7141, DOI: 10.1039/ C7RA13569F.



## ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, КУМУЛЯТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА РУТАН ИЗ СУМАХА *RHUS CORIARIA*

Выпова Н.Л., Рахмонова Г.Г., Баратов К.Р., Якубова Р.А., Бердиев Н.Ш.,  
Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И., Тагайалиева Н.А.

Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125, ул.Мирзо Улугбека 83,  
Институт биоорганической химии АН РУз, [tnigora@mail.ru](mailto:tnigora@mail.ru)

Пандемия вирусной инфекции COVID-19, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), вызвала серьезный коллапс во всех сферах деятельности современного человека и показала неготовность медицинских служб к такого рода испытаниям. Из-за высокой трансмиссивности этого возбудителя исследователи до сих пор пытаются справиться с лечением и профилактикой этого заболевания. Масштабы пандемии стимулировали перепрофилирование многочисленных лекарств с целью быстрого сдерживания заболеваемости, смертности и распространения вирусной инфекции, что доказано рядом доклинических и клинических испытаний. Эффективными против ковидной инфекции оказались: противомаларийные препараты; ингибиторы протеазы вирусов; иммуномодуляторы и ингибиторы янус-киназ; ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина и др. Однако, для многих этих препаратов показана высокая токсичность и наличие противопоказаний, что явилось сдерживающим фактором для широкого применения [1].

В Республике Узбекистан ранее проведенными исследованиями была установлена эффективность препарата Рутан 25 мг, разработанного на основе танин-содержащего растения сумаха дубильного *Rhus coriaria*, произрастающего на территории нашей страны. Было показано, что препарат Рутан обладает высокой противовирусной активностью и действует на штаммы вирусов гриппа А и В [2]. Это дало основание для тестирования Рутана на наличие ингибирующей активности против основных ферментативных систем вируса SARS-Cov-2, в результате которого было выявлено наличие специфического подавления вирусных 3CLpro и RdRp [3].

Однако, в литературе имеются противоречивые данные по токсичности танин-содержащих продуктов. Так, для экстракта густого водно-спиртового из незрелых плодов ореха грецкого, богатого танинами, производными эллаговой кислоты, была показана относительная безвредность,  $LD_{50} > 5000$  мг/кг при однократном внутрижелудочном введении [4]. Растительный экстракт *Galla Rhois*, обогащенный галлотаннинами, при пероральном введении в дозе 250, 500 и 1000 мг/кг/день в течение 14 дней также не вызывает какой-либо специфической токсичности в органах печени и почек [5]. В тоже время есть сведения, что галлотаннин – продукт компании Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) оказывает токсическое действие на клетки рака молочной железы человека (MDA-MB-231), заметно снижая их жизнеспособность при  $EC_{50} < 25$  мкм за счет образования активных форм кислорода, приводящих к изменению окислительно-восстановительного статуса клеток [6].

В связи с этим, целью настоящей работы явилось изучение острой токсичности и кумулятивных свойств Рутана.

Острую токсичность Рутана при однократном внутрижелудочном и внутривенном введении определяли на 55 белых беспородных мышах массой  $20 \pm 2$  г обоего пола и 55 крысах обоего пола массой  $140 \pm 10$  г, по 5 животных в группе. Среднюю летальную дозу

(LD50) определяли по методу Личфилда и Уилкоксона. Класс токсичности определяли согласно руководству OECD [7].

Изучение кумулятивных свойств препарата Рутан на мышах проводили на мышах по Lim R.K.S. et al. исходя из определенной LD50 для мышей при внутрижелудочном введении [8]. Коэффициент кумуляции (Кк) вычисляли как отношение суммарной дозы, полученной организмом при многократном дробном введении вещества в количестве, равном среднесмертельной дозе LD50 (LD50 кумуляция), к той же величине, но при однократном введении (LD50). Качественную оценку величины Кк вели по шкале Л.И. Медведя и соавт. в модификации Б.И. Люблиной [9].

При исследовании острой токсичности Рутана при однократном внутрижелудочном введении полулетальная доза LD50 для мышей составила 5600;4400÷7200 мг/кг (VI класс: относительно безвредно), для крыс – 4800;3500÷6500мг/кг (V класс: практически нетоксично). При однократном внутривенном введении у мышей и крыс LD50=73;50÷100 мг/кг, что соответствует IV классу токсичности веществ (Малотоксично).

При изучении кумулятивных свойств, за 28 дней выжившие животные (6 из 10) получили суммарную дозу препарата Рутан 12,72\* LD50, что соответствует более 71232 мг/кг за весь период, при этом не было достигнуто ЛД50 кумуляция, т.е. ЛД50 кумуляция >71232мг/кг. Исходя из этого коэффициент кумуляции Рутана, определенный для мышей при внутрижелудочном введении, составляет более 12,72, что соответствует оценке действия Рутана как препарата со слабыми кумулятивными свойствами (Кк >5).

Таким образом, Рутан при внутрижелудочном введении относится к практически нетоксичным соединениям, внутривенное введение препарата Рутан приводит к повышению его токсичности, в связи с чем для дальнейших доклинических и клинических исследований рекомендуется введение препарата per os. Кумулятивных свойств рутана не выявлено.

#### Литература

[1] Fragkou, P. C., Belhadi, D., Peiffer-Smadja, N., Moschopoulos, C. D., Lescure, F. X., Janocha, H., Tsiodras, S. (2020). Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(8), 988-998.

[2] Патент UZ IAP 04524 «Средство, обладающее противогриппозным действием» от 31.07.2012.

[3] Патент UZ IAP 06574 «Средство, блокирующее протеазу 3CLpro и РНК-полимеразу RdRp РНК-вирусов» от 21.09.2021.

[4] Залигина, Е. В., Подплетня, О. А., Слэсарчук, В. Ю. Исследование острой токсичности и противовоспалительного действия экстракта густого водно-спиртового из незрелых плодов ореха грецкого. *Украинский биофармацевтический журнал*, (2), 44-48.

[5] Go, J., Kim, J. E., Koh, E. K., Song, S. H., Seung, J. E., Park, C. K., Hwang, D. Y. (2015). Hepatotoxicity and nephrotoxicity of gallotannin-enriched extract isolated from *Galla Rhois* in ICR mice. *Laboratory Animal Research*, 31, 101-110.

[6] Adeyemi O. S. Gallotannin promotes cellular death through alteration of redox status //Comparative Clinical Pathology. – 2018. – Т. 27. – С. 1269-1272.

[7] OECD, Тест No420:2001 Оценка острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы.

[8] Lim R.R. at all. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. – *Arch. Intern.Pharm. Ther.*, 1961, v.130, p. 336–352.

[9] Основы общей промышленной токсикологии (руководство). Под ред. Н.А.Толоконцева и В.А.Филова. – Л., “Медицина”, 1976 г., – 304 с.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (ХРОНИЧЕСКАЯ  
ТОКСИКОЛОГИЯ) ПРЕПАРАТА РУТАН, ВЫДЕЛЕННОГО  
ИЗ СУМАХА ДУБИЛЬНОГО *RHUS CORIARIA*

Баратов К.Р., Рахмонова Г.Г., Якубова Р.А., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф.,  
Выпова Н.Л., Тагайалиева Н.А., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.

Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125, ул.Мирзо Улугбека 83,  
Институт биоорганической химии АН РУз, [tnigora@mail.ru](mailto:tnigora@mail.ru)

Лекарственные растения приобрели значение в системе здравоохранения во всем мире благодаря доказанным и эффективным терапевтическим свойствам. По оценкам, 80% населения мира полагается на лекарства, которые содержат соединения растительного происхождения. Одними из наиболее изученных и широко используемых растительных компонентов являются полифенолы, имеющие в своей структуре от одного фенольного кольца (простая молекула - фенольные кислоты) до нескольких (сложные молекулы - танины). Полифенолы проявляют широкий спектр биологических эффектов: антиоксидантный, цитотоксический, противовоспалительный, антигипертензивный, антидиабетический, противовирусный, антибактериальный и др. Такое многообразие эффектов полифенолов связано с механизмами действия. Во-первых, полифенолы выполняют жизненно важную функцию в защите организма от внешних раздражителей и в устранении активных форм кислорода (АФК), приводящих к развитию многих заболеваний, в том числе и онкологических [1].

Ранее для танин-содержащего растения сумач дубильный (*Rhus coriaria*) был отмечен ряд биологических эффектов, в том числе и противовирусный [2]. На основе суммы полифенолов этого растения в нашем Институте был разработан и запатентован противовирусный препарат Рутан против гриппа А и В, обладающий ингибирующей активностью против двух основных ферментативных систем вируса SARS-CoV-2: 3С-подобной протеазы (3CLpro или основной протеазы, Mpro) и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp). Кроме этого, наличие у Рутана иммуномодулирующих свойств является преимуществом перед другими противовирусными препаратами, поскольку значительное подавление иммунитета больного человека является одной из важных причин развития постковидного синдрома.

**Целью** работы явилось изучение хронической токсичности препарата Рутан в рамках доклинических исследований согласно международным и местным регуляторным документам.

**Материалы и методы.** Изучение хронической токсичности препарата Рутан проводили на 20 крысах, по 5 в группе, при ежедневном внутрижелудочном введении по 25, 50 и 100 мг/кг в течение 1 месяца. Контрольные животные получали воду. Состояние животных оценивали по следующим показателям: 1) параметры периферической крови; 2) функция печени; 3) функция почек.

Гематологические и биохимические исследования проводили на 10-е, 30-е сутки эксперимента с последующим контролем показателей после одного месяца восстановительного периода. В эти же самые сроки животных взвешивали. В конце эксперимента часть животных забивали декапитацией и забирали материал для патоморфологических исследований.

**Результаты исследований и обсуждение**

Изучение хронической токсичности препарата Рутан у крыс в исследованных дозах 25, 50 и 100 мг/кг в опытном периоде показало отсутствие отклонений от нормы в общем состоянии и поведении. Отмечена положительная тенденция роста массы тела во время проведения эксперимента и к моменту его окончания. Вес внутренних органов относительно веса животных контрольной и опытных групп не различался. На 10 и 30 день эксперимента показатели периферической крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов) находились в пределах физиологических норм, лейкоцитарная формула без патологических изменений. Изученные биохимические показатели крови (содержание глюкозы, общего белка, АЛАТ и АсАТ, мочевины) опытных крыс не отличались от контрольных значений. Анализ мочи показал тенденцию к увеличению диуреза под действием Рутана, особенно через 1 месяц введения - на 26-34%, но без значимых различий. Остальные изученные качественные показатели мочи (кислотность мочи (pH), удельный вес, содержание уробилиногена, глюкозы, билирубина, кетонов, крови, белка, нитритов, лейкоцитов) оставались в пределах контрольных значений.

При макроскопическом исследовании на 30 день эксперимента отёков, кровоизлияний, дефектов не обнаружено. Патоморфологическое исследование внутренних органов в группе контрольных животных показало: гистоархитектоника всех органов оставалась неизменной, дистрофические и некротические изменения стромальных структур практически не выявлялись. При введении рутана основные изменения касались иммунных органов. При введении рутана в дозе 25 мг/кг пролиферативная активность макро- и микролимфоцитов в большинстве иммунных органов, в том числе в коре тимуса, повышалась на 5-7% по сравнению с контрольной группой. Отмечается относительное увеличение макрофагов в альвеолярных стенках легких. При введении рутана в дозе 50 мг/кг большинство изменений проявлялось в виде расширения зрелых сосудов и повышения пролиферативной активности Т- и В-полей в иммунокомпетентных органах на 10-15%, утолщением участков корковой части, формирующейся в тимусе, и образованием телец Гассала. В селезенке отмечена повышенная пролиферация клеток Т-поля и В-поля, стимуляция Т-поля вокруг центральной артерии. Разная степень полноты вен пульпы свидетельствует о быстром формировании ретикулоэндотелиальной системы в селезенке. При введении рутана в дозе 100 мг/кг патоморфологические изменения в паренхиматозных органах проявлялись в виде полнокровия в сосудах разного калибра, артериальных и венозных. Утолщение коркового слоя тимуса до 15% по сравнению с нормальной структурой, быстрое развитие телец Гассала, расширение посткапиллярных венул, усиление миграции лимфоцитов, увеличение лимфоидных фолликулов в ткани селезенки проявляются расширением Т и В-областей. Установлено, что пролиферативная активность лимфоцитов в структуре MALT желудочно-кишечного тракта повышена по сравнению с нормальной структурой.

#### **Выводы:**

30-дневное введение рутана в терапевтических и более высоких дозах – 25, 50 и 100 мг/кг веса животных (крысы) показало отсутствие токсического влияния на кроветворение, функцию печени, почек. При гистологическом исследовании со стороны иммунных органов показано увеличение пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток.

#### **Литература**

- [1] Rana, A., Samtiya, M., Dhewa, T., Mishra, V., & Aluko, R. E. (2022). Health benefits of polyphenols: A concise review. *Journal of Food Biochemistry*, 46(10), e14264
- [2] Abu-Reida, I. M., Jamous, R. M., & Ali-Shtayeh, M. S. (2014). Phytochemistry, pharmacological properties and industrial applications of *Rhus coriaria* L.(sumac). *Jordan journal of biological sciences*, 147(1573), 1-12.

## РЕПРОДУКТИВНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТА РУТАН ИЗ СУМАХА ДУБИЛЬНОГО *RHUS CORIARIA*

Рахмонова Г.Г., Якубова Р.А., Баратов К.Р., Выпова Н.Л., Бердиев Н.Ш.,  
Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И., Тагайалиева Н.А.

*Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125, ул.Мирзо Улугбека 83,  
Институт биоорганической химии АН РУз, tnigora@mail.ru*

По данным Всемирной Организации Здравоохранения во всем мире по состоянию на 2 августа 2023 г. было зарегистрировано 768 983 095 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, включая 6 953 743 случая смерти. Некоторые люди продолжают испытывать симптомы COVID-19 в течение нескольких месяцев или даже дольше, хотя большинство из них выздоравливают в течение нескольких недель. С возникновением пандемии коронавирусной инфекции, остро встала проблема поиска эффективного плана лечения для сдерживания распространения инфекции и разработки эффективной терапии. В марте 2021 года в Республике Узбекистан к применению для лечения больных легкой и средней степени тяжести COVID-19 разрешен противовирусный препарат Рутан, ранее разрешенный к применению для лечения вирусов гриппа А-Н3N2 и H1N1, гриппа В. Препарат Рутан эффективно ингибирует две жизненно важные ферментные системы вируса SARS-CoV-2: 3CLpro и РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса. Преимуществом данного препарата является его пероральная форма и, следовательно, возможность его применения в домашних условиях.

Для оценки репродуктивной токсичности препарата Рутан были проведены исследования по установлению характера и выраженности эмбриотоксического и тератогенного действия Рутана, его влияния на репродуктивную функцию экспериментальных животных.

**Материалы и методы.** Определение эмбриотоксического и тератогенного действия Рутана проведено на 60 белых беспородных крысах-самках массой 180-200 г. На стадии цикла соответствующего позднему проэструсу или раннему эструсу самок крыс подсаживали к самцам в соответствии 2:1 или 3:1 в конце рабочего дня. Беременных самок разделяли на 3 группы по 20 животных в каждой. Крысам двух опытных групп ежедневно с 1ого по 19 день беременности вводили внутриматочно Рутан в дозах 25 и 100 мг/кг; животным контрольной группы вводили воду. На 20-й день беременных самок умерщвляли. Предимплантационную смертность определяли по разности между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантации в матке. Постимплантационную смертность определяли по разности между количеством имплантации и числом живых плодов. Эмбриотоксический эффект оценивали в каждой группе, определяли массу и кранио-каудальный размер плодов. Выявляли структурные аномалии во внутренних органах и в скелете.

Изучение влияния препарата Рутан на репродуктивную функцию проведено на 50 самцах и 100 самках белых беспородных крыс массой 160-180 г. Рутан вводили внутриматочно в дозе 25, 100 мг/кг массы тела самцам в течение 60 дней, самкам в течение 15 дней. Затем животных с введенным Рутаном спаривали с интактными животными. Контрольным животным вводили воду. Самок подсаживали к самцам в стадии проэструса в соотношении 2:1 сроком на 2 эстральных цикла. Половину отсаженных самок умерщвляли на 18 день беременности. Определяли уровень предимплантационной смертности зародышей по количеству желтых тел в яичниках, местам имплантаций в матке



и количеству живых и погибших плодов. Для оценки плодовитости вычисляли индекс плодовитости и индекс беременности.

Для статистического анализа данных проведен расчет средней по группам и ошибки средней. t-тест Стьюдента использован для выявления различий между группами, выбранный уровень значимости составляет  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Ежедневный осмотр беременных самок после внутрижелудочного введения препарата Рутан в дозах 25 и 100 мг/кг не выявил существенной разницы в их общем состоянии, опрятности по сравнению с контрольной группой беременных самок крыс. Не изменились показатели плодовитости, число мертвых и резорбированных плодов у самок. Статистической разницы в выживаемости и гибели плодов до имплантации и после имплантации в изученных группах животных не обнаружено. Макроскопические исследования плодов опытных крыс не выявили каких-либо различий в их внешнем виде, массе тела и кранио-каудальном размере по сравнению с плодами контрольной группы крыс.

На фоне введения препарата Рутан в дозах 25, 100 мг/кг при исследовании внутренних органов плодов опытных групп крыс по методу Вильсона кровоизлияний, аномалий развития не зафиксировано. При изучении костной системы по методу Даусона не выявлено каких-либо отличий в окостенении трубчатых костей конечностей. Так, длина лучевой кости у плодов опытных крыс в среднем равнялось  $15,0 \pm 1,3$  и  $15,2 \pm 1,2$  мм соответственно, а в контроле  $14,6 \pm 1,2$  мм. По другим показателям число рёбер, центров окостенения в метатарзальных и метакарпальных костях скелета плодов контрольных и опытных крыс также не различались.

Результаты исследования влияния препарата Рутан на репродуктивную функцию крыс показали, что длительное введение препарата Рутан самцам и самкам опытных крыс не повлияло на течение беременности и сроки родов, они составили 20-21 день, как и в контроле. Аналогичный срок имел место и у контрольной группы крыс. Показатели беременности, а также смертности плодов сохранялись во всех группах с введенным Рутаном в дозе 25 и 100 мг/кг самкам и самцам.

Изучение физического развития потомства крыс в раннем постнатальном периоде жизни также не выявило отклонений у опытных крыс, сохраняется динамика массы тела, регистрируемая на 4, 7, 14 и 21 день после рождения, показатели созревания крысят (отлипание ушной раковины, появление волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, опускание семенников, день открытия влагалища).

Представленные данные по репродуктивной токсичности Рутана, полученные в ходе длительного эксперимента на млекопитающих, соответствуют проведенным испытаниям с экстрактом растения *Rhus coriaria* L. на модели эмбриона рыбки, где также показано отсутствие у него эмбриотоксического эффекта [1].

**Выводы:** Проведенные исследования указывают на отсутствие эмбриотоксических и тератогенных изменений у плодов крыс при внутрижелудочном введении беременным самкам субстанции Рутана в дозах 25 и 100 мг/кг в течение всего срока беременности. Длительное 60-тидневное внутрижелудочное введение самцам субстанции Рутана в дозах 25 и 100 мг/кг, а также 15-тидневное внутрижелудочное введение самкам не приводит к нарушению репродуктивной функции у подопытных животных, сроков беременности, развитию аномалий у плодов; рожденные в опыте крысята по показателям физиологического созревания и роста соответствуют контрольному молодняку.

Литература

[1] Vecchio G. L. et al. Chemical Characterization, Antibacterial Activity, and Embryo Acute Toxicity of *Rhus coriaria* L. Genotype from Sicily (Italy) //Foods ( 2022): 11(4): 538.



**IN VITRO ИЗУЧЕНИЕ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА РУТАН  
ИЗ СУМАХА ДУБИЛЬНОГО *RHUS CORIARIA***

**Якубова Р.А., Рахмонова Г.Г., Баратов К.Р., Выпова Н.Л., Бердиев Н.Ш.,  
Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И., Тагайалиева Н.А.**

*Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125, ул.Мирзо Улугбека 83,  
Институт биоорганической химии АН РУз, tnigora@mail.ru*

С возникновением пандемии коронавирусной инфекции в 2019 г. остро встала проблема эффективной терапии и сдерживания распространения инфекции. Процесс разработки лекарств утомителен и требует нескольких лет, чтобы они достигли своих предполагаемых получателей. Даже если подходящее лекарство-кандидат разработано, крупномасштабное производство в короткие сроки обычно представляет собой сложную задачу. Чтобы преодолеть эту ситуацию, ранее разработанные противовирусные препараты тестируются против новых вирусов, что называется перепрофилированием лекарств.

Побочные эффекты от легких до тяжелых характерны для приема любых лекарств, а также и для противовирусных средств. Так, первый в мире пероральный препарат для лечения пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести – Молнупиравир (Lagevrio), разрешенный к применению в США 23 декабря 2021 года, оказывает противовирусное действие, вызывая летальные мутации во время синтеза вирусной РНК. Низкая клиническая эффективность и возможные мутагенные эффекты молнупиравира ограничивают его широкое клиническое применение.

С марта 2021 года в РУз противовирусный препарат Рутан разрешен для лечения больных легкой и средней степени тяжести COVID-19, как ингибитор жизненно важных ферментных систем вируса SARS-CoV-2: 3CLpro и РНК-зависимой РНК-полимеразы [1]. Преимуществом данного препарата является его пероральная форма и, следовательно, возможность его применения в домашних условиях.

**С целью** оценки генотоксичности противовирусного препарата Рутан в рамках доклинических испытаний было изучено влияние Рутана на индукцию хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови человека *in vitro*.

**Материалы и методы.** Изучение мутагенной активности препарата Рутан проведено на лимфоцитах периферической крови человека, полученных от трех клинически здоровых доноров. Культивирование лимфоцитов от каждого донора проводили согласно стандартному методу, рекомендованному международно согласованным руководством по испытаниям генотоксичности фармпрепаратов [2]. В среду для культивирования, состоящую из среды RPMI 1640 с глутамином, эмбриональной телячьей сыворотки, гентамицина, ФГА, добавляли цельную кровь и инкубировали при 37°C. Через три часа добавляли Рутан в концентрациях 0,05; 0,075; 0,15 и 0,3 мг/мл. За 2 часа до фиксации в среду вводили колхицин (0,4 мкг/мл). После гипотонизации клеток проводили их фиксацию. Микропрепараты окрашивали 4%-м раствором Романовского-Гимза. Анализ хромосом проводили на стадии метафазы. На каждую культуру анализировали не менее 300 метафаз. Статистическую обработку полученных данных проводили методом сравнения соотношений «Comparison of proportions calculator» [3] при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Для изучения генотоксического эффекта анализа препарата Рутан *in vitro* отбирали пластинки, отвечающие стандартным требованиям: пластинки в диплоидных метафазах с хорошо разбросанными хромосомами без наложений, с полным набором хромосом. В качестве цитогенетических показателей различали и

проводили подсчет одиночных и парных фрагментов, хроматидных и хромосомных обменов, клеток с множественными (до 5 на одну метафазу) повреждениями, клеток с тотальной фрагментацией хромосом. Клетки с анеуплоидией и гепы (ахроматические пробелы) при подсчете генетических нарушений не учитывались. В контроле уровень метафаз с перестройками составлял 0,54%. Как в контроле, так и при введении Рутана во всех случаях выявлены только одиночные нарушения (поэтому количество метафаз с перестройками равнялось общему числу всех перестроек) и представлены они в основном одиночными фрагментами. Количество хромосомных aberrаций при введении в культуральную среду различных концентраций Рутана (от 0,05 до 0,3 мг/мл) остается на контрольном уровне, составляя от 0,36% для концентрации 0,075 мг/мл до 0,67% - для концентрации 0,150 мг/мл.

Таблица

Результаты исследования мутагенной активности препарата Рутана лимфоцитах периферической крови человека (n=3)

Препарат		Число изученных метафаз	Метафазы с перестройками		Перестройки	
			число	%	всего	%
Контроль		1113	6	0,54	6	0,54
Рутан, мг/мл	0,05	1071	5	0,47	5	0,47
	0,075	1110	4	0,36	4	0,36
	0,15	1048	7	0,67	7	0,67
	0,3	1100	6	0,56	6	0,56

Отсутствие качественных и количественных различий ( $p > 0,05$ ) в хромосомных нарушениях при введении в культуральную среду препарата Рутан в концентрациях от 0,05 до 0,3 мг/мл по сравнению с контрольными показателями позволило сделать вывод об отсутствии у Рутана мутагенных свойств.

Данные по изучению генотоксичности различных экстрактов растений семейства Сумаха представлены в научной литературе достаточно широко. Так, при исследовании генотоксических свойств экстракта *Rhus coriaria* в концентрациях 250, 500 или 750 мкг/мл не было обнаружено повреждающего действия на ДНК плазмиды pET22-b(+) и индукции микроядер в лимфоцитах человека (период обработки 24 или 48 часов) *in vitro*. При введении экстракта в дозе 500, 1000 и 2000 мг/кг не выявлено хромосомных aberrаций в клетках костного мозга крыс в течение 12 или 24 часов лечения *in vivo* [4].

**Выводы:** в рамках чувствительности метода хромосомных aberrаций на лимфоцитах периферической крови человека *in vitro* в исследованных концентрациях от 0,05 до 0,3 мг/мл мутагенного действия субстанции Рутан не выявлено.

#### Литература

[1] Патент IAP 06574 от 21.09.2021 г. Средство, блокирующее протеазу 3CLpro и РНК-полимеразу RdRp РНК-вирусов

[2] ICH guideline S2 (R1) on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use

[3] MedCalc Software Ltd. Comparison of proportions calculator. Version 22.007. [https://www.medcalc.org/calc/comparison\\_of\\_proportions.php](https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php) (accessed June 27, 2023).

[4] Timocin, T., Arslan, M., & Basri Ila, H. (2021). Evaluation of *in vitro* and *in vivo* genotoxic and antigenotoxic effects of *Rhus coriaria*. Drug and Chemical Toxicology, 44(4), 409-417.

КОЛЛАГЕН АСОСИДА ОЛИНГАН БИОМАТЕРИАЛЛАРНИНГ  
БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ

<sup>1</sup>Раджабов О.И., <sup>2</sup>Усманова Д.Р., <sup>1</sup>Отажонов А.Ю., <sup>2</sup>Шомуродов Қ.Э., <sup>1</sup>Тураев А.С.

<sup>1</sup>100125, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83, ЎзР ФА  
Биоорганик кимё институти, [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net)

<sup>2</sup>100047, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Махтумқули кўч., 103, Тошкент  
давлат стоматология институти

Ҳозирги кунда коллаген оксили асосида ишлаб чиқарилаётган биоматериаллар тиббиёт, фармацевтика ва косметика соҳасида кенг қўлланилмоқда. Бунинг асосий сабаби, коллагеннинг тўқималар ва органларнинг шаклланишидаги ҳал қилувчи роли ва турли хужайра функцияларда иштирок этиши билан боғлиқ. Шунингдек, коллаген организмда биосўрилиши жараёнида минимал антигенлик ва организмга биологик мувофиқликни намоён этади [1]. Бундан ташқари, коллаген толаларининг ўзаро боғланиш хусусияти орқали мустаҳкам ва барқарор толалар ҳосил бўлиши натижасида, унинг асосидаги биоматериаллардан биологик фаол дори воситаларини маҳаллий етказиб бериш тизимида ҳам қўллаш мумкин [2]. Ушбу хусусиятлар коллаген асосида яратилган тиббий воситаларга бўлган қизиқишни янада оширади. Ҳозирги кунга қадар коллагеннинг 20 дан ортиқ типлари аниқланган бўлсада, I, II, III, IV ва V типлари энг кўп ўрганилган. Коллаген типларининг молекуляр оғирлиги, термик барқарорлиги, эритмадаги ковушқоқлиги, фибрилляр тузилиши каби физик-кимёвий хусусиятлари унинг таркибидаги аминокислоталар таркиби, миқдори ва кетма-кетлигига боғлиқ. Қорамол коллагенининг одам организмга биомослиги ва паст иммуногенлиги сабабли иммун реакциясини келтириб чиқармайди [3-5].

Коллагенни табиий манбаларидан тиббиётда қўллаш мақсадида ажратиб олишда унинг юқори тозалик даражасига ва биологик фаоллигининг сақланиб қолинганлигига эътибор қаратиш зарур. Коллагенни қўшимчалардан тозалаш муҳим кимёвий жараён ҳисобланиб, бунда гидролизловчи реагентлар ва гидролиз шароити коллагеннинг табиий тузилишига таъсир этмаслиги керак. Табиий тузилишли коллаген - тропоколлаген деб аталувчи учта полипептид занжири бирлашувидан ҳосил бўлган учспирал тузилишли фибриллдор. Тропоколлаген узунлиги 280 нм, диаметри 1.4 нм, молекуляр оғирлиги 300 кДа. Айнан уч спирал структураси сақланган коллаген юқори биологик фаоллик намоён қилади [6]. Табиий тузилишини сақлаган коллаген асосида яратилган табиий воситалар ҳозирги кунда тиббиёт, фармацевтика ва косметологияда кенг қўлланилиб келинмоқда. Жумладан, юз-жағ жарроҳлигида ҳам. Бугунги кунда пародонтал касалликлар муаммоси кенг тарқалган ва даволашнинг етарли даражада самарасизлиги стоматологиянинг долзарб муамоларидан бири бўлиб қолмоқда. Пародонтал касалликлар туфайли тишлар мустаҳкамлигининг пасайиши ва жиддий зарарланиши кариес асоратларига қараганда 6 марта тез ривожланади [7]. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг статистик маълумотларига кўра, 30-45 ёшдаги одамларнинг 98% пародонтологик касалланиш ҳолати кузатилган. Беморларнинг стоматологга мурожаатларининг асосий сабабларидан бири бу рецессиядир. Ушбу касалликни даволашда кератинлаштирилган милкни ошириш учун эркин бириктирувчи тўқимадан фойдаланиш кенг қўлланилсада, кўплаб беморлар қўшимча жарроҳлик операцияларига розилик бермайдилар. Бундан ташқари, бу усулда беморнинг танглай қисмидан тўқимани жарроҳлик йўли билан олиниши натижасида қўшимча жароҳатлар ҳосил бўлади [8].

Ҳозирги кунда, пародонтал, касалликликларни даволашда зарарланган соҳага маҳаллий таъсир этиш орқали даволаш бўйича қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, хорижда коллаген асосида ишлаб чиқарилган “FibroMatrix”, “Mucograft”, “Geistlich Mucograft” каби қатор биоматериаллардан фойдаланилмоқда.

Ишнинг мақсади қорамол терисидан табиий тузилишини сақлаган ҳолда ажратиб олинган коллаген асосида олинган биоматериалларнинг организмга сўрилиш тезлиги ва янги коллаген ҳосил бўлишига таъсирини баҳолашдан иборат.

Ҳайвонларда коллаген асосида олинган биоматериалларнинг организмга сўрилиш тезлиги ва юмшоқ тўқималарни тиклашга таъсирини ўрганиш учун коллагеннинг толасимон кукуни, 10% инъекцион эритмаси ҳамда қопламаларидан фойдаланилди. Биоматериалларнинг организмга сўрилиши тана вазни 180-220 г бўлган оқ қаламушларда ўтказилиб, кузатиш жарайни 3, 7, 14, 21, 28 ва 30 кун мобайнида олиб борилди ва тадқиқотнинг сўнгида морфо-гистологик текширувлар ўтказилди.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, организмга сўрилиши бўйича коллаген инъекцион эритмаси нисбатан тезроқ. Унинг тўлиқ сўрилиш муддати 3 суткани ташкил қилиб, организмда хусусий коллаген синтези 7 суткадан бошлаб фаоллашиб янги зич жойлашган коллаген толалари ҳосил қилган. Коллаген кукуни 14 суткада давомида тўлиқ сўрилган бўлса, коллаген асосида олинган қопламанинг сўрилиши 28 сутка давом этди. Коллагенли қопламанинг нисбатан секин сўрилиши унинг олиниш жараёнида қопламанинг формаси ва ғоваклилигини сақлаш мақсадида коллагенни формальдегид ёрдамида қисман тикилиши билан боғлиқ. Бироқ, олиб борилган барча тажрибаларда организмда янги коллаген толаларининг ҳосил бўлиши кузатилди.

Олинган тажриба натижалари асосида шундай хулоса қилиш мумкинки, коллаген асосида яратилган тиббий биоматериаллардан пародонтал касалликларни маҳаллий даволашда фойдаланиш мумкин.

#### Адабиётлар

[1] Parenteau-Bareil, R.; Gauvin, R.; Berthod, F. Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering Applications // *Materials* 2010, 3, pp. 1863-1887.

[2] Lee, C.H.; Singla, A.; Lee, Y. Biomedical Applications of Collagen. *Int. J. Pharm.* 2001, 221, pp. 1-22.

[3] Noorzai, S.; Verbeek, C.J.R.; Noorzai, S.; Verbeek, C.J.R. Collagen: From Waste to Gold. In *Biotechnological Applications of Biomass* // InTech Open: London, UK, 2020.

[4] O.I. Radjabov, D.A. Bo'riyev, A.Y. Otajonov, A.S. Turaev Kollagen saqlagan xomashyoning kimyoviy gidrolizlash sharoitini o'rganish // *O'zR Fanlar akademiyasining ma'ruzalari jurnali*, 2023. №2. B. 75-81.

[5] Sheehy, E.J.; Cunniffe, G.M.; O'Brien, F.J. Collagen-Based Biomaterials for Tissue Regeneration and Repair. In *Peptides and Proteins as Biomaterials for Tissue Regeneration and Repair* // Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2018. pp. 127-150.

[6] Drake M.P., Davison P.F., Bumps S., Schmitt F.O. Action of Proteolytic Enzymes on Tropocollagen and Insoluble collagene // *Biochemistry*. 1996. 1. pp. 301-312.

[7] Vedyayeva A. P., Brailovskaya T. V., Tarasenko S. V., Bulkina N. V., Garibian E. A., Nebylitsin I. Comparative clinicoradiologic research study of the tunnel plastics of multiple gingival recessions with Autograft and Xenogen Collagen matrix // *J. Adv. Pharm. Edu. Res.* 2020. V. 10 (2). pp. 1-6.

[8] Jepsen K., Jepsen S., Zucchelli G. Treatment of gingival recession defects with a coronally advanced flap and a xenogeneic collagen matrix: A multicenter randomized clinical trial // *Journal of Clinical Periodontology*. 2013. № 40. pp. 82-89.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРИ ТОКСИЧЕСКОЙ МЕТТЕМОГЛОБИНЕМИИ

Шевченко Л.И., Хужахмедов Ж.Д.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
гематологии МЗ РУз, Узбекистан, г. Ташкент, Чиланзарский р-он, ул. Арнасай 17, 100115*

Во всем мире происходит увеличение числа отравлений меттемоглобинообразующими ксенобиотиками, к которым относится нитрит натрия. Проникновение в организм нитрита натрия приводит к гипоксии, нарушению окислительного и энергетического гомеостаза и развитию меттемоглобинемии. В связи с этим проблема фармакологической коррекции меттемоглобинемии до сих пор остается актуальной. Для восстановления этих последствий при меттемоглобинемии нами предлагается новый препарат «Реоамбрасол», разработанный совместно с Институтом химии растительных веществ (ИХРВ АН РУз) с использованием полисахарида-галактоманнана и биоэнергетического субстрата, обладающий антигипоксическим, антиоксидантным действием, способный восстанавливать метаболизм клетки в условиях гипоксии.

**Цель исследования.** Изучить влияния реоамбрасола на гипоксия-индуцибельный фактор (HIF-1 $\alpha$ ), активность перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту при экспериментальной меттемоглобинемии.

### **Материалы и методы**

Эксперименты выполнены на 135 крысах самцах массой 190-220 грамм. Токсическую меттемоглобинемию у крыс создавали путем ежедневного введения нитрита натрия в дозе 50мг/кг в течение 30 суток.

Результаты исследования показали, что при меттемоглобинемии повышение содержания меттемоглобина составляет приблизительно 44,5% ( $p<0,01$ ) от уровня общего гемоглобина, увеличивается уровень фактора гипоксии HIF-1 $\alpha$  в 3,0 раза ( $p<0,001$ ), активизируются процессы ПОЛ (МДА повысилось в 2,2 раза ( $p<0,05$ )), и снижается активность ферментов антиоксидантной системы (антиоксидантный статус снижается в 2,5 раз раза ( $p<0,001$ )).

Применение реоамбрасола при меттемоглобинемии способствует нормализации меттемоглобина, фактор гипоксии HIF-1 $\alpha$  снижается в 2,6 раза ( $p<0,0001$ ), восстанавливаются показатели ПОЛ и антиоксидантный статус. Выявленные в условиях данной экспериментальной модели свойства реоамбрасола связаны с его прямым действием на клеточный метаболизм за счет входящего в него комплексного соединения полисахарида и естественного метаболита цикла Кребса, обладающего антигипоксическим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим действием и способным восстанавливать функции и жизнеспособность клеток, тем самым снижая вероятность наступления летальных исходов при меттемоглобинемии.

### **Выводы:**

1. На фоне применения реоамбрасола меттемоглобин полностью восстанавливается при экспериментальной меттемоглобинемии.
2. Кровезаменитель «Реоамбрасол» обладает антигипоксическим и антиоксидантным эффектом при экспериментальной меттемоглобинемии.



## КОВРАК (*FERULA TADSHIKORUM*) СМОЛАСИ ЭКСТРАКТИНИНГ ОДАМ ҚИЗИЛ ҚОН ХУЖАЙРАЛАРИГА ТАЪСИРИ

<sup>1,2</sup>Файзиев Д.Д., <sup>2</sup>Неъматова С.Х., <sup>1,2</sup>Хамидова О.Ж., <sup>1</sup>Курбанназарова Р.Ш.,  
<sup>1</sup>Мерзляк П.Г., <sup>1,2</sup>Сабилов Р.З.

<sup>1</sup>ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти,

<sup>2</sup>ЎзМУ Биология факультети Биофизика кафедраси. diyor09@mail.ru

Коврак туркуми *Ariaceae* оиласига мансуб бўлиб, Ўрта ер денгизи ва Марказий Осиё бўйлаб кенг тарқалган бир қанча турни, жумладан Тожик ферулеси (*Ferula tadshikorum*)ни ўз ичига олади. Адабиётлардаги маълумотларга кўра коврак туркуми ўсимликлари бир қатор фармакологик хусусиятларга эга бўлган кумарин ҳосилалари, сесквитерпенлар, ароматик лактонлар ҳамда дисульфид бирикмалар манбаи ҳисобланади ва патогенларга, вирусларга, яллиғланишга, ракга, ичак яраларига, диабетга қарши бир қанча биологик фаол бирикмаларга бойлиги учун муҳим аҳамиятлидир. *Ferula tadshikorum* тури биологик фаоллиги жуда кам ўрганилган турлардан биридир. Шу сабабли, ушбу ишда *Ferula tadshikorum* тури смоласи экстрактини одам қизил қон хужайралари мембранасига таъсирини ўрганишни мақсад қилдик.

Дастлаб коврак смоласидан 80% ли спирт ёрдамида экстракт олинди. Экстракт таркибидаги қуруқ модда миқдори 1 мл эритмада 7,5 мг га тенг эканлиги аниқланди. Кейинги тадқиқотларимиз гемолиз усулида олиб борилди, тажрибамизда коврак смоласидан тайёрланган экстрактни одам қизил қон хужайраларига концентрацияга боғлиқ ҳолда таъсир эттирилди. Энг юқори концентрация қуруқ моддага нисбатан олинганда 375 мкг/мл ни ташкил этди ва шу концентрациядан бошлаб титрланди. Энг кичик концентрация 2,93 мкг/мл га тенг бўлди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, экстракт миқдори 20 мкг/мл дан юқори концентрацияларда 100% лик гемолиз содир бўлди. Натижалар Хилл тенламаси ёрдамида аппроксимация қилинганда гемолизга олиб келувчи ярим максимал концентрация  $C_{50}=8,04\pm 4,7$  мкг/мл га тенг эканлиги аниқланди. Тадқиқотлар натижасида коврак смоласидан олинган экстрактнинг кучли гемолитик таъсири мавжудлиги ва бу таъсир модда миқдорига боғлиқ ҳолда ортиб бориши исботланди.

Тадқиқотларимиз давомида қизил қон хужайраларининг осмотик стрессга чидамлилигига экстрактнинг таъсири текширилганда қуйидаги натижалар олинди. Назоратда ярим максимал гемолизга олиб келувчи осмотик босим ( $\Pi_{50\%}$ )  $99,9\pm 0,3$  мОсм/кг-Н<sub>2</sub>О га тенг бўлди. Эритма муҳитига экстрактнинг 0,94, 1,87 ва 3,75 мкг/мл миқдордаги гемолиз чақирмайдиган концентрациялари қўшилганда, қизил қон хужайраларининг осмотик стрессга чидамлилиги пасайди ҳамда  $\Pi_{50\%}$   $105,8\pm 0,6$ ,  $106,3\pm 0,6$  ва  $107,8\pm 0,7$  мОсм/кг-Н<sub>2</sub>О ни ташкил этди.

Кейинги тажрибаларимизда коллоид-осмотик лизис жараёнига экстрактнинг таъсири ўрганилди. Назоратда ярим максимал гемолизга олиб келувчи нистатин концентрацияси  $C_{50Ny}=137,8\pm 10,7$  мкМ га тенг бўлди, муҳитга экстрактнинг 0,94, 1,87 ва 3,75 мкг/мл миқдордаги концентрациялари қўшилганда қизил қон хужайраларининг коллоид-осмотик лизисга нисбатан чидамлилиги камайиши аниқланди.

Олинган натижалардан хулоса қилиш мумкинки, коврак смоласи экстракти кучли гемолитик хусусиятга эга, ҳамда экстракт сублитик концентрацияларда осмотик стресс ва коллоид-осмотик лизис шароитида қизил қон хужайраларининг чидамлилигини пасайтириши аниқланди.



## СИНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕЛКОВ *CUSCUTA EUROPEAE*

Хашимова З.С., Кахарова К.А., Салахутдинова М.К., Каланова М.А., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.

Республика Узбекистан, г. Ташкент 100125, ул. Мирзо Улугбека 83, Институт  
биоорганической химии им. акад. А.С.Садыкова АН РУз, [info@biochem.uz](mailto:info@biochem.uz)

Химиотерапия остается основной частью лечения онкологических больных. Однако, многие противоопухолевые лекарственные препараты оказались не эффективными вследствие развития устойчивости опухоли к лекарственной терапии. С другой стороны, многие препараты токсичны, поражают жизненно важные органы организма. Поэтому одной из проблем химиотерапии является поиск эффективных противоопухолевых лекарственных препаратов, обладающих свойствами преодолевать множественную лекарственную устойчивость с целью создания более совершенных схем лечения злокачественных новообразований.

В последнее время перспективным походом к решению проблем химиотерапии стала синергетическая комбинированная терапия по сравнению с монотерапией, которая может преодолеть резистентность к терапии и позволить снизить дозировку химиопрепаратов.

В этой связи перспективным является альтернативная терапия рака в сочетании с конвенциональными противоопухолевыми лекарственными средствами. Яркими примерами являются препараты, получаемые из омелы белой в виде экстрактов, их отдельных компонентов (лектины), в частности, водный экстракт, стандартизованный по лектину ML-1 под названием «Искадор» применяется в качестве альтернативной терапии раковых заболеваний [1].

Среди паразитирующих растений большой интерес вызывает повилика (*Cuscuta*). Наш интерес к повилике обусловлен необходимостью в высокоактивном цитотоксическом веществе, эффективного против раковых клеток, включая клетки кожи (меланом) для дальнейшего создания опухоли-адресованного терапевтического средства.

Целью данной работы является изучение синергетического цитотоксического действия лектинов *Cuscuta europeae* на различных линиях культуры клеток.

Ранее нами были выделены из семян *Cuscuta europeae* лектиноподобные белки (ЛПБ) ступенчатым высаливаем сульфатом аммония и охарактеризованы биохимическими методами [2].

Лимфоциты выделяли по стандартной методике, используя градиент фиколл-гипак. Кровь с лейкозными клетками брали у больного 6-ти летнего ребенка. Лейкозные клетки также получали с помощью градиента фиколл-гипак.

Ранее нами изучено цитотоксическое действие ЛПБ *Cuscuta europeae* на разных перевиваемых линиях культуры клеток, включая Акат.

Цитотоксичность оценивали биохимически с помощью МТТ-метода и подсчета живых клеток.

Для расширения панели перевиваемых клеток нами была выведена новая перевиваемая культура клеток из аденокарциномы тонкой кишки мыши, названная Акат, которая хранится в Институте биоорганической химии им. акад. Садыкова А.С. АН РУз в банке клеточных культур. На эту культуру получен патент Республики Узбекистан [3].

Для более детального изучения механизма действия ЛПБ на культуру клеток Акат, в качестве инструмента были использованы клинические препараты с известными

механизмами действия. Один из них - этопозид специфичен в отношении следующих фаз митотического цикла: блокирует G2 фазу, вызывает гибель клеток в G2 фазе и поздней S-фазе; другой - колхицин, блокирует митоз клеток на стадии метафазы. Для этих препаратов определено 50% подавление роста клеток ( $CE_{50}$ ), составившее для этопозиды 10 мкг/мл (48%) и для колхицина – 1 мкг/мл (49%). Для ЛПБ  $CE_{50}$  составило 10 мкг/мл (52%).

Для опыта вводили вышеуказанные препараты в 50% от дозы гибели клеток по отдельности или в комбинации.

Установлено, что при совместном действии этопозиды с колхицином наблюдается 80% подавление пролиферации клеток, что свидетельствует о цитотоксическом действии препаратов, захватывающих 2 фазы деления клетки - S период (репликации ДНК) и митоз.

При сочетанном действии ЛПБ<sub>50</sub> и этопозиды, взятых в 50% дозах (10 и 10 мкг/мл, соответственно), наблюдалось подавление роста клеток на 62%, т.е. ЛПБ<sub>50</sub> также как и этопозид, действует на S-период, преимущественно на G-2 фазу клеточного деления. В случае сочетания ЛПБ<sub>50</sub> с колхицином эффект подавления сопоставим с действием комплекса этопозиды с колхицином. Следует предположить, что ЛПБ<sub>50</sub> и колхицин подавляют рост клеток в двух фазах - S периоде и митозе.

Нами также изучена цитотоксическая активность ЛПБ *Cuscuta europeae* на клетках крови, включая лейкозные.

Из полученных нами данных следует, что в культуре клеток лейкемической моноцитарной лимфомы человека U937 ЛПБ<sub>50</sub> проявляет выраженную цитотоксическую активность – 93 и 76% при дозах 100мкг/мл и 10мкг/мл, соответственно. Лейкозные клетки также чувствительны к действию ЛПБ. Так, цитотоксическая активность через 24 часа для фракции ЛПБ<sub>50</sub> составила 69 и 48% при дозах 100мкг/мл и 10 мкг/мл, соответственно. Однако, через 48 часов культивирования клеток с белками цитотоксичность возросла и составила 90 и 57% для этой фракции при этих же дозах.

Нами также изучено действие ЛПБ *Cuscuta europeae* на клетки лимфоцитов, полученных из крови здоровых доноров. Как следует из полученных данных, ЛПБ<sub>50</sub> также проявляет высокую цитотоксическую активность по отношению к клеткам лимфоцитов и гибель клеток под действием этой фракции составляет 98 и 67% при дозах 100мкг/мл и 10мкг/мл, соответственно.

Таким образом, нами показано, что клетки крови чувствительны к действию лектиноподобных белков *Cuscuta europeae* и приводит к гибели клеток крови как лейкозных, так и нормальных.

В дальнейшем нами изучено действие ЛПБ<sub>50</sub> *Cuscuta europeae* на перевиваемую культуру клеток В-16 (рак кожи - меланома).

Установлена высокая дозозависимая цитотоксическая активность ЛПБ<sub>50</sub> (93%, 61% и 46% при дозах 100 мкг/, 10 мкг/мл и 1мкг/мл, соответственно) на клетках В-16.

Полученные нами результаты дают основу сочетанного использования конвенциональных противоопухолевых препаратов с веществами, предлагаемыми альтернативной медициной, как в случае применения Искадора, стандартизованного по лектину LM-1.

В данном случае можно использовать цитотоксическое действие лектинов *Cuscuta europeae* наружно в виде гелей или мазей для лечения кожных заболеваний, включая меланому.

Литература

- [1] Ziegler R. Mistletoe preparation Iscador: are there methodological concerns with respect to controlled clinical trials // eCAM. – 2009. – V. -6. –P.19-30
- [2] Хашимова З.С., Кахорова К.А., Ишимов У.Ж., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И. Выделение, характеристика и биологическая активность белков *Cuscuta europeae*. Химия природных соединений, 2. 2022. -С.273-275.
- [3] Хашимова З.С., Кахорова К.А., Сагдиев Н.Ж., Ибрагимов Ф.А., Береснева Ю.В., Тураев А.С., Салихов Ш.И. Штамм культивируемых клеток рака тонкой кишки мышей АКАТ, клон Е7 // Патент на изобретение РУз №IAP 05428 от 06.06.2017.

## ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНОПИРИМИДИНОВ

Тошева Н.А., Умарова М.Р., Хамидова У.Б., Бердиев А.У., Ортиков И.С.,  
Элмуратов Б.Ж., Азимова Ш.С.

*Республика Узбекистан, г. Ташкент 100170, ул. Мирзо Улугбека 77, Институт Химии  
Растительных Веществ АН Руз, nika1705@bk.ru*

Тиенопиримидины являются одним из наиболее широко используемых и изученных строительных блоков синтетической органической химии, проявляя активность против различных видов злокачественных заболеваний.

Нами на цитотоксическую активность было изучено 10 производных тиенопиримидинов на 4 линиях раковых (HeLa, HBL-100, HEP-2, CCRF-CEM) и 2 линиях здоровых клеток (фибробласты, Vero B) методом МТТ.

Изучена взаимосвязь между структурой и цитотоксическими свойствами этих соединений. Установлено, что среди 10 производных цитотоксически-активными оказались образцы 4-(2-(4-метилбензилиден) гидразинил)-5,6-триметилентиено[2,3-d]пиримидин и 4-(2-(2-хлоробензилиден) гидразинил)-5,6-триметилентиено[2,3-d]пиримидин. Так, значение  $IC_{50}$  (концентрация, при которой гибнет 50% клеток) для вещества 4-(2-(4-метилбензилиден) гидразинил)-5,6-триметилентиено[2,3-d]пиримидин составили: 87  $\mu$ M на клетках HBL-100 и 79,6  $\mu$ M в отношении линии HeLa. Также цитотоксическая активность была проявлена образцом 4-(2-(2-хлоробензилиден) гидразинил)-5,6-триметилентиено[2,3-d] пиримидин на клетках HeLa – 52,6 % ( $IC_{50}$ =87,8  $\mu$ M), на клетках HBL-100 процент подавления составил 45,6 %, а также на клетках CCRF-CEM -46,4%.

На клеточных линиях здоровых клеток (фибробласты, Vero B) было изучено соединение 4-(2-(2-хлоробензилиден) гидразинил)-5,6-триметилентиено[2,3-d] пиримидин. При этом установлено, что оно менее токсично (28,8%), чем препарат сравнения Цисплатин (76,7%).

### Литература

- [1] Bozorov K, Zhao J-Y, Elmuradov B, Pataer A, Aisa HA. Eur J Med Chem. 2015; 102:552–573.
- [2] Kotaiah Y, Harikrishna N, Nagaraju K, Rao CV. Eur J Med Chem. 2012;58:340–345.
- [3] Bassetto M, Leyssen P, Neyts J, Yerukhimovich MM, Frick DN, Brancale A. Eur J Med Chem. 2016;123:31–47.
- [4] Niks M., Otto M. Towards an optimized MTT assay// Journal of Immunological Methods, 1990, 130, p.149-151.
- [5] Пономаренко Е.А., Диатроптова М.А., и др. Оптимизация протокола получения культуры дермальных фибробластов крыс. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021, №2, с. 62-69

## ПРОИСХОЖДЕНИЕ И БИОХИМИЧЕСКОЕ ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО (ОЖИРЕНИЯ) СИНДРОМА

Зарипова М.Р., Рахмонова Г.Г., Гайибова С.Н., Гайибов У.Г.

100125, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 83, ЎЗР ФА  
Биоорганик кимё институти, [email: texrangiz1004@gmail.com](mailto:texrangiz1004@gmail.com)

**Актуальность.** Метаболический синдром представляет собой комбинацию метаболических нарушений, включая абдоминальное ожирение, непереносимость глюкозы, гипертензию и дислипидемию, сердечно-сосудистая патология, неалкогольная жировая болезнь печени, некоторые виды рака и т.д [1]. У пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца смертность от сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 5 раз для женщин и в 2 раза для мужчин, а инфаркт миокарда и инсульт встречаются в 3,5 раза чаще. С точки зрения общественного здравоохранения и клинической практики эпидемия ожирения, патогенетической основой которого является инсулинорезистентность (ИР), становится основной социально-экономической проблемой человечества, для решения которой чрезвычайно важны ранняя диагностика и своевременное эффективное лечение основных составляющих метаболического синдрома [2].

Среди средств и методов профилактики, а также лечения при ожирении определенную роль играют препараты растительного происхождения, поскольку они часто содержат разнообразные наборы биологически активных соединений с несколькими механизмами действия, которые могут потенцировать активность друг друга или иметь синергетический эффект, обеспечивая большую пользу, чем одно химическое соединение. Фитотерапевтические мероприятия при лечении и профилактике метаболического синдрома должны быть направлены на основные звенья патогенеза данного синдрома. При этом, используются растительные средства, которые значительно улучшают уровень глюкозы в крови, нормализуют углеводный обмен, повышают чувствительность тканей к инсулину, активируют метаболизм и липолиз. Так литературные данные свидетельствуют, что экстракты родиолы, боярышника, женьшеня, брусники угнетают синтез холестерина и триглицеридов. Кроме этого, экстракты облепихи, ромашки, сушеницы препятствуют гидролизу и всасыванию жиров в кишечнике и способствуют их выведению из организма.

Ученые нашего института изучают происхождение метаболического синдрома и его влияние на различные заболевания на основе экстрактов лекарственных растений.

**Целью** работы является развитие метаболического синдрома у белых лабораторных крыс и определение биохимических показателей в их крови.

**Методы исследования и материалы.** Исследования по индукции метаболического синдрома (ожирения) проводятся на половозрелых крысах, самцах, масса тела  $200 \pm 20$  г. В этой эксперименте животных обычно кормят в режиме свободного доступа высококалорийным кормам, богатым жирами, сахарами или их комбинацией. Для ускорения развития ожирения у крыс рекомендуется содержать их при более высокой температуре окружающей среды, увеличивая период пребывания в темноте [3].

Крыс кормили высококалорийными жирами, углеводами (сахарозой, фруктозой) в течение 6 месяцев, для исследования отбирали крыс с массой тела  $450 \pm 30$  г. Эксперименты состояли из двух групп: 1 – интактная группа, 2 – группа с метаболическим синдромом, из каждой группы было взято по 6 крыс. Чтобы выяснить, развился ли у крыс метаболический синдром, проводили биохимические анализы сыворотки их крови. С целью оценки

биохимических показателей в сыворотке крови их определяли уровень общего белка (ОБ), глюкозы, аланин-, аспартат-аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) с помощью самых чувствительных тестов, выпускаемых компанией «CYPRESS DIAGNOSTICS» [4]. Статистическую обработку полученных результатов и прорисовку изображений проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel. Эксперименты проводились путем вычисления среднего арифметического 4–7 различных опытов. Разницу между значениями, полученными в контроле, опыте и опыте + объект исследования, рассчитывали по t-критерию. Бунда  $R < 0,05$ ; Значения  $R < 0,01$  и  $R < 0,001$  представляют собой статистическую достоверность.

**Результаты и их анализ.** По результатам исследования количество ОБ у животных контрольной группы с метаболическим синдромом составило  $111,6 \pm 3,1$  г/л, а у животных интактной группы -  $58,3 \pm 6,3$  г/л, что составляет в 1,9 раза выше, чем в интактной группе, отмечена достоверная разница ( $p=0,004$ ). Уровень глюкозы также имел тенденцию к повышению в группе метаболического синдрома ( $6,65 \pm 0,67$  ммоль/л) по сравнению с интактной группой ( $4,2 \pm 0,50$  ммоль/л) и достигал тенденции ( $p=0,06$ ), но статистически значимой разницы не было. Количество АЛТ в контрольной группе составило  $145,8 \pm 5,8$  Ед/л, что в 2 раза превышало аналогичный показатель в интактной группе ( $72,9 \pm 6,6$ ) и достигало статистически значимой разницы ( $p=0,003$ ). Такой же результат наблюдался и по количественным показателям АСТ, которые составили  $140 \pm 5,9$  Ед/л в контрольной группе и  $59,2 \pm 2,1$  Ед/л в интактной группе и были в 2,3 раза выше контроля, достигая статистически значимой разницы ( $p=0,001$ ). Количество общего холестерина у животных интактной группы составило  $21,42 \pm 1,5$  мг/дл. В группе животных с метаболическим синдромом этот показатель составил  $25,5 \pm 1,4$  мг/дл, что увеличилось по сравнению с интактной группой, но статистических различий не наблюдалось. Количество триглицеридов в сыворотке крови крыс интактной группы составляло  $0,94 \pm 0,02$  ммоль/л, а в контрольной группе -  $2,26 \pm 0,05$  ммоль/л, что имело статистически значимую разницу ( $p=0,0001$ ). Результаты исследования представлены в таблице ниже.

Оценка биохимических показателей сыворотки крови крыс с метаболическим синдромом,  
( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

Группы	ОБ г/л	Глюкоза ммоль/л	АЛТ Е/л	АСТ Е/л	ОХ мг/дл	ТГ ммоль/л
Интакт	$58,3 \pm 6,3$	$4,2 \pm 0,50$	$72,9 \pm 6,6$	$59,2 \pm 2,1$	$21,42 \pm 1,5$	$0,94 \pm 0,02$
Контроль	$111,6 \pm 3,1$ $p=0,004$	$6,65 \pm 0,67$ $p=0,06$	$145,8 \pm 5,8$ $p=0,003$	$140 \pm 5,9$ $p=0,001$	$25,5 \pm 1,4$	$2,26 \pm 0,05$ $p=0,0001$

**Вывод.** По результатам исследования можно сделать вывод, что результаты биохимического анализа общего белка, глюкозы, АЛТ, АСТ, триглицеридов в сыворотке крови интактных крыс и крыс с метаболическим синдромом показали существенные отличия друг от друга. Поэтому в наших будущих экспериментах можно будет изучить влияние экстрактов родиолы, аюги и сущеницы на крыс с метаболическим синдромом.

#### Литература

[1] Daskalopoulou, S.S., Athyros, V.G., Kolovou, G.D., Anagnostopoulou, K.K., Mikhailidis, D.P. (2006). Definitions of metabolic syndrome: Where are we now? Current vascular pharmacology, 4(3), 185–197.



[2] Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 55/2013

[3] Байрашева В.К., Пчелин И.Ю., Егорова А.Э., Василькова О.Н., Корнюшин О.В. “Экспериментальные модели алиментарного ожирения у крыс” *Juvenis scientia*, no. 9-10, 2019, pp. 8-13.

[4] *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая* / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

INVESTIGATIONS OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF  
*CURCUMA LONGA* TURMERIC ESSENTIAL OIL GROWN IN  
SURKHANDARYA REGION

<sup>a</sup>Tursunova M.R., <sup>b</sup>Soliev A.B., <sup>c</sup>Inogamov U.K

<sup>a</sup>Tashkent Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Uzbekistan,  
100084, 37, C. Aitmatov str., Tashkent, Uzbekistan, phone: (+99871)234-77-67  
e-mail: [malikaphd@mail.ru](mailto:malikaphd@mail.ru)

<sup>b</sup>Turin Polytechnic University in Tashkent,  
100095, 17, Little Ring Road, Tashkent, Uzbekistan, phone; (+99871) 246-80-52  
<sup>c</sup>Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan

Turmeric essential oil is a natural health remedy and has anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial and anti-aging properties. It contains various chemical compounds, being rich on tumeron (up to 60%), curcumin, atlantones, fellandren, limonene, borneol, ketones, sabinene and 1,8-cineol. For many years, research has been conducted to study the chemical composition and pharmacological properties of essential oils from turmeric rhizomes of Indian origin. However, few research has been conducted to study the biological activity of the essential oils from the rhizome grown in our region. Therefore, the purpose of this study was to isolate and study the specific activity of the oil extracted from *Curcuma longa* rhizomes grown in Surkhandarya region.

The essential oils of the plant have been extracted using hexane, then purified by filtration and condensed on a rotary evaporator. Further, investigations have been conducted to study the chemical composition of the essential oils based on local raw materials on a gas chromatography coupled with a triple quadrupole mass spectrometry (Thermo Fisher Scientific, USA). Identification of the obtained chromatograms was performed using a library of reference mass spectra.

The determination of the anti-inflammatory activity of essential oils from local raw materials was carried out in the acute aseptic inflammation model using dextran. Turmeric essential oil of Indian origin was taken as a comparison drug. White rats, weighing 130-180 g of both sexes, were used to study the anti-inflammatory properties of essential oils in the experiments carried out. A study on the anti-inflammatory activity of essential oils from *Curcuma longa* rhizomes of Indian and local raw materials showed that essential oils have an equally significant effect on dextran edema in rats. Thus, according to the results of a study on the anti-inflammatory activity of turmeric essential oil of the Surkhandarya region, it can be concluded that the essential oil has anti-inflammatory activity.

## ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF EXTRACTS OF ENDOPHYTIC FUNGI ISOLATED FROM *CYNARA CARDUNCULUS*

<sup>1</sup>Dolimov Kh.Kh., <sup>2</sup>Mardieva K.M., <sup>1</sup>Ubaydullaeva Sh.X., <sup>1</sup>Abdurashidov A.A.,  
<sup>1,2</sup>Eshboev F.B., <sup>1</sup>Azimova Sh.S.

<sup>1</sup>S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, 100170, Tashkent, Mirzo Ulugbek str. 77, Tashkent 100000, Uzbekistan;

<sup>2</sup>Institute of Fundamental and Applied Research "Tashkent Institute of Irrigation and Agricultural Mechanization Engineers", National Research University, 39 Kori Niyoziy Str., Tashkent 100000, Uzbekistan;

Human pathogen antibiotic resistance and the emergence of multi-resistant bacterial strains is a current problem of clinical relevance and represents a serious threat to human health worldwide. As a result, there is need to discover new novel antibiotics. Fungal endophytes are one of the untapped potential sources of novel antibiotics. With high species diversity and adaptation to various environments, endophytes represent a rich source of metabolites [1].

To isolate the endophytic fungi, the leaves of *Cynara cardunculus* were subjected to surface sterilization. The sterilized leaves were then cut into small pieces and placed on agar media supplemented with antibiotics. The cultures were incubated at a temperature of  $28 \pm 2$  °C until fungal growth became evident. The fungal isolates were further cultivated in conical flasks containing potato dextrose broth, with continuous shaking at 180 rpm for 15 days at 28 °C. After the incubation period, the fungal mycelia were extracted three times using ethyl acetate (EtOAc) as the solvent. The EtOAc extracts were then evaporated to obtain crude EtOAc extracts. Finally, the antimicrobial activities of these EtOAc extracts derived from the fungal isolate obtained from *Cynara cardunculus* were evaluated against various microorganisms, including *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (RKMUz - 5), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27879), *Escherichia coli* (RKMUz - 221), and the yeast *Candida albicans* (RKMUz - 247). The antimicrobial activity of the extracts obtained from endophytic fungal isolates derived from *Cynara cardunculus* was evaluated using the agar disk-diffusion method, as described in reference [2].

Table 1. Antimicrobial activities of EtOAc extracts obtained from fungal isolates of *Cynara cardunculus*

Fungal Isolates	Inhibition Zone (mm, $\pm$ SE, $p \leq 0.05$ )				
	Gram-Positive Bacteria		Gram-Negative Bacteria		Fungus
	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
Isolate 6	23.45 $\pm$ 0.25	25.3 $\pm$ 0.16	12.25 $\pm$ 0.14	8.5 $\pm$ 0.21	8.5 $\pm$ 0.09
Isolate 2.1	N/A	12.4 $\pm$ 0.11	N/A	10.25 $\pm$ 0.23	13.35 $\pm$ 0.12
Ampicillin (10 $\mu$ g/disc)	34.2 $\pm$ 0.26	30.25 $\pm$ 0.20	NT	NT	NT
Ceftriaxone (30 $\mu$ g/disc)	NT	NT	30.3 $\pm$ 0.15	20.3 $\pm$ 0.16	NT
Fluconazole (25 $\mu$ g/disc)	NT	NT	NT	NT	30.5 $\pm$ 0.13

NA no activity; NT not tested.

In this study, two fungal isolates isolated from the *Cynara cardunculus* leaves and antimicrobial activities of their EtOAc extracts were conducted. According to the results, the extracts of isolate 6 showed pronounced activities against Gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis* with inhibition zones of  $25.3 \pm 0.16$  mm and  $23.45 \pm 0.25$  mm respectively. The extract of the isolate 6 showed appreciable activities against Gram negative bacteria and *Candida albicans*. However, extract of isolate 2.1 showed appreciable activities against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* with inhibition zones of  $12.4 \pm 0.11$  mm,  $10.25 \pm 0.23$  mm, and  $13.35 \pm 0.12$  mm. Nowadays, we are working on the molecular identification of active isolates and the chemical composition of the fungal extracts for identification of active compounds.

#### References

- [1] Eshboev, F.; Karakozova, M.; Abdurakhmanov, J.; Bobakulov, K.; Dolimov, K.; Abdurashidov, A.; Baymirzaev, A.; Makhnyov, A.; Terenteva, E.; Sasmakov, S.; et al. Antimicrobial and Cytotoxic Activities of the Secondary Metabolites of Endophytic Fungi Isolated from the Medicinal Plant *Hyssopus officinalis*. *Antibiotics* 2023, 12, 1201. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12071201>
- [2] Ziyadullaev, M.; Karimov, R.; Abdurazakhov, A.; Parmanov, A.; Sasmakov, S.; Abdurakhmanov, J.; Eshboev, F.; Azimova, S. Synthesis of 6-Substituted 3(H)-Quinazolin-4-Ones and Their Antimicrobial Activity. *Pharm. Chem. J.* 2023, 57, 373–377. <https://doi.org/10.1007/s11094-023-02892-3>.

## СКРИНИНГ ПРОДУЦЕНТОВ ПРОТЕАЗНОЙ АКТИВНОСТИ И РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ИХ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

Ишанходжаев Т.М., Рахмонов Р.А., Холиков А.Ф., Муртазов А.К., Саъдуллаев Ш.Т.,  
Алимова Б.Х., Махсумханов А.А.

100128, Ташкент, ул.А. Кадыри 7Б. Институт микробиологии АН РУз, тел. (998-71)241-92-28, 241-45-21, эл. почта: [microbio@academy.uz](mailto:microbio@academy.uz);

Микроорганизмы рода *Bacillus* являются эффективными продуцентами различных метаболитов, в том числе ферментов протеаз. Получение протеаз, с помощью микроорганизмов, оказалось намного рентабельней, чем из растений и животных и отличаются простотой технологии производства и экономичностью. Известно, что щелочные протеазы привлекают к себе внимание возможностью применения их не только в промышленности: моющие средства, продукты питания, кожевенное производство, но и в фармацевтике. Учитывая выше отмеченное в настоящей работе представлены результаты исследования протеазной активности 20 продуцентов из рода *Bacillus* spp. в различных условиях культивирования.

### Методы и материалы исследования

В работе было исследовано 20 продуцентов из рода *Bacillus* spp из местной коллекции Института микробиологии АН РУз и лаборатории «Энзимологии». Были проведены исследования протеазной активности продуцентов на твердой среде с казеином и количественное определение протеазной активности продуцентов на жидкой среде по методу Ансона при различных pH и сроках культивирования как описано в работах [1,2]. Наиболее активные продуценты протеазной активности охарактеризованы микроскопическими методами и с помощью масс спектрометрии Maldi Tof MS. Протеазную активность выражали в единицах активности фермента в мл культуральной жидкости, что соответствует единице активности фермента, которое необходимо для высвобождения 1 мкмоль тирозина в минуту.

### Результаты исследования

В результате первичного качественного скрининга на субстрате с казеином при различных значениях pH отобрано шесть наиболее активных штаммов бактерий, у которых зоны деградации казеина после 48 часов культивирования составляли от 14 мм до 18 мм.

Отобранные в результате первичного скрининга бактериальные штаммы культивировали в жидкой питательной среде (Nutrient Broth) с 1% казеином. При культивировании отобранных штаммов на жидкой питательной среде при различных значениях pH, максимальная протеазная активность наблюдалась для штаммов *B. clicheniformis* -119, *B. endophyticus* -X3, *B. subtilis* -X7 при pH = 8,0, и составляла 72, 68 и 75 Ед.акт. протеазы в мл культуральной жидкости (рис 1).

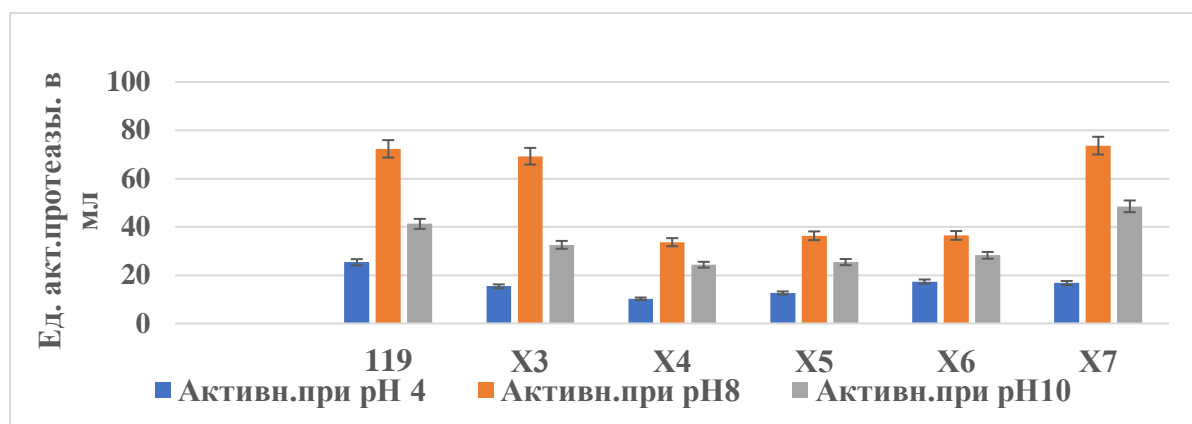


Рисунок 1. Протеазная активность отобранных шести штаммов рода *Bacillus* на жидкой питательной среде при различных значениях pH.

При измерении протеазной активности в течении 96 часов инкубации наибольшая активность наблюдается в период с 48 до 72 часов (см. рисунок 2). При этом абсолютные значения увеличиваются с  $42,0 \pm 6,1$  до  $74,0 \pm 6,5$  Ед. актив. протеазы в миллилитре культуральной жидкости. К концу 96 часов инкубации активность падает на 67 - 73%. Наибольшая протеазная активность наблюдается при pH 8,0, наименьшая при pH 4,0.

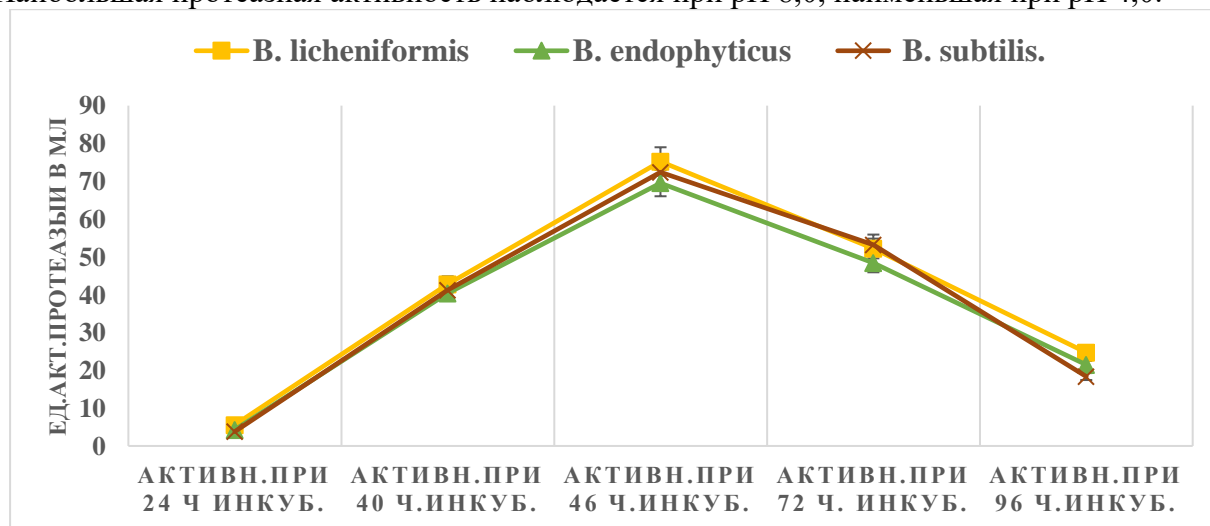


Рисунок 2. Протеазная активность трех продуцентов при различных сроках инкубации.

Таким образом, результаты исследований показывают, что отобранные штаммы *B. licheniformis*, *B. endophyticus* и *B. subtilis* наибольшую протеазную активность проявляют при pH 8,0 и 48 часов инкубации, возможно, при подборе оптимальных сред культивирования можно увеличить протеазную активность на единицу биомассы продуцентов для их практического применения в будущем.

#### Литература

[1] С. Suganthi, А. Mageswari, S. Karthikeyan, М. Anbalagan, А. Sivakumar, K.M. Gothandam, Screening and optimization of protease production from a halotolerant *Bacillus licheniformis* isolated from saltern sediments, Journal of Genetic Engineering and Biotechnology (2013) 11, 47–52.



[2] Masi C, Gemechu G., Tafesse M. Isolation, screening, characterization, and identification of alkaline proteaseproducing bacteria from leather industry effluent. Annals of Microbiology (2021) 71:24, <https://doi.org/10.1186/s13213-021-01631->

ИММУНОГИСТОКИМЁ ТЕКШИРУВИ ЎТКАЗИЛГАН КЎКРАК  
БЕЗИ САРАТОНИ БЕМОРЛАРИДА HER2NEU РЕЦЕПТОРИ ВА TP53  
ГЕНИ PRO47SER ПОЛИМОРФИЗМНИ БОҒЛИҚЛИК  
МЕХАНИЗМЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ

<sup>1</sup>Авезов Н.Ш., <sup>2</sup>Қодирова Д.А., <sup>1</sup>Тўраев А.С., <sup>4</sup>Максудова А.Н., <sup>5</sup>Усманова Ш.Т.,  
<sup>5</sup>Султанбекова И.А., <sup>6</sup>Абдуллаева М.М., <sup>6</sup>Худойбердиева Н.В., <sup>3</sup>Алимов Т.Р.,  
<sup>3</sup>Бобоев К.Т.

<sup>1</sup>ЎзФА Обид Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти, [nodir-ibh@mail.ru](mailto:nodir-ibh@mail.ru)

<sup>2</sup>М.Улугбек номли ЎЗМУ хузуридаги Биофизика ва биокимё институти

<sup>3</sup>ЎЗР ССВ РИ гематология илмий-амалий тиббиёт маркази

<sup>4</sup>Тошкент Фармацевтика институти

<sup>5</sup>Тошкент Педиатрия Тиббиёт институти

<sup>6</sup>М.Улугбек номидаги ЎЗМУ

Кўкрак бези саратоми (КБС) саратоннинг асосий турларидан бўлиб, саратон ўлими бўйича дунёда биринчи ўринда туради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотида кўра, дунёда 2020 йилнинг ўзида 2,3 млн аёлларга КБС ташхиси қўйилди, шулардан 685 минг нафари вафот этган. КБС аёлларда саратон касалликлари ичида биринчи ўринда туради, яъни дунёда саратон ташхиси қўйилган аёлларнинг тўрттадан биттаси (24,2%) КБСга мос келади. Ўзбекистонда бир йилнинг ўзида рўйхатга олинган саратон касалликларидан, 24,6% аёллар орасида КБСга чалинганлиги қайд этилган. Ғарб популяциясида КБС билан касалланиш бошқа популяцияларга қараганда сезиларли даражада юқори. Шунга қарамай, КБС туфайли юзага келган янги ҳолатларнинг 50% ва ўлимнинг тахминан 60% ривожланаётган мамлакатларга тўғри келади. Бунинг сабаби ривожланган мамлакатларда КБС касаллигини биомаркёрлар ёрдамида олдиндан аниқлашдир. Шу сабабдан, Ўзбекистонда КБСни олдини олиш ва даволашда янги замонавий инновацион технологиялардан фойдаланган ҳолда касалликни молекуляр генетик жиҳатдан ўрганишни тақозо этади. КБС ташхислашдаги иммуногистокимё(ИГК) таҳлили, саратон шаклланишининг структуравий хусусиятларини ўрганишда, унинг ривожланиш тезлиги, тажовузкорлиги ва касалликнинг оғирлигини ўрганишда талаб қилинади. Унинг ёрдами билан хужайралар ва уларнинг таркибий қисмлари, рецепторларнинг молекулалари ва ферментларини аниқлаш, баъзи бирикмаларнинг синтез жараёнларини батафсил ўрганиш мумкин. Ушбу омилларнинг мавжудлиги, концентрациясини аниқлаш, уларнинг мақсадли препаратга сезгирлиги ва даволаш схемасини тузиш учун жуда муҳимдир. Бунинг учун биопсия ёки жарроҳлик йўли билан олинган ўсма тўқимасини ИГК таҳлил қилиш билан аниқлаш мумкин. КБС биопсияси орқали ўтказилган тест натижалари, одатда терапия бошланишидан олдин амалга оширилади. Шунингдек, ўсимта хужайраларининг эпидермал ўсиш омили HER2/neu рецептори КБС ҳолатларининг тахминан учдан бирида ушбу бирикмаларнинг кўпайган таркиби аниқланади. HER2-ўсма ҳолати моноклонал антитаналар гуруҳидан мақсадли дорилар билан анти-HER2 терапияси курсини ўтказиш зарурлигини аниқлаш учун қўлланилади. Мақсадли имунитетли дорилар фақат HER2/neu таний олади ва блоклайди, бу ўсманинг тез ўсишини пасайтиради ва уни кимё терапияга сезгир қилади. Кимё терапияни мақсадли дорилар билан биргаликда қўллаш даволаш самарадорлигини сезиларли даражада оширади ва шу йўл билан касалларнинг омон қолиш фоизини ҳам оширади. Ушбу касалликнинг шаклланиши ва ривожланиш механизмларини ўрганиш масаласи ҳозирги кунда замонавий тиббиётнинг долзарб муаммосидир. КБС бузилишларида алоҳида ўринни

онкосупрессор генларнинг, хусусан, хужайра жараёнларнинг асосий бошқарувчиси бўлган TP53 генининг зарарланиши эгаллайди.

**Ишнинг мақсади.** Иммуногистокимё текширув ўтказилган кўкрак беи саратони беморларида Her2/neu рецептори ва TP53 гени Pro47Ser полиморфизмни боғлиқлик механизмларининг таҳлил қилиш.

**Тадқиқотнинг материал ва усуллари.** Тадқиқот учун ЎзР ССВ Республика ихтисослашган Онкология ва Радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент шаҳар филиали маммология бўлимида маммография, гистология ва ИГК текшируви натижалари асосида 42 нафар КБС ташҳиси қўйилган бемор аёллар олинди. Ушбу тадқиқотнинг молекуляр генетик текширувлари ЎзР ССВ Республика ихтисослашган гематология илмий амалий тиббиёт марказининг молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялар бўлимида қуйидагича ўтказилди. Ўрганилаётган гуруҳларнинг периферик қонидан “АмплиПрайм Рибо-преп” (ООО «Некст Био», Россия) ва “Diatom™ DNA Prep 100” (Лаборатория Изоген, Россия) тўпламлари ёрдамида ДНК ажратилди. ДНК миқдорини ва сифати NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) спектрофотометр ёрдамида текширилди. Онкосупрессор TP53 гени Pro47Ser полиморфизмини аниқлашда Литех (Россия) фирмасининг тест-тўплами ёрдамида ишлаб чиқарувчиларнинг кўрсатмаларига мувофиқ полимераза занжирли реакцияси (ПЗР) 2720 «Applied Biosystems» (АҚШ) амплификаторида амалга оширилди. ПЗР махсулотларининг мавжудлигини 3% агароза гелида электрофорез ўтказилиб, трансиллюминатор (Биоком UVT1) жихозида кўрилди. Олинган натижаларнинг статистик таҳлили «WINPEPI 2016, Version 11.65» ва «EpiCalc 2000 Version 1.02» статистик компьютер дастурлари ёрдамида амалга оширилди.

**Олинган натижалар.** Бунда, 42 нафар КБС беморларини ИГК, яъни одамнинг эпидермал ўсиш фактори рецепторлари 2 (Her2/neu) маркёри ва TP53 гени Pro47Ser полиморфизми орасида боғлиқлик аҳамиятининг таҳлили ўтказилди.

1-жадвал

ИГК текшируви ўтказилган КБС беморлари билан TP53 гени Pro47Ser полиморфизмнинг генотипик боғлиқлиги

Pro47Ser		Her2/neu-ҳолати	
Генотиплар	n	+	-
C/C	40	18	22
C/T	2	1	1
Жами	42	19	23

*Изоҳ:* (+) – ижобий ёки мусбат; (-) – салбий ёки манфий; ТТ - генотип учрамади.

Шунингдек, юқоридаги жадвалда Her2/neu маркёрининг TP53 ген Pro47Ser полиморфизми билан боғлиқлигини солиштириб кўрилганда C/C генотипли КБС аёлларининг натижалари орасида фарқ аниқланди. Бунда ИГК текшируви ўтказилган 40 нафар C/C генотипли КБС аёлларидан 18 нафар (45,0%) беморда Her2/neu мусбат ва қолган 22 нафар (55,0%) беморда салбий натижа кузатилди. Шундай қилиб, ушбу C/C генотипли ва мусбат кўрсаткичли 45,0% ИГК текширувидан ўтган КБС аёлларида мақсадли иммунитетли дориларга сезгирлиги самарали, қолган 55,0% беморларда ушбу терапия самарасиз эканлиги аниқланди. Шунингдек, C/T генотипни 2 нафар беморлардан 1 нафар (50,0%) беморда Her2/neu мусбат ва қолган 1 нафар (50,0%) беморда Her2/neu салбий кўрсаткич аниқланди. Демак, ушбу аёлларнинг 50,0% мақсадли иммунитетли дориларнинг терапия ижобий ва қолган 50,0% салбий натижа кўрсатиши аниқланди. Ушбу полиморфизмнинг T/T генотипи беморларда учрамаганлиги аниқланди. Статистик таҳлил ўтказилганда  $p > 0.05$  эканлиги маълум бўлди.

**Хулоса.** Демак, ИГК текширувлари ўтказилган КБС аёлларида, TP53 гени Pro47Ser полиморфизми ва ИГК маркёрлари билан боғлиқлиги аниқланди. Биз ушбу TP53 гени Pro47Ser полиморфизмини, ИГК текширувлари ўтказилган КБС касаллигини прогнозлашда генетик маркёр сифатида қўллаш мумкин деб ҳисоблаймиз.

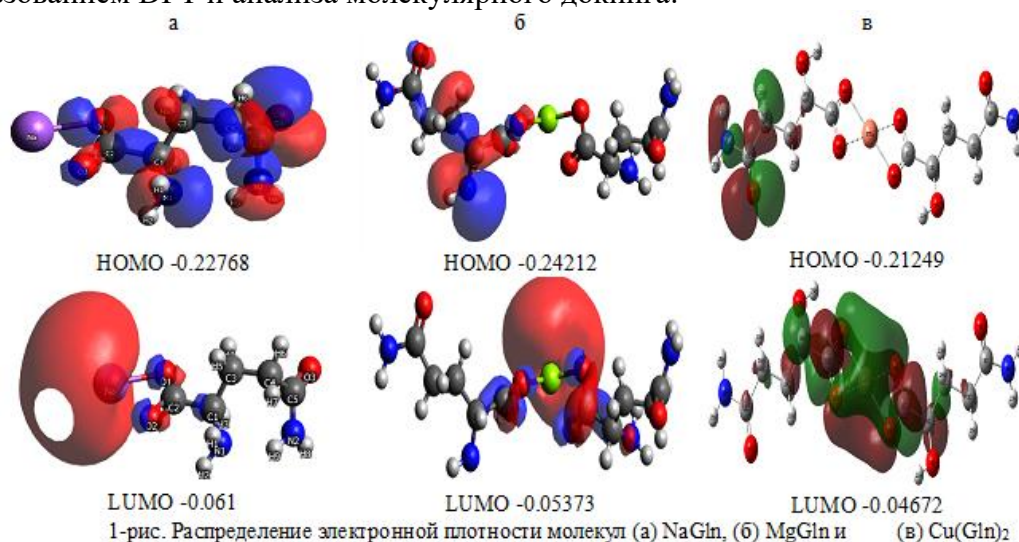
## ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ 3d МЕТАЛЛОВ НА ОСНОВЕ ГЛЮТАМИНА

<sup>1</sup>Ганиев Б.Ш., <sup>1</sup>Холикова Г.К., <sup>1</sup>Мардонов У.М., <sup>2</sup>Ашуров Ж.М.

<sup>1</sup>Республика Узбекистан, г. Бухара, 200117, ул.М.Икбол 11, Бухарский государственный университет, [b.sh.ganiyev@buxdu.uz](mailto:b.sh.ganiyev@buxdu.uz)

<sup>2</sup>Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125, ул.Мирзо Улугбека 83, Институт биоорганической химии им. А.С.Садыкова АН РУз, [atom.uz@mail.ru](mailto:atom.uz@mail.ru)

Роль координационных соединений в природе и в биологических системах имеет решающее значение. Большинство ионов металлов необходимы для поддержания гомеостаза человека и играют жизненно важную роль во многих биологических процессах, действуя как ко-факторы в функционировании белка, тем самым стабилизируя, регулируя и завершая ряд клеточных функций. Переходные металлы сыграли жизненно важную роль в разработке новых лекарственных препаратов на основе металлов. Следовательно, крайне важно выбрать эффективные хелаты с координирующими свойствами, подходящие для надлежащей стабилизации данного металлического ядра. L-глутамин (L-gln) участвует во многих метаболических и биохимических процессах и поддерживает быстро пролиферирующие клетки, такие как энтероциты и лимфоциты, а также действует как переносчик  $N_2$  и  $NH_4^+$  в почках и печени [1]. Продолжая работу в этой области [3,4], мы сообщаем здесь о биологических активностях комплексах 3d металл ионов –  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ , обладающих уникальными свойствами от координационных до биоцидных, являясь мощным цитотоксичность приводит к противоопухолевой активности. В дополнение к этому для вышеуказанных систем были выполнены теоретические расчеты с использованием DFT и анализа молекулярного докинга.



1-рис. Распределение электронной плотности молекул (а) NaGln, (б) MgGln и (в) Cu(Gln)<sub>2</sub>

Вычисления DFT расчеты выполнены по программе ORCA. Расчеты электронной структуры с полной оптимизацией геометрии двух систем выполнены в рамках неограниченного метода функционала плотности (DFT) с функционалом B3LYP и валентно-расщепленным базисным набором def2-TZVP [5,6]. Результаты расчета были проанализированы и визуализированы с помощью программ Avogadro и ChemCraft [6,7]. Рассчитанный энергетический разрыв HOMO-LUMO соответствует порядку комплексов Na (-0.22768/-0.061,  $\Delta=-0.16668$  эВ), Mg (-0.24212/-0.05373,  $\Delta=-0.18839$  эВ), Cu(II) (-

0.21249/-0.04672,  $\Delta$ =-0.16577 эВ), Zn(II) (-0.24810/-0.03819,  $\Delta$ =-0.20991 эВ). Графическое изображение орбиталей НОМО и LUMO комплексов глутамина приведено на рис. 1.

Метод молекулярного докинга широко используется в химии и биологии для определения новых биологически активных соединений на основе взаимодействия рецептор-субстрат. Кроме того, метод позволяет изучить механизм взаимодействия лиганда или комплекса с макромолекулой и найти благоприятную конформацию лиганда в активном центре белка. В связи с этим мы исследовали взаимодействие комплексов глутамина с белком, полученном из *P. aeruginosa* (PDB ID: 1U1Z) с использованием программы Argus Lab [8]. 3D структура белка кишечной палочки для данного исследования (PDB ID: 1U1Z) получена из базы данных Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)). Затем, в онлайн сервере определены активные центры (сайт) белка и выбран активный сайт с наибольшим объемом. Молекулу лиганда готовили в программе Avogadro [9]. Далее, в онлайн сервере CB-Dock2 определяли энергию связывания комплексов глутамина с белком 1U1Z. Полученные информации о молекулярном докинге апробируется на конференции в очном формате.

#### Литература

- [1] K.J. Waldron, J.C. Rutherford, D. Ford, N.J. Robinson, Metalloproteins and metal sensing, *Nature* 460 (2009) 823–830.
- [2] C. Andreini, I. Bertini, G. Cavallaro, G.L. Holliday, J.M. Thornton, Metal ions in biological catalysis: from enzyme databases to general principles, *J. Biol. Inorg. Chem.* 13 (2008) 1205–1218.
- [3] Ganiyev B.Sh., Mardonov U.M., Ashurov J.M. Study of IR, ESR-spectroscopy, structural and biological properties of 3d metal ion complexes with glutamine. *Nanoscience and Nanotechnology: An Indian Journal*. Vol. 16. Issue. 6. 2022. Mini Review. doi: 10.37532/0974-7494.2022.16(6).169
- [4] Ганиев Б.Ш., Мардонов У.М., Ашуров Ж.М. Изучение фармакологической активности комплексов глутамина. *Химия и химическое образование XXI века: сборник материалов VII Всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения профессора В. В. Перекалина и 60-летию факультета химии РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург. 28-31-марта. 2023.* – С. 33
- [5] Neese F. // *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput.Mol.Sci.* 2012. V.2. N.1. P.73-78.
- [6] Snyder, Henry David, and Tugba G. Kucukkal. "Computational chemistry activities with Avogadro and ORCA." *Journal of Chemical Education* V.98. N.4 2021. P.1335-1341.
- [7] Andrienko, G. A. "ChemCraft, Version 1.8 (build 489)." URL: <http://www.chemcraftprog.com> (2020).
- [8] Liu, Yang, et al. "CB-Dock2: Improved protein–ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting." *Nucleic acids research* 50. W1 (2022): W159-W164.
- [9] Hanwell M. D. et al. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform // *Journal of cheminformatics*. – 2012. – Т. 4. – №. 1. – С. 1-17.



**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО  
КОМПЛЕКСА ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ПРОИЗВОДНЫМ  
КОЛХИЦИНА НА ОПУХОЛИ КРЫС ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ И  
ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ**

**Зиявитденова С.С., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Холтураева Н.Р., Ибрагимов А.А.**

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
Онкологии и Радиологии МЗ РУз, 700174, Ташкент, ул. Фароби 383*

Нами ранее разрабатывались новые перспективные вещества на основе трополоновых алкалоидов, у которых были выявлены как снижение токсичности в сравнении с исходными алкалоидами, так и увеличение активности от 20 до 40%, в частности, Дэкоцин - производное алкалоида колхицина с активностью выше 80% на Саркоме S 180, РШМ-5 и АКАТОЛе, что позволило этот препарат предложить для клинических испытаний в маевой лекарственной форме.

Для получения водорастворимого препарата использован метод молекулярного капсулирования Дэкоцина с глицирризиновой кислотой (ГК) и комплекс, который назван Дэкоглиц, отличается от исходного Дэкоцина как выраженным снижением токсичности, так и более выраженной активностью (на 20-30%) при внутрибрюшинном введении. Нами ставилась задача выяснить эффект препарата при пероральном применении и его преимущества перед существующими цитостатиками.

**Целью** настоящей работы было изучение противоопухолевой активности нового производного колхицина Дэкоглиц на крысах с опухолевыми штаммами карциносаркома Уокера (КСУ), Саркома 45 и опухоль яичников (ОЯ) в сравнении с эффектом дэкоцина, 5-фторурацила, таксола, этопозида, доксирубицина, а также перорального препарата кселоды.

**Материалы и методы:** Изучение выполнено на 80 беспородных крысах с перевиваемыми опухолями КСУ, С-45 и ОЯ, которым вводили препараты внутрибрюшинно на 4-5 день после перевивки опухоли 10-кратно, кроме того, дэкоглиц вводили перорально. Оценку результатов проводили по стандартным критериям.

**Результаты.** Противоопухолевая активность препарата дэкоглиц при пероральном введении на опухолевом штамме Саркома 45 была высокой –порядка 99/96% с уровнем ремиссий 20%, при внутрибрюшинном введении-96/94%. Его эффект был выше действия кселоды на 25-13% и действия доксирудицина на 31-18% при снижении уровня побочных эффектов. На опухоли ОЯ эффект дэкоглица при внутрибрюшинном введении был 89/76% с уровнем ремиссий 40%, при пероральном-96/86% с уровнем ремиссий 60%. На опухоли КСУ эффект дэкоглица при внутрибрюшинном введении достигал 96/97% с уровнем ремиссий 40%, при пероральном-98/97% с уровнем ремиссий 60%, его эффект был выше препаратов сравнения: дэкоцина на 23-28%, таксола –на 7-11%, 5 фторурацила-на 15-18, этопозида –на 7-9%.

**Закключение.** Новый препарат оказался активнее при пероральном введении, а также был более эффективен в сравнении с исходным Дэкоцином и рядом цитостатиков при меньшем уровне побочных эффектов.

**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ  
ОРГАНОВ КРЫС ПРИ ИЗУЧЕНИИ ТОКСИКОЛОГИИ  
ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА «ДЭКОГЛИЦ»**

**Нишанов Д.А., Мадалиев А.А. Еникеева З.М. Зиявиденова С.С.**

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
Онкологии и Радиологии МЗ РУз (РСНПМЦОиР) МЗ РУз*

Новый препарат дэкоглиц обладает противоопухолевой активностью при пероральном введении на животных с опухолями выше, чем при внутрибрюшинном, поэтому Дэкоглиц предназначается для лечения опухолей в пероральной форме.

При исследовании его хронической токсичности на 40 крысах при пероральном введении в дозах 13,0 26,0 и 68 мг/кг было показано, что при многократном пероральном введении крысам препарат не оказывает влияния на поведение и динамику веса животных, не оказывает токсического действия на состав периферической крови, функцию почек, но увеличивает в печени АлАт, однако через 1 месяц восстановительного периода все эти показатели изменялись в пределах физиологической нормы.

В результате проведенного патоморфологического исследования внутренних органов 3-групп крыс (легких, печени, ЖКТ, кишечника, сердца и селезенки) после применения дэкоглица в течение 30 дней в хроническом эксперименте показано:

- в первой и второй группе при применении дозы 13-26 мг/кг отмечаются единичные дистрофические изменения, в этих дозах у препарата не проявляется токсичность при влиянии на внутренние паренхиматозные органы;

- в третьей группе применение препарата в дозе 68 мг/кг выражается в наличии в отдельных локусах дистрофических изменений и лимфоцитарной инфильтрации паренхиматозных органов, таких как печень, селезенка, легкие и ЖКТ, в этой дозе препарат проявляет на внутренние паренхиматозные органы малую токсичность.

Таким образом, терапевтическая доза 13 мг/кг, а также вдвое увеличенная доза 26мг/кг хорошо переносится животными и не оказывает токсичное действие на функции жизненно важных органов и систем. Максимальная доза препарата 68 мг/кг у экспериментальных животных проявляет на внутренние паренхиматозные органы малую токсичность.

Заключение. Проведенные исследования, в которых показана относительная безопасность применения нового препарата Дэкоглиц в терапевтической дозе, позволяют предложить его в виде таблеток или капсул для применения в качестве цитостатического средства.

## СРАВНЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРЕПАРАТА КОЛХИЦИНОЛ-2 НА СИНТЕЗ ДНК/РНК ОПУХОЛИ ПОЧКИ ЧЕЛОВЕКА И ОПУХОЛИ САРКОМЫ 180

Салихов Ф.С., Ибрагимов А.А., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Камышов С.В.

Бухарский областной филиал РСНПМЦОИР МЗ РУз  
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
онкологии и радиологии, Узбекистан

Скрининг, проведенный на панели опухолей человека в Национальном институте рака США (NCI) *in vitro*, показал высокую цитотоксическую активность вещества К-26 на всех линиях рака почки человека [1]. На основе К-26 получена водорастворимая соль, К-26-в, названная Колхицинол-2, которая оказалась как менее токсичной, так и более активной на ряде из 6 экспериментальных опухолей, однако этот препарат не был исследован *in vitro* на линиях рака почки человека. Известно, что рак почки - одна из наиболее устойчивых к химиотерапии опухолей, что обусловлено гиперэкспрессией гена MDR, поэтому эффективность применяемых лекарственных веществ составляет не более 5%.

В связи с тем, что отсутствуют экспериментальные опухоли животных для рака почки,

**Целью исследования** стало изучение воздействия препарата колхицинол-2 на синтез ДНК/РНК на опухолевые клетки почек 4 пациентов и для сравнения опухоли Саркомы 180 (C-180) *in vitro*.

**Материал и методы.** К суспензии клеток опухолей в 96-луночных планшетах добавляли препараты в ТД мкг/мл и инкубировали 2 ч, при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в CO<sub>2</sub>-инкубаторе. Затем проводили выделение ДНК и РНК по методу Маниатис Т. Количественную оценку концентраций ДНК и РНК контрольных и опытных проб определяли спектрофотометрически при длине волны 260 нм.

**Результаты.** На опухолях рака почки *in vitro* при 1-кратном воздействии К-26-в ингибирует синтез ДНК на 51,3±3,25% и РНК – на 38,8±4,65%, а при 3-кратном – на 98,0±5,86 и 85,0±7,44%. На опухоли C-180 препарат К-26-в после 10-кратного введения, когда он вызывает активность в 98%, ингибирует синтез ДНК опухоли до 95% и синтез РНК – до 65,0%. Исходя из более высокой активности, аналогичной влиянию на синтез ДНК и РНК на опухоли саркома 180, на которой действие препарата превышает 95%, можно ожидать его высокую активность на опухоли почек.

Получены результаты о преодолении резистентности новым препаратом К-26-в в сравнении с этопозидом на опухоли саркома 180. Определено, что у препарата К-26-в механизм действия состоит из алкилирующего, антимиотического, высокой экспрессии гена p53, снижения активности топоизомераз I и II, а также о более выраженном преодолении резистентности новым препаратом в сравнении с этопозидом.

**Выводы.** Исходя из высокой активности, аналогичной влиянию на синтез ДНК и РНК на опухоли саркома 180, на которой действие препарата превышает 95%, можно ожидать высокую активность К-26-в на опухоли почек. Кроме того, получены результаты о преодолении резистентности в сравнении с этопозидом на опухоли саркома 180. В этой связи можно сделать предположение, что есть большая вероятность высокой активности при применении К-26-в на больных раком почки.

Литература

[1] Еникеева З.М., Ибрагимов А.А. Новый класс цитостатиков со стимуляцией колониобразующих единиц на селезенке (КОЕс). Ташкент, 2016, 173с.

## ДНК-АПТАМЕРЫ ТАРГЕТНО ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ДЕСТРУКЦИЮ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

<sup>1,2</sup>Ибрагимов А.А., <sup>3</sup>Кадилова Д.А., <sup>2</sup>Еникеева З.М., <sup>2</sup>Бойко Е.В., <sup>4</sup>Гафур-Ахунов М.А.,  
<sup>4</sup>Набиева Д.У., <sup>1</sup>Тё Е.М., <sup>3</sup>Максудов М.З.

<sup>1</sup>Ташкентский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток  
Республика Узбекистан, г. Ташкент 100084, ул. Чингиза Айтматова 37, [adylibh@mail.ru](mailto:adylibh@mail.ru)

<sup>2</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
онкологии и радиологии, МЗ РУз

<sup>3</sup>Институт биофизики и биохимии при НУУз, Ташкент

<sup>4</sup>Кафедра онкологии при центре развития квалификации медицинских работников МЗ РУз

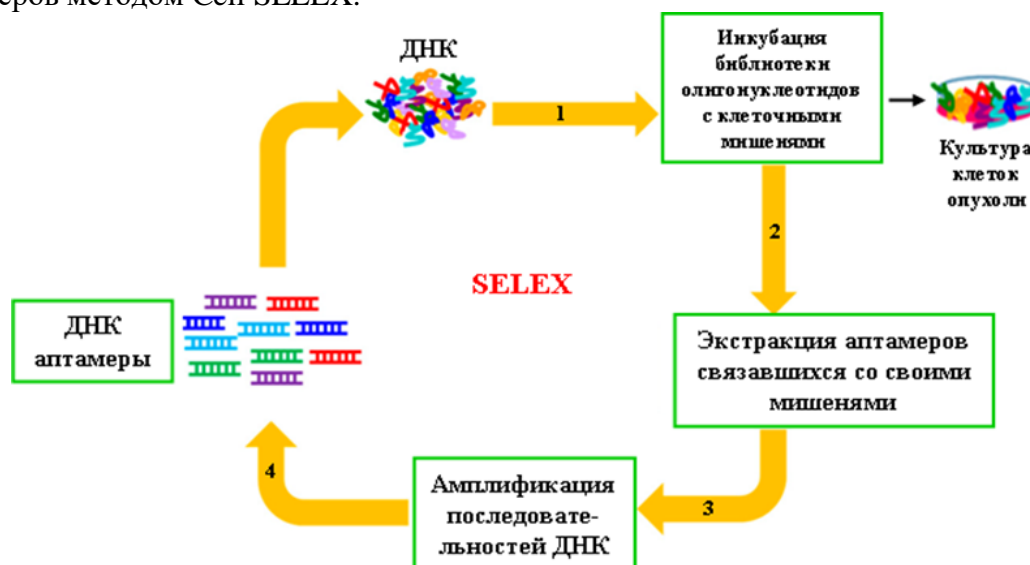
Одной из наиболее острых проблем наномедицины является адресное (активное) нацеливание на патологическую молекулярную опухолевую мишень. Эффективное решение этой проблемы может быть достигнуто только с помощью создания нанопрепаратов, конъюгированных с молекулярными распознающими лигандами. В настоящее время наибольшее распространение в качестве молекулярных распознающих лигандов получили моноклональные антитела, применение которых имеет ряд недостатков. Благодаря достигнутым успехам в области молекулярной биологии стало понятно, что наиболее приемлемой заменой моноклональным антителам могут стать их синтетические функциональные аналоги – аптамеры, представляющие собой одонитевые олигонуклеотиды (размером 30-80 нуклеотидов) или пептиды, способные к специфичному связыванию с любыми молекулярными и клеточными мишенями: белками, малыми органическими молекулами, вирусными частицами, бактериями, антителами, целыми клетками, клеточными лизатами и даже тканями [1]. Именно аптамеры, которые можно легко подобрать к любой заданной мишени, обладают наиболее подходящими характеристиками для адресного нацеливания на опухоль [2, 3, 4].

При этом производство аптамеров примерно в 100 раз дешевле, чем производство моноклональных антител. Аптамеры получают с использованием технологии SELEX, (systematic evolution of ligands by exponential enrichment – систематическая эволюция лигандов путем экспоненциального обогащения) позволяющей осуществлять направленный отбор олигонуклеотидов, обладающих средством к заданным биологическим мишеням [4] (рис).

**Цель исследования.** Разработать технологии получения ДНК-аптамеров опухолевым клеткам и комплекса ДНК-аптамер-препарат.

**Материалы и методы.** В работе использовали: опухолевые клетки мышинной перевивной опухоли Саркомы 180 и операционный материал опухоли почки человека; производный колхицина К-26 и доксорубин. Препараты нуклеиновых кислот ДНК/РНК (НК): выделяли аммоний ацетатным методом [5,6]; концентрацию (мкг/мл) и чистоту определяли спектрофотометрически при 260/280 нм и нативность посредством электрофореза в 2% агарозном геле. Опухолевые клетки культивировали по методу [6]. Из культивированных клеток с титром 200млн/мл методами Selex и Cell Selex [5,6] в работе использовали до 99% живые цельные клетки и их клеточные мембраны. Титр клеток определяли в камере Горяева, концентрацию выделенных клеточных мембран определяли на приборе ФЭК при 560нм. Банк олигонуклеотидов получали методом рестрикции геномной ДНК опухолей с применением комбинаций эндонуклеаз рестрикции, узнающие специфическую последовательность рестрикции ДНК в пределах 4-6 нуклеотидов. В

аспекте этих исследований подготовлены биопсионные материалы и парафиновые срезы опухолей рака яичников (РЯ) женщин для анализа экспрессии генов p53, MDR1 и подобраны технологии культивирования клеточных культур РЯ для синтеза ДНК-аптамеров методом Cell SELEX.



**Результаты.** Спектрофотометрически и электрофорезом в 1% агарозном геле показана высокая чистота и нативность ДНК/РНК, соответственно. Для синтеза ДНК-аптамеров использовали трехсуточные культуры цельных опухолевых клеток с титром 150-200 млн./мл (Cell Selex) и их клеточные мембраны для технологии Selex. Получены ДНК-аддукты «ДНК-К-26» и «ДНК-доксорубин». Электрофоретически в агарозном геле показано их различие в электрофоретической подвижности в геле исследуемых «ДНК-препарат» в сравнении с интактной ДНК.

**Выводы.** Разработаны методы подхода и технологии в получении фрагментов опухолевой геномной ДНК, клеточных мембран и цельных опухолевых клеток для их использования в технологиях синтеза ДНК-аптамеров и создания комплексов «ДНК-аптамер-препарат» с целью адресной терапии опухолевой клетки.

#### Литература

- [1] Коловская О.С. Адресная коррекция опухолевых процессов многофункциональными молекулярными конструкциями с распознающими элементами - ДНК-аптамерами // Дисер. докт. биол. наук. – Новосибирск, 2022г. – 287 с.
- [2] Alhamhoom Y., Sobeai H.M., Alsanea S., Alhoshani A. Aptamer - based therapy for targeting key mediators of cancer metastasis // International journal of oncology 60: 65, 2022.
- [3] Ni S., Zhuo Z., Pan Y., et al, (2021). Recent Progress in Aptamer Discoveries and Modifications for Therapeutic Applications. ACS Applied Materials and Interfaces, 13(8), 9500–9519.
- [4] Замай А.С. Технологии получения и использования ДНК-аптамеров для разработки новых средств диагностики и терапии // Дисер. докт. биол. наук. Красноярск - 2014. – 334 с.
- [5] Ибрагимов А.А. Изучение механизмов действия новых оригинальных противоопухолевых препаратов, полученных на основе трополоновых алкалоидов из местного растительного сырья // Дисер. докт. биол. наук. – Ташкент, 2022г. – 211 с.
- [6] Абдухалилова Г.К., Ибрагимов А.А., Ахмедова Х.Ю., и др. Способ получения плазмид *Salmonella typhimurium* // Патент на изобретение № IAP 05610 от 01.05. 2018 г.



## ИЗУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО АЛКАЛОИДА АНАБАЗИНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗЫ M<sub>pro</sub> SARS-COV-2

Тойгамбекова Н.Н., Мукушева Г.К., Жаналиева С. А., Нурмаганбетова М.С.

Республика Казахстан, г. Караганда 100024, ул.Муканова 41, НАО «Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова», e-mail: [nukonti92@mail.ru](mailto:nukonti92@mail.ru)

Коронавирусная болезнь — это инфекционное заболевание, вызываемое высокопатогенным вирусом, называемым новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома является смертельно опасным вирусом с высокой частотой инфицирования. Геном SARS-CoV-2 имеет размер 29,9 кб и показывает высокое сходство с коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Из-за уникальной функции M<sub>pro</sub> в выживании и жизнеспособности SAR-CoV-2, разработка селективных ингибиторов основной протеазы является актуальной проблемой в научном мире [1-3]. Доступные структуры SARS-CoV-2 M<sub>pro</sub>, определяемый в присутствии различных лигандов и ингибитороподобных соединений, обеспечивает платформу для быстрой разработки потенциальных ингибиторов M<sub>pro</sub> SARS-CoV-2. Использование вычислительных методов могут послужить большой ролью в настоящее время благодаря их способности быстро работать и помогать находить потенциальные ингибиторы для лекарственных мишеней SARS-CoV-2, прогнозируя фармакокинетические свойства различных соединений. Таким образом, в данной работе мы исследовали ингибирующие потенциалы производного природного алкалоида анабазина в отношении SARS-CoV-2 M<sub>pro</sub> с использованием исследований молекулярного докинга, вычислительных методов *in silico* и теории функционала плотности.

С целью изучения потенциального ингибитора SARS-CoV-2 M<sub>pro</sub>, AutoDock/Vina (MGL tools – 1.5.6), CHIMERA ([www.cgl.ucsf.edu/chimera](http://www.cgl.ucsf.edu/chimera)), были применены Molegro Molecular Viewer 2.5 и Biovia Discovery Studio 4.5. Лиганды были присоединены к активному центру молекулы рецепторного белка. Показатели стыковки и скольжения названного соединения были представлены в таблице 1, в которой указаны энергия связи, показатель скольжения, количество образованных водородных связей и стерических взаимодействий. Максимальное количество водородных связей и стерических взаимодействий подтверждает высокую энергию связи.

Таблица 1. Анализ молекулярного стыкования 2(b) с основной протеазой SARS-CoV-2 M<sub>pro</sub>

Лиганды	Энергия связи, ккал/моль	Константа ингибирования (k <sub>i</sub> ), мМ	Оценка скольжения ккал/моль	Кол-во водородных связей	Кол-во стерических взаимодействий
<b>2</b>	-7.6	2.70	-83.957	0	5

Из таблицы 1 видно, что энергия связи (S)-(5-фенилизоксазол-3-ил)(2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил) метанона (**2**) с основной протеазой SARS-CoV-2 M<sub>pro</sub> составляет -7,6 ккал/моль при константе ингибирования 2,70 мкм, соответственно. Отмечено, что исследуемое соединение, взятое для исследования, проявляют лучшую энергию связи и

различные взаимодействия, включающие водородные связи и стерические взаимодействия с основной протеазой SARS-CoV-2 M<sub>pro</sub>. Функция подсчета очков — это математический метод, предсказывающий силу родства к связыванию между белком и комплексом лиганд.

Сходство с лекарственным средством оценивается по правилу пяти Липинского, которое касается четырех простых диапазонов физико-химических параметров ( $MWT \leq 500$ ,  $\log P \leq 5$ , доноры Н-связей  $\leq 5$ , акцепторы Н-связей  $\leq 10$ ), связанных с 90% перорально активных препаратов, прошедших клиническую стадию II. Наблюдаемые значения  $miLogP$  для соединения (2)  $< 5$  (от 2,99 до 3,27) свидетельствует об ее хорошей проницаемости через клеточную мембрану. Было обнаружено, что у соединения  $TPSA$  будет ниже 160 Å, молекулярная масса  $< 500$ , количество доноров водородной связи  $\leq 5$ , количество акцепторов водорода  $\leq 10$ ,  $n=0$ . Свойство растворимости ( $LogS$ ) лекарственного средства в водном растворе влияет на характеристики всасывания и распределения. Топологическая площадь полярной поверхности ( $TPSA$ ) является очень хорошим показателем биодоступности молекулы лекарственного средства.  $TPSA$  производных природных алкалоидов наблюдались в диапазоне от 42,31 до 77,70 Å (табл. 2).

Таблица 2. Фармакокинетические свойства названных соединений

Соединения	$miLogP$	$TPSA$	$natoms$	$MW$	$nHBA$	$nHBD$	$Nviolations$	$nrotb$	$LogS$
2	3.27	59.23	25	333.39	5	0	0	3	-4.89

\*  $miLogP$ : липофильность;  $TPSA$ : Общая площадь полярной поверхности;  $MW$ : Молекулярная масса;  $nHBA$ : количество акцепторов водородных связей;  $nHBD$ : количество доноров водородных связей;  $nviolations$ : количество нарушенных правил сходства с лекарственным средством;  $nrotb$ : количество вращающихся связей;  $LogS$ : растворимость

Для исследования молекулярной структуры были проведены расчеты по теории функционала плотности (S)-(2-пиридин-3-илпиперидин-1-ил)(5-фенилизоксазол-3-ил) метанон (2) на теоретическом уровне CAM-B3LYP/MidiX. Соединение обладает высокой твердостью и является твердой молекулой (0,1770 эВ). Результаты показывают, что (2) имеет наибольшее значение  $\omega = 0,1471$  эВ и является сильно электрофильным по своей природе. Наблюдаемые значения  $miLogP$  для (2)  $< 5$ , свидетельствует о хорошей проницаемости через клеточную мембрану. Было обнаружено, что у всех соединений  $TPSA$  будет ниже 160 Å, молекулярная масса  $< 500$ , количество доноров водородных связей  $\leq 5$ , количество акцепторов водорода  $\leq 10$ ,  $n$ -число 0. (2) можно считать биоактивным в качестве лиганда GPCR и умеренно активным в качестве модулятора ионных каналов, лиганда ядерного рецептора, ингибитора киназы, ингибитора протеазы и ингибитора фермента. Энергия связи для основной протеазы M<sup>pro</sup> SARS-CoV-2 и (2) составляют -7,6 ккал/моль при константе ингибирования 2,70 мкМ соответственно, что свидетельствует о хорошем средстве между ним и основной протеазой SARS-CoV-2 M<sub>pro</sub>.

#### Литература

- [1] M. Gioia; C. Ciaccio; G. De Simone; G.F. Fasciglione; A. di Masi; D. Di Pierro; A. Bocedi; P. Ascenzi; M. Coletta, Role of proteolytic enzymes in the COVID-19 infection and promising therapeutic approaches. *Biochemical Pharmacology* **2020**, 182, 114225, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114225>.
- [2] J. Choudhary; S. Dheeman; V. Sharma; P. Katiyar; S.K. Karn; M.K. Sarangi; A.K. Chauhan; G. Verma; N. Baliyan, Insights of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic: a current review. *Biological procedures online* **2021**, 23, 1-22, <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00141-5>.

[3] E.M. Marinho; J.B.de Andrade Neto; J. Silva; C.R. da Silva; B.C. Cavalcanti; E.S. Marinho; H.V.N. Junior, Virtual screening based on molecular docking of possible inhibitors of Covid-19 main protease. *Microbial Pathogenesis* **2020**, 148, 104365, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104365>.

МОНИТОРИНГ РАЗМЕРОВ ЧАСТИЦ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ  
АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ  
ДИНАМИЧЕСКОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА

Узбеков В.В., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.

Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улугбека 83, Институт  
биоорганической химии АН РУз, [via74@yandex.ru](mailto:via74@yandex.ru)

Проблема создания микроинкапсулированных форм различных лекарственных препаратов часто связана с получением сферических фосфолипидных везикул – липосом, нашедших широкое применение в медицинской практике. Одним из важных моментов при работе с липосомами является возможность мониторинга размеров в процессе их приготовления, хранения и последующего применения.

В литературе описаны способы определения размеров липосом по микрофотографиям, методами гель-фильтрации и тонкослойной гель-хроматографии [1-3]. Следует также особо отметить оптические методы, как наиболее быстрые и воспроизводимые: об изменении состояния липосом можно судить по оптической плотности суспензии, измеренной как при фиксированной длине волны (увеличение оптической плотности при данной длине волны обычно связано с агрегацией липосом, либо с увеличением их размеров), так и в некотором их интервале, где вещества, входящие в состав липосом практически не поглощают (400-600 нм). Это позволяет с помощью т.н. “спектра мутности” оценить средний диаметр рассеивающих частиц и их число в единице объема (концентрацию) [4]

Однако, наиболее распространенным в настоящее время методом измерения размера частиц в нанометровом диапазоне является метод динамического рассеяния света (ДРС), основанный на измерении интенсивности рассеянного на дисперсных частицах света от падающего монохроматического лазерного луча. Гидродинамический диаметр (ГД) частиц при этом рассчитывается по известному уравнению Стокса-Эйнштейна, описывающему броуновское движение дисперсных частиц в вязкой среде.

Мы проводили ряд экспериментов по получению липосом методом гидратирования липидного слоя, их лиофилизированию, хранению и ресуспендированию с параллельным мониторингом размеров (ГД) и степени полидисперсности (СП). Все измерения проводили на анализаторе частиц «Anton Paar Litesizer 500» (длина волны монохроматического лазерного излучения 658 нм).

Влияние мольного соотношения лецитин:холестерин на средний гидродинамический диаметр частиц

Мольное соотношение лецитин:холестерин	Средний гидродинамический диаметр, мкм	Степень полидисперсности, %
∞:0 (только лецитин)	7,242	24,8
5:1	6,607	26,9
4:1	6,837	24,8
3:1	4,905	31,6
5:2	5,429	29,3
2:1	3,796	30,6
3:2	3,392	26,6
1:1	2,474	26,5

Изучали влияние мольного соотношения лецитин:холестерин на размерные характеристики образующихся липосомальной суспензии. Для этого получено несколько суспензий холостых липосом с мольными соотношениями лецитина и холестерина 5:1, 4:1, 3:1, 5:2, 2:1, 3:2 и 1:1, включая липосомы, состоящие только из лецитина. Результаты определения гидродинамического диаметра частиц и полидисперсности липосомальных частиц при различных мольных соотношениях компонентов представлены в таблице выше. Как видно из таблицы, ГД частиц монотонно снижался от 7,2 до 2,5 мкм с ростом мольной доли холестерина в исходной смеси для получения липидного слоя. По-видимому, выступая стабилизирующим компонентом, холестерин стимулировал образование более мелких стабильных частиц.

Для тестов антиаритмической и сократительной активности, получали партии суспензий липосомальной формы супрамолекулярных комплексов амиодарона и этацизина с моноаммонийной солью глицирризиновой кислоты (МАСГК) и также осуществляли мониторинг размеров их частиц и полидисперсности.

Суспензия липосомальной формы комплекса амиодарон-МАСГК (1:8М) характеризовалась средним ГД 2,081 мкм, имела СП 22,6% и состояла из 2-х фракций – основной (94% частиц) со средним ГД 2,413 мкм и мелкодисперсной (6%) со средним ГД 95 нм. Суспензия липосомальной формы комплекса этацин-МАСГК (1:4М) характеризовалась средним ГД 2,648 мкм, имела низкую СП (19,2%) и состояла из одной, довольно узкой фракции частиц с ГД 2,096 мкм.

Наконец, анализировали ресуспендированную после лиофильного высушивания липосомальную форму комплекса аллапинин-МАСГК в мольном соотношении 1:4М. Анализ данной суспензии показал наличие частиц со средним ГД 1,7831 мкм и степенью полидисперсности 31,3%. Основная фракция -  $\frac{3}{4}$  (74,29%) частиц имели ГД 2,375 мкм. Суспензия содержала также около четверти (22,75%) более мелких частиц со средним ГД 298,2 нм и небольшое (около 3%) мельчайших осколков частиц с ГД 45,4 нм.

Таким образом, ресуспендированная липосомальная форма имела близкие по сравнению со вновь полученной суспензией характеристики по размерам частиц.

Метод гидратирования липидного слоя обычно приводит к образованию в основном довольно крупных частиц с ГД порядка микрометров, недостаточно мелких для использования в качестве инъекционной формы. Однако, такие липосомы, будучи лиофилизированными, сохраняют свои свойства на протяжении нескольких месяцев и могут быть использованы в качестве носителя лекарственных средств в пероральных капсулированных в кишечнорастворимые оболочки формах.

Предварительные результаты показывают, что для получения более мелких липосом хорошие результаты даёт метод быстрого кратного (2-3 раза) замораживания жидким азотом, при этом образуются частицы размером порядка 0,2-0,5 мкм (200-500 нм).

#### Литература

- [1] A.L. Larrabee Time-dependent changes in the size distribution of distearoylphosphatidylcholine vesicles//*Biochemistry*, 1979, 18, p. 3321-3326
- [2] Rhoden, V., Goldin, S.M. 1979. Formation of unilamellar lipid vesicles of controllable dimensions by detergent dialysis. *Biochemistry*, 1979, 18, p. 4173–4176
- [3] A. J. Van Renswoude, R. Blumenthal and J. N. Weinstein Thin-layer chromatography with agarose gels. A quick, simple method for evaluating liposome size// *Biochim. Biophys. Acta*, 1980, v. 595(1), p. 151-156
- [4] А. Г. Безрукова, О.А. Розенберг Определение параметров липосом методом спектра мутности// *Бюлл. эксп. биол. и медицины* №4, 1981, с. 506-508

## FAVIRAVIR VA LAMIVUDIN ORGANIK TUZINING AYRIM VIRUS OQSIL MOLEKULALARIGA BOG‘LANISHINI MOLEKULAR DOKING USULIDA O‘RGANISH

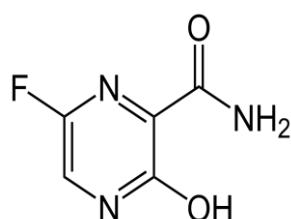
Choriyev O.I, Ashurov J.M., Yeshimbetov A.G., Ibragimov B.T.

O‘zR FA akad. O. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo institute

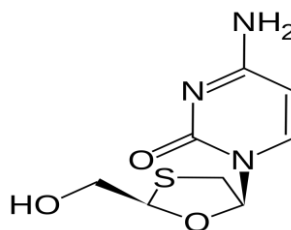
E-mail: [odil.choriev.82@mail.ru](mailto:odil.choriev.82@mail.ru)

Ma’lumki, meditsina amaliyoti uchun yangi biologik faol moddalarni sintez qilish orqali topish juda ko‘p vaqt va harajatlarni talab qiladi. Shuning uchun, jahon farmasevtikasida mavjud dori vositalarini modifikatsiya qilish orqali faolliklarini oshirishga katta e’tibor qaratilgan.

Ma’lum dori vositalarining organik tuzlarini (ko-kristall) olish mavjud dori vositalarini modifikatsiya qilishning samarali usullaridan biridir. Bu orqali ularning fizik-kimyoviy, biofarmatsevtik xossalari va biologik faolliklari yaxshilanishi yoki sinergizm tufayli yangi biologik faolliklarning yuzaga kelishi mumkin [1]. Shuni e’tiborga olgan holda, favipiravirning ayrim biologik faol birikmalar bilan komplekslari (ko-kristall va organik tuz) chet ellik olimlar [2] hamda O‘zR FA Bioorganik kimyo instituti xodimlari tomonidan olingan hamda tuzilishlari o‘rganilgan [3]. Ushbu ilmiy qiziqishlar antiviral preparat favipiravirning (FAV) RNK viruslarining keng doirasiga shu jumladan gripp viruslari, sariq isitma, g‘arbiy Nil, Zika, parranda grippi (H5N1), Hendra (HeV), Ebola (EBOV) va koronavirus (SARSCoV-2) qarshi selektiv faollikka ega ekanligi bilan bog‘liq [4]. Shuningdek, favipiravir bilan organik tuz sifatida olingan lamivudin preparati ham keng spektrdagi biologik faolliklarga ega.



FAV



LAM

1-rasm. Favipiravir va lamivudinning tuzilish formulalari

Koronavirus (SARSCoV-2) pandemiya davri kimyo, biologiya va farmatsevtika sohalarida dori vositalarini ekspress skrining qilish usullarini yaratishni va mavjud usullarni takomillashtirishni taqozo qildi. Dunyo bo‘yicha molekulyar doking usullari dori vositalarini nazariy jihatdan skrining qilishda keng qo‘llanilmoqda. Molekulyar doking dasturlari (AutoDock [5], MOE [6] va b.) ma’lum bir oqsil bilan bog‘lanadigan yuz minglab birikmalar ichidan faol birikmalarni saralash imkonini beradi. Yuqoridagilarni e’tiborga olgan holda, favipiravir (FAV), lamivudin (LAM) va ularning organik (FL) tuzining SARS CoV-2 “S-spike” (toj) virusi (PDB ID: 6VXX [7]), OITS (PDB ID:1HSG) virusi [8] va Ebola viruslari (PDB ID: 4IBG) oqsillariga bog‘lanishlari AutoDock dasturida o‘rganildi. Oqsillarning faol markazlari P2Rank [9] onlayn serverida aniqlandi.

Olib borilgan izlanishlar natijasida (1-jadval) boshlang‘ich birikmalarning oqsillarga bog‘lanishlariga nisbatan organik tuzlarning bog‘lanishi nisbatan yaxshi ekanligini ko‘rsatdi. Favipiravirning Ebola virusiga bog‘lanishi Riman va hammualliflari [10] tomonidan AutoDock



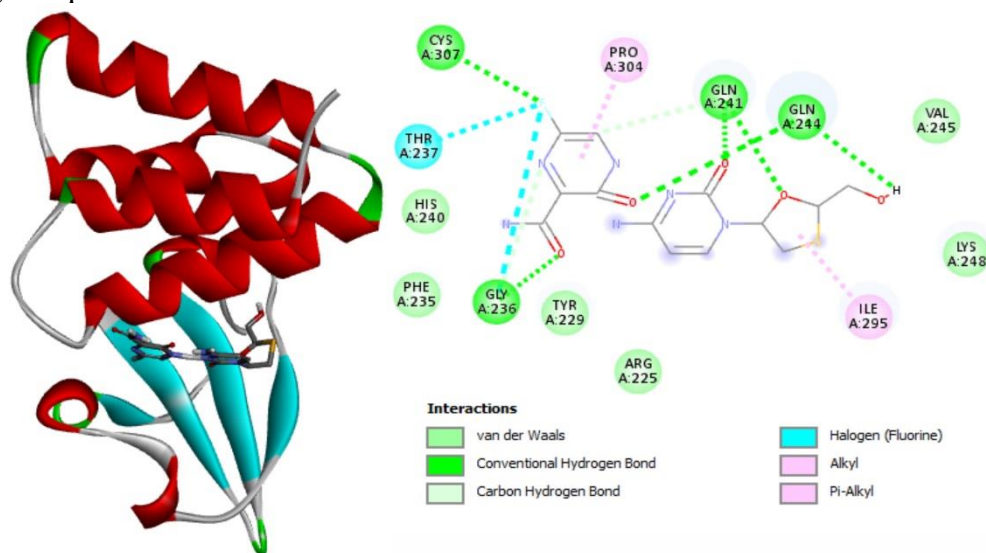
dasturida o'rganilgan bo'lib, bog'lanish energiyasi -4.71 kkal/mol ekanligi hamda 1-jadvaldagi natija bilan mos tushishi aniqlandi. Ammo, adabiyotlar tahlili lamuvidinning Ebola virusiga bog'lanishi nazariy o'rganilmaganligini ko'rsatdi. Ebola virusining 4IBG oqsiliga organik tuzning bog'lanish energiyasi -7.16 kkal/mol bo'lib, favipiravirga nisbatan kuchliroq bog'lanishini ko'rsatadi.

1-jadval

AutoDock dasturida hisoblangan ligand va organik tuzning oqsil faol markazlariga bog'lanish energiyalari (kkal/mol)

Birikmalar	oqsillar	Bog'lanish energiyasi, kkal/mol
FAV	1HSG(OITS)	-4.49
LAM	1HSG(OITS)	-4.82
Organik tuz (FL)	1HSG(OITS)	-6.70
FAV	4IBG (Ebola)	-4.76
LAM	4IBG (Ebola)	-5.79
Organik tuz (FL)	4IBG (Ebola)	-7.16
FAV	6VXX(S-spike)	-4.85
LAM	6VXX(S-spike)	-6.74
Organik tuz (FL)	6VXX(S-spike)	-6.99

Molekulyar doking izlanishlari natijasida olingan 4IBG-FL kompleksida ligand molekulalarining oqsil aminokislotalari qoldiqlari bilan H-bog', VdV va boshqa ta'sirlashishlar mavjudligi aniqlandi.



*2-rasm. Organik tuzning 4IBG oqsil faol markazida joylashishi va ayni shu oqsil aminokislota qoldiqlari bilan ta'sirlashishi*

Olib borilgan nazariy izlanishlar favipiravirning boshqa birikmalar bilan organik tuzlarini olish va ularning tuzilishini tahlil qGfarmakologik tadqiqotlarini olib borishga undaydi.

#### Adabiyotlar

- [1] Ronald J. Tallarida. Genes & Cancer. - 2011. 1003–1008.
- [2] Wang X., Wang L., et all. Cryst. Growth Des. 2021, 21, 3807-3817
- [3] Choriev O., Ashurov J, Ibragimov A., Turaboev Sh, Sabirov V., X-Ray Structure Analysis Online 2022, VOL. 38-15.2022
- [4] Konstantinova I. D., Andronova V. L., et all. Acta Naturae. 2022, 14(2): 16–38.

- [5] Morris G.M., Huey R., et all. Comput.Chem. 2009.-Vol.16, pp.2785-2791.
- [6] Molecular Operating Environment (*MOE*), 2022.02 Chemical Computing Group ULC, 910-1010 Sherbrooke St. W., Montreal, QC H3A 2R7, Canada, 2023.
- [7] Yan R., Zhang Y., et all. Cell Res. 2021.-Vol.31(6), pp.717-719.
- [8] Chen Z, Li Y, Chen E, Hall D.L, Darke P.L. J. Boil Chem 269 26344-8 (1994).
- [9] Krivak R., Hoksza D. J. Cheminform. 2018.-Vol.10, p.39.
- [10] Rhyman L., Tursun M., Hassan H., et all. DE GRUYTER Physical Sciences Reviews. 2018; 20170198

## 2-ТРИФТОРАЦЕТИЛЦИКЛОГЕКСАНОН БЕНЗОИЛГИДРАЗОНИНING PASS ONLINE ДАСТУРИДА АНАЛИЗИ ВА МОЛЕКУЛЯР ДОКИНГИ

Авезов Қ.Ғ., Умаров Б.Б., Ганиев Б.Ш., Холиқова Г.Қ.

Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш., 200117, М.Иқбо кўчаси 11, Бухоро давлат  
университети, [b.sh.ganiyev@buxdu.uz](mailto:b.sh.ganiyev@buxdu.uz)

2-трифторацетилциклогексанон бензоилгидразонининг биологик фаоллигини PASS – компьютер дастури ёрдамида башорат қилинди. Бу дастур PASS (Prediction Activity Structure Substances – Моддаларнинг тузилишига асосан фаоллигини башорат қилиш) Россиялик олимлар В.В. Пороиков ҳамда Д.А. Филимоновлар томонидан яратилган [1]. 2-трифторацетилциклогексанон бензоилгидразони юқори даражада ичакнинг яллиғланиш касаллигини даволаш, антиасматик, антиаритрик фаолликни намоён қилиши аниқланди, таҳлил натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

2-трифторацетилциклогексанон бензоилгидразонининг биологик фаоллик кўрсаткичлари

Бирикма	$P_a$	$P_i$	Биологик фаоллик	
$H_2L^1$	0,934	0,003	Inflammatory Bowel disease treatment	Ичакнинг яллиғланиш касалликларини даволаш
	0,868	0,005	Antiarthritic	Антиартритик
	0,833	0,004	Antipsoriatic	Антипсориадик
	0,823	0,005	Antiasthmatic	Антиастматик
	0,775	0,005	Analgesic, non-opioid	Аналгезик, опиоид бўлмаган

Молекуляр докинг усули кимё ва биологияда рецептор-субстратнинг ўзаро таъсирига асосланган янги биологик фаол бирикмаларни аниқлаш учун кенг қўлланилади. Бундан ташқари, усул бизга лиганд ёки комплекснинг макромолекула билан ўзаро таъсир механизмини ўрганишга ва оксилнинг фаол марказида лиганднинг қулай конформациясини топишга имкон беради. Шуни инобатга олган ҳолда биз 2-трифторацетилциклогексанон бензоилгидразонининг Fusarium солани (PDB ID: 3QPC) замбуруғидан олинган оксил билан CB-Dock2 онлайн сервери ёрдамида ўзаро таъсирини ўргандик [2]. Ушбу онлайн серверда дастлаб оксилнинг лиганд билан таъсирлашиш бўшлиқлари изланди, бунда 147, 143, 104, 100 ва 76 Å<sup>3</sup> ҳажмдаги 5 та фаол бўшлиқ маркази аниқланди. Сўнг лиган ва оксил серверга юкланиб, молекуляр докинг амалга оширилди. Оксил ва лиганднинг ўзаро таъсирдан юқоридаги келтирилган бўшлиқларга мос равишда -6,5; -5,0; -5,9; -5,6 ва -6,0 kcal/mol энергияга эга фаоллик кузатилди. Натижалар шуни кўрсатадики ҳажми энг катта ва энг кичик бўшлиқда лиганднинг фаоллиги юқори бўлади.

Шунингдек, ушбу лиганднинг ArgusLab дастурида ҳам лиганд-оксил таъсирига кўра молекуляр докинг амалга оширилди. ArgusLab дастурида олинган натижаларга кўра лиганд 3QPC оксида 59 конформацияда таъсирлашиб, бунда -9,02522 kcal/mol энергияга эга фаоллик намоён этди.

Адабиётлар

[1] Filimonov D. A. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. – Т. 50. – С. 444-457.

[2] Liu, Yang, et al. "CB-Dock2: Improved protein–ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting." Nucleic acids research 50. W1 (2022): W159-W164.

## SYNTHESIS OF NEW AMIDES OF 18 $\beta$ -H GLYCYRRHETINIC ACID AND THEIR MOLECULAR DOCKING

<sup>1</sup>Khamdamova M.A., <sup>1</sup>Baikhanova N.X., <sup>1</sup>Gafurov M.B., <sup>1,2</sup>Babaev B.N., <sup>1,2</sup>Yuldashev Kh.A.

<sup>1</sup>*Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of Uzbekistan. Uzbekistan, 100125, Tashkent, Mirzo Ulugbek str., 83. E-mail: [2002hamdamova@gmail.com](mailto:2002hamdamova@gmail.com)*

<sup>2</sup>*National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek Uzbekistan, 100174, Tashkent, Talabalar shaxarchasi, 4*

Analysis of recent years' literature shows that synthesizing derivatives of natural biologically active compounds with therapeutic effects containing new functional ligands is one of the urgent tasks. It is known that most of the natural compounds, in addition to having a wide range of therapeutic effects, are free from negative effects and relatively low in toxicity, which arouses the interest of researchers in various fields. One such natural compound is 18 $\beta$ -H glycyrrhizinic acid and its aglycon glycyrrhetic acid, belonging to the class of pentacyclic triterpenoids. Despite the long years of research, in many top scientific centers of the world, synthesizing new derivatives of glycyrrhizinic acid and glycyrrhetic acid, studying their biological activity depending on the structure, and developing effective new drugs with targeted effects based on them, as well as medicine extensive scientific research is being conducted on its application. Glycyrrhizinic acid is a triterpenoid saponin obtained from the root extracts of Liquorice (or "licorice" in US English) (*Glycyrrhiza glabra*) and is widely used in folk medicine and modern medicine in the treatment of various diseases. Also, it has been found that it has activity against DNA and RNA viruses, including Herpes simplex, Varicella zoster, human papilloma, and cytomegalo viruses, and it can be the basis for the development of a drug against viruses that are promising against respiratory flu, SARS CoV 2 viruses. It has been found that one of the ways of the mechanisms of its antiviral effect is to prevent the penetration of virus particles into healthy cells at the initial stage of viral infection, and the second is to stop their reproduction by inhibiting the synthesis of virus particles (proteins) in the cell [1]. In addition, preliminary pharmacological studies have shown that some synthetic glycyrrhetic acid derivatives have a therapeutic effect against colon, breast, prostate, and skin cancer as chemopreventive agents [2]. Also, the information that glycyrrhizinic acid and glycyrrhetic acid salts have unique physico-chemical properties, they can solubilize substances that are poorly soluble in water and have a synergistic effect with reducing the side effects of drugs [3].

Taking into account the above, in this work, the synthesis of new derivatives of glycyrrhetic acid with various heteroatom-containing amines was carried out, some of their physicochemical properties, chemical structure were analyzed, and biological activity was studied.

Using the methods presented in the literature, 45% yield of glycyrrhizinic acid and 60% monoammonium salt were obtained from the composition of technical glycyrrhizinic acid produced in our republic. The purity of 92 $\pm$ 2% glycyrrhizic acid and 93 $\pm$ 2% of its mono ammonium salt was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) analysis. 95 $\pm$ 2% pure glycyrrhetic acid was obtained with 56% yield from mono ammonium salt by acid hydrolysis method. Some physico-chemical properties of glycyrrhetic acid were studied and it was shown that they correspond to those in the literature.

Some biologically active ligands (2-aminopyrimidine, 2-amino-4,6-dioxypyrimidine, 4-aminoantipyrine, 4(6)-aminouracil, 2-amino-4, 6-dimethylpyrimidine) and that these derivatives have not been synthesized before was determined from the Sci Finder scientific literature search database.

The synthesis of glycyrrhetic acid derivatives was carried out using the method of activated esters. Fig. 1, the solvent is dry acetonitrile. The yield of the reaction was 85-90%, depending on the structure of the selected ligands. The purity of the synthesized glycyrrhetic acid derivatives was analyzed using HPLC, and their molecular masses at  $m/z+1$  were determined to be I-548, II-580, III-656, IV-580, and V-576, respectively, using mass spectrometry. The  $R_f$  values of the obtained substances were determined (system: petroleum ether: acetone 3/1, hexane: ethyl acetate 3/2).

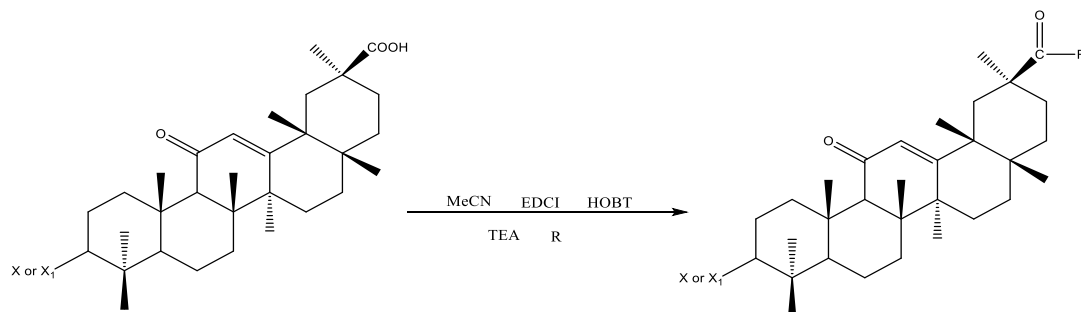
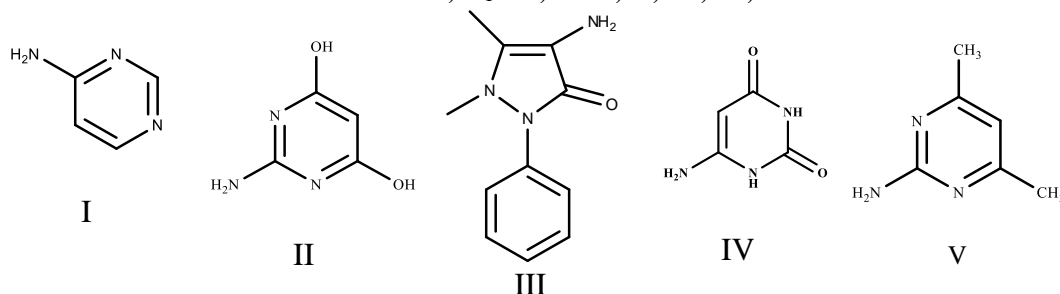


Figure 1. Synthesis of derivatives of glycyrrhetic acid with heterocyclic amines

Here:  $X=OH$ ,  $X_1=O$ ,  $R=I, II, III, IV, V$ .



The activity of glycyrrhetic acid derivatives and their interaction with the active centers of the Sars-Cov-2 spike protein 3CLpro enzymes were studied with the docking method using MOE software. The results of our *in silico* analysis showed that structure 6 can be formed as the most stable complex with the active center of 3CL protease due to three sturdy hydrogen donors and acceptor interactions with the pocket amino acids of the ligand.

#### References

- [1] Igor Beseda et al. Synthesis of glycyrrhetic acid derivatives for the treatment of metabolic diseases // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18 (2010) 433–454
- [2] Selyutina O.Yu., Polyakov N.E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug [doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.047](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.047)
- [3] Efficient synthesis of piperazinyl amides of 18 $\beta$ -glycyrrhetic acid // *Beilstein J. Org. Chem.* 2020, 16, 798–808. [doi:10.3762/bjoc.16.73](https://doi.org/10.3762/bjoc.16.73)



## IN SILICO STUDY THE COMPLEX OF TELOCINOBUFAGIN AND Mpro OF SARS-COV-2

<sup>2,1</sup>Rajabov M.R., <sup>1</sup>Mirakhmetova Z.Zh., <sup>1</sup>Kayumov M.B., <sup>1</sup>Tashmukhamedov M.S.,  
<sup>1</sup>Mirzaakhmedov Sh.Ya.

<sup>1</sup> Republic of Uzbekistan, Tashkent 100125, Mirzo Ulugbek St. 83, Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, e-mail: [qayumovm@bk.ru](mailto:qayumovm@bk.ru)  
<sup>2</sup> Republic of Uzbekistan, Tashkent 100174, University St. 4, National University of Uzbekistan, Department of Chemistry of Natural Compounds

Telocinobufagin is a small component of the Central Asian *Bufo Viridis* venom extract. It has anticancer effects on several cancer cell types. Differently to other bufadienolides, telocinobufagin has lowest cytotoxicities [1].

A cysteine protease called M-pro is required for the cleavage of coronavirus polyproteins, which produces mature non-structural proteins (nsps) that are important to the processes of viral replication [2]. The investigation and creation of broad-spectrum M-pro inhibitors based on natural products constitute a current research priority. We expected that telocinobufagins' compact steroidal structure with a lactone ring at the C(17) region can also cover the active cavity of M-pro due to their participation as anti-SARS-CoV-2 M-pro inhibitors. Computational investigations can clarify this at the initial state, therefore, here we presented *in silico* study of telocinobufagin as an M-pro inhibitor using molecular docking, molecular dynamics simulation techniques.

Molecular docking analysis performed by CB-DOC2 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php>) online web tool. 3D structure of ligand obtained from PubChem database in SDF format. The x-ray structure of M-pro (PDB ID: 7KPH) was downloaded from RCSB Protein Data Bank. Water and heteroatoms of Protein was removed using MOE 2014.0901 (Molecular Operating Environment; Chemical Computing Group Inc.) software. After that protein in .pdb and ligand in .sdf format applied to CB-DOC2 web tool for docking. Docking results analysed followed by manual instruction of CB-DOC2. MD simulation carries out by GROMACS-2022 software package (<http://www.gromacs.org>) applying the CHARMM27 all-atom force field. To check the stability, of the protein-ligand complex, we calculated the root mean square deviation (RMSD), and root mean square fluctuations (RMSF). The final frame of the complex was extracted for umbrella sampling (US) simulation. The complex was enclosed in an appropriately sized box, and the center of mass of the ligand was then pulled along the y-axis by applying an external force, while the protein was restrained and served as a reference for tension modelling. In the pulling simulation, a spring constant of 1000 kJ/(mol\*nm<sup>2</sup>) and pulling at a rate of 0.01 nm/ps for 500 ps were used. We identified 50 umbrella windows each 0.1nm then windows stabilized for 100 ps and then a 10 ns US simulation was performed.

The target site for viral receptor protein was defined by CB-DOC2 (Figure 1A). The binding score of telocinobufagin was calculated -7.5 kcal/mol. Contact residues include: Thr24 Thr25 Thr26 His41 Cys44 Ser46 Met49 Asn142 Gly143 Cys145 His164 Met165 Glu166 Leu167 Gln189, with different H-donor/acceptor bond interactions at the amino acid residues Thr 26, Glu166 (Figure 1B).

MD simulation results showed that the telocinobufagin in complex with M-pro presented long equilibration time (200ns) at the 0.25-0.30 Å° with low range of RMSD value around 0.25 Å° (Figure 2A). Reduced RMSF tones were obtained at residues 40-56, 160-170 and 180-195 of the active site due to the interaction of the ligand with pocket amino acids (Figure 2B).

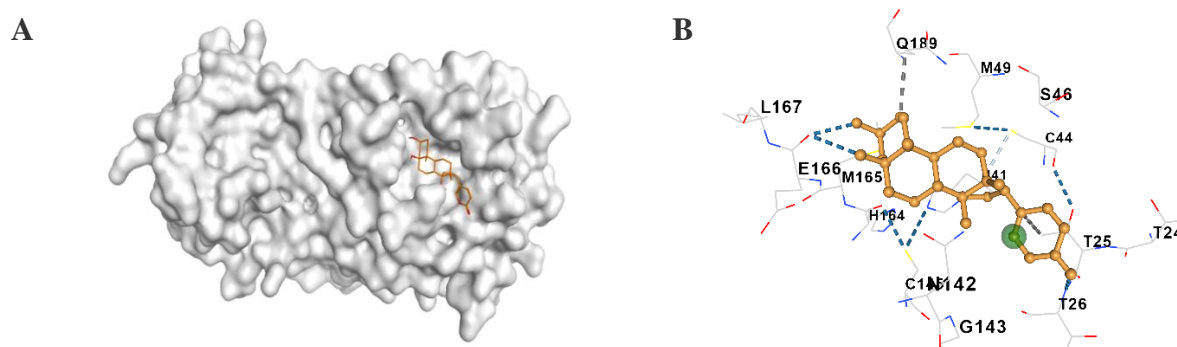


Figure 1. The morphology and active cavity of protease with covered ligand (A). The contact residues of M-pro and interacted amino acids with telocinobufagin (B)

The free energy profile in the US simulation was calculated as -12.6 kJ/mol for the ligand-protein, indicating the formation of the stable complex (Figure 2C).

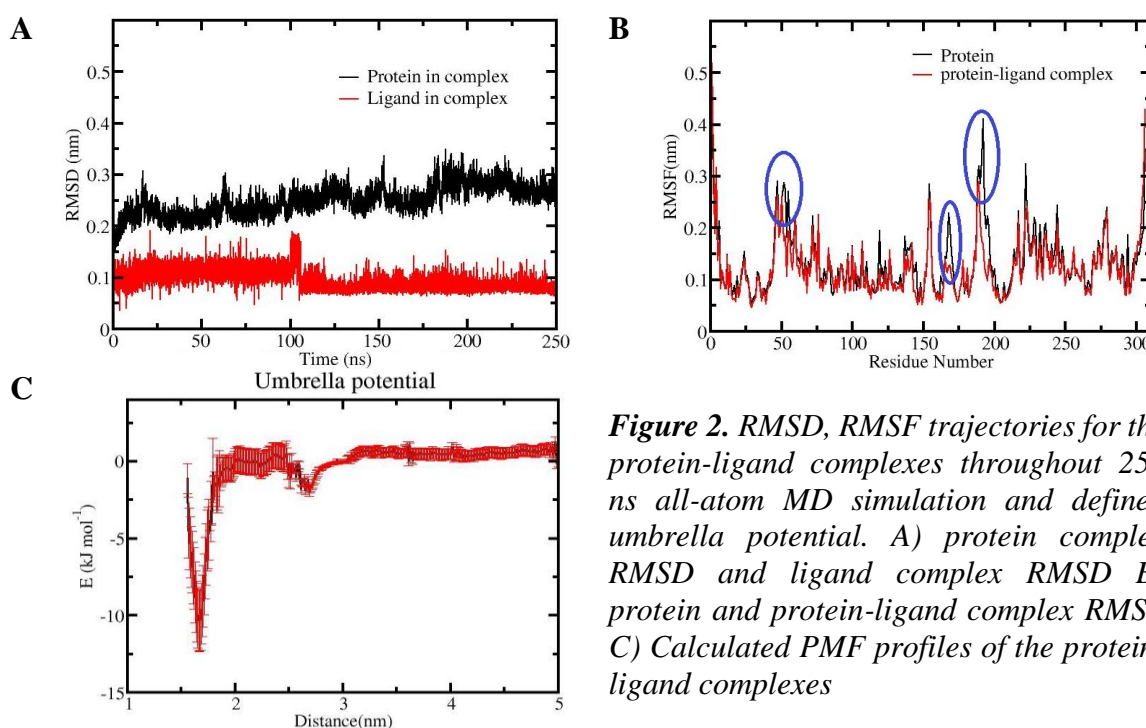


Figure 2. RMSD, RMSF trajectories for the protein-ligand complexes throughout 250 ns all-atom MD simulation and defined umbrella potential. A) protein complex RMSD and ligand complex RMSD B) protein and protein-ligand complex RMSF C) Calculated PMF profiles of the protein-ligand complexes

The findings of the MD and US simulation data analysis suggested that telocinobufagin would be an inhibitor against the main protease. Nowadays, preparation of telocinobufagin for *in-vitro* experiments are going on.

#### References

- [1] Ye, M., et al., Simultaneous determination of cytotoxic bufadienolides in the Chinese medicine ChanSu by high-performance liquid chromatography coupled with photodiode array and mass spectrometry detections. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006. 838(2): p. 86-95.
- [2] V. Anirudhan, H. Lee, H. Cheng, L. Cooper, L. Rong, Targeting SARS-CoV-2 viral proteases as a therapeutic strategy to treat COVID-19, *Journal of medical virology* 93(5) (2021) 2722-2734.

## GAMABUFOTALIN AS A 3CL-PROTEASE INHIBITOR: A COMPUTATIONAL APPROACH

<sup>2,1</sup>Rajabov M.R., <sup>1</sup>Mirakhmetova Z.Zh., <sup>1</sup>Kayumov M.B., <sup>1</sup>Tashmukhamedov M.S.,  
<sup>1</sup>Mirzaakhmedov Sh.Ya.

<sup>1</sup> Republic of Uzbekistan, Tashkent 100125, Mirzo Ulugbek St. 83, Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, e-mail: [qayumovm@bk.ru](mailto:qayumovm@bk.ru)  
<sup>2</sup> Republic of Uzbekistan, Tashkent 100174, University St. 4, National University of Uzbekistan, Department of Chemistry of Natural Compounds

Finding and researching active compounds extracted from natural sources that efficiently inhibit Sars-Cov-2 has attracted more interest in recent years. One of the best targets to fight the virus is the major protease (3CL-pro) of Sars-Cov-2. The ability of numerous synthetic medications to significantly block 3CL-pro has been proven over the past three years, but these drugs have a number of negative effects that prevent their widespread amplification. Bufadienolides extracted from toad venom have a variety of biological effects, including those against cancer, bacteria, arrhythmia, and viruses. Therefore, a thorough analysis of the physicochemical and pharmaco-biological properties of bufadienolides is very desirable. In addition, further research on bufadienolides, such as bufalin, arenobufagin, marinobufagin, telocinobufagin, bufarenogin, and gamabufotalin, which were derived from the venom of the Central Asian green toad, is still needed to determine if they are effective substances against Sars-Cov-2. This paper presents a computational examination of gamabufotalin from the venom of the toad *Bufo viridis* using molecular docking and molecular dynamics techniques to investigate the potential receptor-ligand complex binding types and the structural stability of the complex. Furthermore, we performed an umbrella sampling simulation to calculate the relative free binding energy.

Molecular docking analysis performed by CB-DOC2 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php>) online web tool. 3D structure of gamabufotalin obtained from PubChem database in SDF and MOL format. The x-ray structure of 3CL protease (PDB ID: 7KPH) was downloaded from RCSB Protein Data Bank. Water and heteroatoms of Protein was removed using MOE 2014.0901 (Molecular Operating Environment; Chemical Computing Group Inc.) software. After that protein in .pdb and ligand in .sdf format applied to CB-DOC2 web tool for docking. Docking results analysed followed by manual instruction of CB-DOC2. MD simulation carries out by GROMACS-2022 software package (<http://www.gromacs.org>) applying the CHARMM27 all-atom force field. To check the stability, of the protein-ligand complex, we calculated the root mean square deviation (RMSD), and root mean square fluctuations (RMSF). The final frame of the complex was extracted for umbrella sampling (US) simulation. The complex was enclosed in an appropriately sized box, and the centre of mass of the ligand was then pulled along the y-axis by applying an external force, while the protein was restrained and served as a reference for tension modelling. In the pulling simulation, a spring constant of 1000 kJ/(mol\*nm<sup>2</sup>) and pulling at a rate of 0.01 nm/ps for 500 ps were used. We identified 50 umbrella windows each 0.1nm then windows stabilized for 100 ps and then a 10 ns US simulation was performed.

The target site for viral receptor protein was chosen depending on the position of co-crystallized inhibitor N3 (PDB ID: 6LU7), which has been recognized as the most acceptable region for ligand binding spot. Effective 3CL<sup>pro</sup> inhibitor GC376 was taken as a positive compound. RMSD values of compounds ranged from 1.19 Å to 3.52 Å. The binding score of gamabufotalin was calculated -7.5 kcal/mol with different H-donor/acceptor bond interactions at

the amino acid residues Thr 25, Asn 142 (Figure 1A) and for inhibitor, GC376 found to be -6.8 kcal/mol with Gly 143, Cys 145 respectively (Figure 1B).

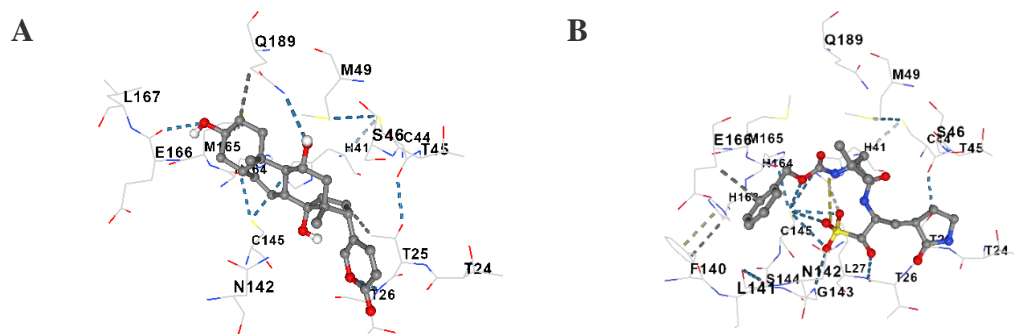


Figure 1. The contact residues of 3CL protease and interacted amino acids with ligands gamabufotalin (A) and CG376 inhibitor (B)

MD simulation results indicated that the gamabufotalin in complex with 3CL-protease presented short equilibration time (5ns) at the 0.25-0.75 Å° with low range of root mean square deviation (RMSD) value around 0.5 Å° (Figure 2A). Reduced root mean square fluctuation (RMSF) tones were obtained at residues 40-56, 130-150 and 180-190 of the active site due to the interaction of the ligand with pocket amino acids (Figure 2B). The free energy profile in the US simulation was calculated as -49.8 kJ/mol for the ligand-protein, indicating the formation of the most stable complex (Figure 2C).

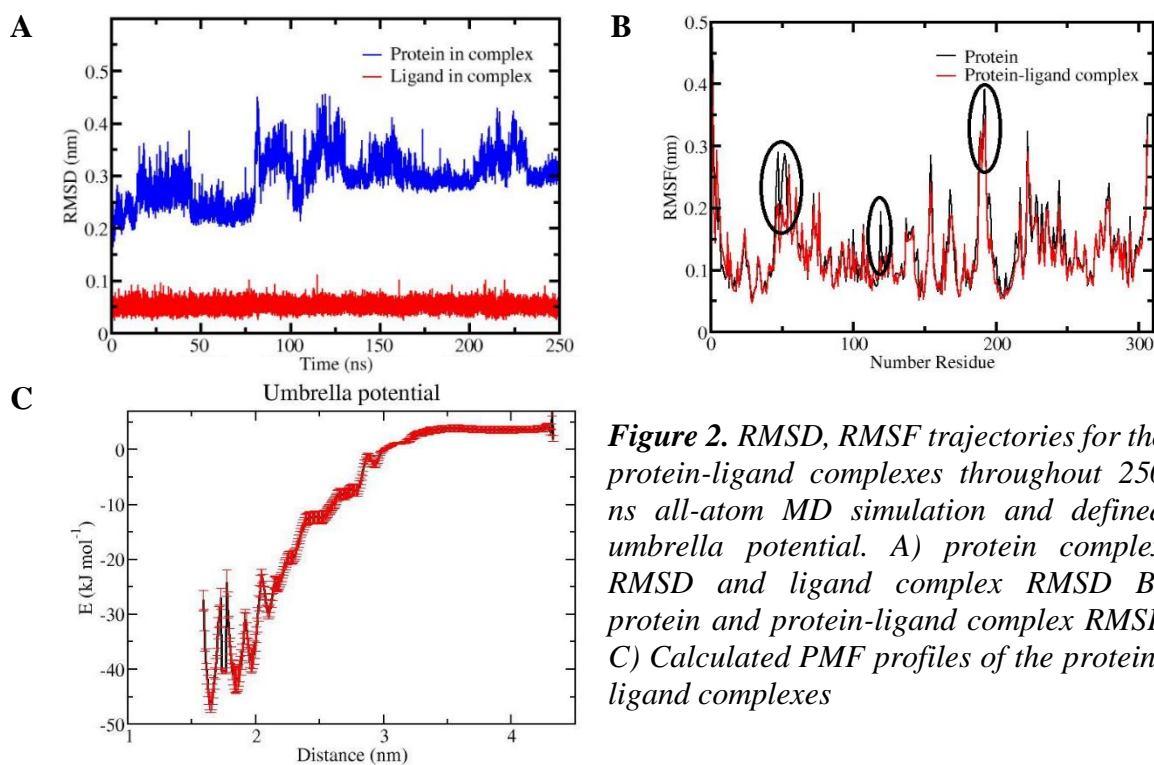


Figure 2. RMSD, RMSF trajectories for the protein-ligand complexes throughout 250 ns all-atom MD simulation and defined umbrella potential. A) protein complex RMSD and ligand complex RMSD B) protein and protein-ligand complex RMSF C) Calculated PMF profiles of the protein-ligand complexes

The findings of the MD and US simulation data analysis suggested that gamabufotalin would be an effective inhibitor against the main SARS-Cov-2 protease. Currently, detailed in-vitro analyses of gamabufotalin are being conducted.



## p300 ENZYME INHIBITORY ACTIVITY OF *LATRODECTUS MACTANS* VENOM AND ITS FRACTIONS

<sup>1</sup>Mukhamedov N.R., <sup>1</sup>Kayumov M.B., <sup>2</sup>Azammatkhojayev A.A., <sup>1</sup>Tashmukhamedov M.S.,  
<sup>1</sup>Mirzaakhmedov Sh.Ya.

<sup>1</sup>Republic of Uzbekistan, Tashkent 100125, Mirzo Ulugbek St. 83, Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, [khodja.cht@gmail.com](mailto:khodja.cht@gmail.com)

<sup>2</sup>Republic of Uzbekistan, Tashkent 100174, University St. 4, National University of Uzbekistan, Department of Chemistry of Natural Compounds

*Latrodectus mactans* (Black Widow) have attracted a lot of attention because of the numerous reports of human and animal injuries caused by them. Recent research has mostly been carried out in neutralization of Black widow venom. However, components of venoms could serve as a source of potential drug candidates. Therefore, isolation and identification of toxins from black widow venom is of great interest due to the need for the discovery of new types of therapeutic agents. This actuality caused the emergence of our curiosity to explore venom components from this spider and we aimed to find new biologically active compounds. To reach this aim, we fractionated the venom by gel filtration directly and via ethanol precipitation.

Venom was dissolved in water, and the undissolved part was removed by centrifugation. Three-fold cold ethanol was added to the supernatant and the mixture was left overnight in the refrigerator. The resulting precipitate was centrifuged and lyophilized. The supernatant was dried in a Petri plate, dissolved in water, and lyophilized. The dried sample was dissolved in ammonium acetate buffer (pH 4, 20 mM), centrifuged, and passed through a 0.45 µm filter. The solution was sent to the Sephadex G-25 column. Black widow venom was also gel-filtered without precipitating it in alcohol. In this case, the venom was dissolved in acetate buffer, the undissolved part was precipitated in a centrifuge, and the dissolved part was passed through a 0.45 µm filter and loaded into a column.

Black widow venom, its alcohol precipitate, ethanol part, and their fractions were dissolved in acetate buffer at a concentration of 2 mg/ml. The prepared samples were analyzed on HPLC under the following conditions: ZORBAX Eclipse XDB-C18 Analytical 4.6 × 250 mm 5-Micron column, flow rate 1 ml/min, gradient 1-5 min 5% MeCN, 5-25 min 70% MeCN, 25-30 min 70% MeCN, 30-35 min 5% MeCN and 35-40 min 5% MeCN against 0.1% trifluoroacetic acid.

The samples were dissolved in water to assess their p300 enzyme inhibitory ability. 4-fold dilution of desired test concentration with p300 assay buffer. Diluted test inhibitor (sample, S), and assay buffer (enzyme control, EC and blank control, BC) were added into the appropriate wells. Anacardic acid was used as a positive control (PC). For each well containing test inhibitors, enzyme control, blank control, and positive control, p300 enzyme solution was added, mixed, and incubated at 30 °C for 10 minutes. Then, substrate solution was added into S, EC, and PC. An assay buffer was added to the BC well. After mixing the plate was incubated at 30 °C for 30 minutes. The reaction was stopped by adding pre-chilled isopropyl alcohol to each well. For each well, a thiol detection reagent working solution was added, mixed, and incubated for 15 min at room temperature. Fluorescence (Ex/Em = 392/482 nm) was measured. The relative inhibition rate was calculated using the following equation:

$$\text{Relative inhibition (\%)} = \left(1 - \frac{(\text{Test Sample} - \text{Blank})}{(\text{Inhibitor Control} - \text{Blank})}\right) \times 100$$

When the gel-filtration fractions of alcohol-precipitated and non-precipitated crude venoms obtained at the same temperature were compared, the hydrophobic components eluted after 30 min in the non-precipitated venom, as read by retention times can be seen (Fig. 1a). When the second groups are compared, it can be seen that new peaks are found around 25 minutes (Figure 1b), around 25 and 35 minutes (Figures 1c, d). At the same time, in fractions 4 and 5 of non-precipitated venom, intense peaks characteristic of the ethanol part can be seen. This indicates that the reason why proteins and peptides are not precipitated in alcohol may be that lower molecular compounds are preserved in the fractions.

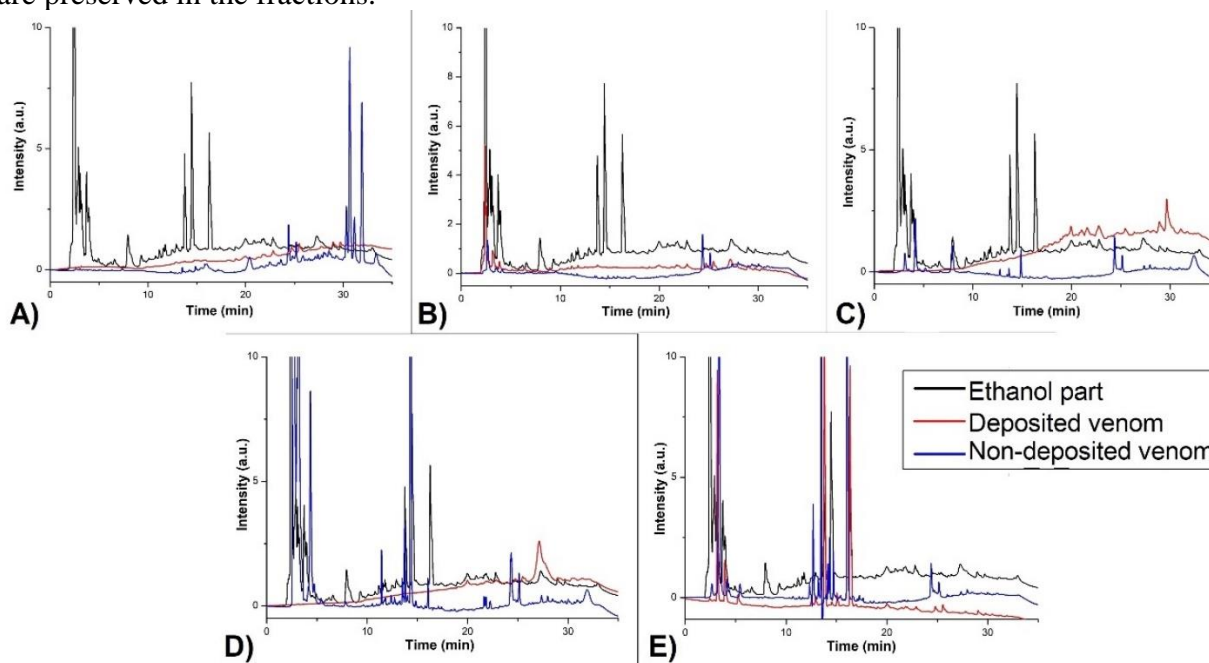


Figure 1. Results of comparative HPLC analysis of ethanol part (black line), five fractions of venom precipitated by ethanol (red line), and crude venom which was not precipitated (blue line).

p300, a histone acetyltransferase, activates chromatin transcription by acetylating histones H3 and H4 on lysine residues. p300 plays an important role in the proliferation and differentiation of cancer cells. p300 inhibitors have potential promise in cancer treatment.

When black widow venom, its ethanol fraction, alcohol-precipitated, and non-alcohol-treated venom fractions were tested for this type of biological activity at a concentration of 0.1 mg/ml, crude venom showed no activity. However, the ethanol part and gel filtration fractions showed activity (Table 1).

Table 1. Inhibitory activity of the p300 enzyme of black widow venom and its fractions isolated under different conditions.

Deposited venom		Non-deposited venom	
Fractions	Inhibition (%)	Fractions	Inhibition (%)
1	-	1	28.08
2	20.50	2	45.66
3	47.02	3	70.15
4	34.34	4	78.49
5	53.48	5	88.14



Fractions 2-5, consisting of low-molecular substances and peptides with a small mass, showed higher activity compared to the crude venom, the ethanol part of the venom, and fraction 1. The inhibition activity of the p300 enzyme of the fractions precipitated in alcohol and not precipitated venom is compared accordingly, it turns out that gel filtration of the venom without precipitation in alcohol allows obtaining fractions with a much higher level of biological activity. The reason for this may be the maintenance of biologically active low-molecular substances or peptides in the non-precipitated crude venom.

## ИЗУЧЕНИЕ ТРАНСКРИПЦИОННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЙОДИНАЗЫ 2-ГО ТИПА МЕТОДОМ *IN SITU* ГИБРИДИЗАЦИИ

Артыкбаева Г.М.

Узбекистан, Ташкент, 100174, Студенческий городок, Институт биофизики и биохимии  
при НУУЗ им.М.Улугбека, [gulnoraar@rambler.ru](mailto:gulnoraar@rambler.ru)

Молекулы тиреоидных гормонов (ТГ) проникают в клетки через мембранные транспортеры и, в зависимости от типа клеток, могут быть активированы (т.е. превращение Т4 в Т3) или инактивированы (обратное преобразование Т3). Эти реакции катализируются дейодиназами [1]. Ферменты дейодиназ играют важную роль в превращении гормонов щитовидной железы между активной и неактивной формами путем дейодирования прогормона тироксина (Т4) в активный гормон трийодтиронин (Т3) и преобразования Т4 и Т3 в неактивные формы. Биологически активный гормон Т3 в конечном итоге связывается с внутриклеточными рецепторами ТГ (ТР), ТР $\alpha$  и ТР $\beta$  и инициирует передачу сигналов ТГ, то есть регуляцию генов-мишеней и других метаболических путей [2]. Дейодиназы являются элементом, который обеспечивает наибольшую амплитуду динамического контроля передачи сигналов ТГ. Клетки, экспрессирующие активирующую дейодиназу *DIO2*, могут быстро усилить передачу сигналов ТГ из-за внутриклеточного накопления Т3. *DIO2* важен для превращения прогормона тироксина (Т4) в более активный гормон трийодтиронин (Т3) за счет удаления йода из 5'-конца внешнего кольца. Напротив, передача сигналов ТГ ослаблена в клетках, которые экспрессируют инактивирующую дейодиназу *DIO3*. Это объясняет, как ТГ могут регулировать пути развития, метаболизма и роста, несмотря на довольно стабильные уровни в кровотоке. Как следствие, передача сигналов ТГ уникальна для каждой клетки (ткани или органа), в зависимости от уровней циркулирующих ТГ и от эксклюзивной смеси транспортеров, дейодиназ и ТР, присутствующих в каждой клетке [3]. Глюкокортикоиды играют важную роль в развитии метаболического фенотипа внутриутробно. Они действуют как сигналы окружающей среды и созревания при адаптации фетоплацентарного метаболизма, чтобы максимизировать шансы на выживание как до, так и после рождения. Они влияют на обмен питательными веществами и метаболические процессы плода, чтобы поддерживать рост плода, накопление топлива и выработку энергии в зависимости от доступности питательных веществ [4]. Глюкокортикоиды влияют на локальную продукцию ТГ в мозге цыплят в эмбриональном развитии.

**Целью** работы являлось изучение экспрессии мРНК *DIO2* в мозге цыплят в последние дни эмбрионального развития и эффекта дексаметазона (Dex, длительно действующий глюкокортикоид) на экспрессию мРНК *DIO2* в различных отделах мозга методом DIG-меченной *in situ* гибридизации.

**Материалы и методы.** Моделью были выбраны эмбрионы цыплят, так как метаболизм тиреоидных гормонов у человека и цыплят идентичен. Для определения, в каких зонах мозга экспрессируется *DIO2*, собирали ткани мозга 18-дневных эмбрионов цыплят и использовали для *in situ* гибридизации. Экспериментальным животным за 4 часов до забоя вводили 50  $\mu$ г дексаметазона. Ткани мозга подвергали схеме гистологической проводки для криосрезов. Меченые диоксигенином (DIG) зонды были синтезированы с кДНК субклонов в pCR®II-ТОРО плазмидном векторе (Invitrogen). ПЦР-фрагмент содержал 260 пар нуклеотидов. Sense – зонд разрезали с помощью Sac I рестриктазы, antisense-зонд – с помощью Apa I рестриктазы. Для *in vitro* транскрипции кРНК

использовали T7 SP6 transkription kit (Roche, Germany). После гибридизации срезы мозга промывали и инкубировали с антителами, меченными алкалин-фосфатазой. Сигналы алкалин-фосфатазы обнаруживали с помощью NBT/ BCIP красителя (Roche, Germany).

**Результаты и обсуждение.** У взрослых глюкокортикоиды представляют собой гормоны стресса с рядом метаболических эффектов, которые помогают выживанию в условиях окружающей среды, нарушающих гомеостаз. Они обеспечивают подачу энергии к ключевым тканям, когда питательные вещества и кислород либо недостаточны, либо необходимость в них возрастает, например, во время беременности. У плода глюкокортикоиды обладают более разнообразным спектром метаболических функций. Они изменяют метаболизм в зависимости от доступности ресурсов, особенно когда доступность питательных веществ и  $O_2$  ограничена. Некоторые метаболические действия глюкокортикоидов частично опосредованы другими гормонами. Глюкокортикоиды изменяют функционирование нескольких эндокринных систем у плода, включая биодоступность тиреоидных гормонов. Таким образом, глюкокортикоиды играют важную роль в оптимизации метаболического развития для выживания как до, так и при рождении. В нашем исследовании было изучено влияние глюкокортикоидов на метаболизм тиреоидных гормонов в мозге при эмбриональном развитии.

Так как мозг – гетерогенная ткань, которая состоит из областей с различными функциями, мы разделили мозг на телеэнцефалон, диэнцефалон, средний мозг (optic lobes), мозжечок (cerebellum) и ствол мозга (brain stem). Экспрессия *DIO2* изучалась сравнением групп, которым вводили дексаметазон, с контрольными животными, которым вводили физиологический раствор. Исследования показали экспрессию мРНК *DIO2* во всех изученных областях мозга. Наличие сигналов было обнаружено в телэнцефалоне. Сравнение отрицательного контроля — срезов, гибридизованных с sense—зондом, со срезами, гибридизованными с antisense зондами, показали четкую экспрессию мРНК *DIO2*. Мы обнаружили экспрессию мРНК *DIO2* при введении дексаметазона. По картине сигналов можно предположить, что зонды локализуются в стенках кровеносных сосудов. В мозжечке была отмечена слабая экспрессия *DIO2* в контроле и сильно выраженная в опытной группе. В стволе мозга интенсивность сигналов при введении дексаметазона была увеличена. Экспрессия мРНК *DIO2* в разной степени найдена при введении дексаметазона во всех отделах мозга. Введение дексаметазона увеличивало экспрессию дейодиназы в мозжечке и стволе мозга, не обнаруживая явных различий в телэнцефалоне и среднем мозге. Т.о., методом DIG-меченой *in situ* гибридизации была найдена экспрессия дейодиназы 2-го типа, ответственной за активацию тиреоидных гормонов, на поздних сроках эмбрионального развития во всех отделах мозга цыплят. Индуцирование дексаметазоном продукции *DIO2*, позволяющей мозгу аккумулировать ТЗ более эффективно и не уменьшать наличие ТЗ у эмбрионов, предполагает, что глюкокортикоиды не повреждают тиреоидзависимое развитие мозга и могут быть защитным механизмом против транзиторной гипотироксинемии у преждевременно рожденных плодов. Таким образом, глюкокортикоиды играют центральную роль в метаболической связи между матерью и плодом, которая оптимизирует метаболический фенотип потомства для выживания до репродуктивного возраста.

#### Литература

[1] Bianco A. C., Dumitrescu A., Gereben B., et al. Paradigms of dynamic control of thyroid hormone signaling// Endocr Rev. 2019 Aug; 40(4): 1000–1047.

[2] Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L., et al. European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction// Eur. Thyroid. 2018 J 7: 55–66.

[3] Olker J. H., Korte J. J., Denny J. S., et al. Screening the ToxCast Phase 1, Phase 2, and e1k chemical libraries for inhibitors of iodothyronine deiodinases// Toxicol Sci. 2019 Apr 1; 168(2): 430–442.

[4] Fowden A.L., Vaughan O.R., Murray A. J., et al. Metabolic consequences of glucocorticoid exposure before birth// Nutrients. 2022 Jun; 14(11): 2304.

## PHYSICOCHEMICAL PARAMETERS OF CHOCOLATE PRALINS WITH ADDITION OF MEDICINAL PLANTS AND PLANT ESSENTIAL OILS

<sup>1\*</sup>Ivanišová E., <sup>1</sup>Urbánková A., <sup>2</sup>Kolesárová A., <sup>3</sup>Grygorieva O., <sup>4</sup>Gabríny L.

<sup>1</sup>*Institute of Food Science, Faculty of Biotechnology and Food Sciences, Slovak University of Agriculture in Nitra, Tr. A. Hlinku 2, 949 76 Slovak republic; \*eva.ivanisova@uniag.sk*

<sup>2</sup>*Institute of Applied Biology, Faculty of Biotechnology and Food Sciences, Slovak University of Agriculture in Nitra, Tr. A. Hlinku 2, 949 76 Slovak republic*

<sup>3</sup>*M.M. Gryshko National Botanical Garden of Ukraine of National Academy of Sciences, 01014, Kyiv, Ukraine*

<sup>4</sup>*AgroBioTech Research Centrum, Slovak University of Agriculture in Nitra, Tr. A. Hlinku 2, 949 76 Slovak republic*

The aim of this work was to determine the total amount of dry matter (drying to constant weight), ash (in a muffle oven at 900 °C), crude protein (method according to Kjeldahl), fat (using fat extractor), titration acidity (using automatic titrator), determination of antioxidant activity (DPPH method), total flavonoids (method using aluminium chloride), polyphenols (method using Folin-Ciocalteu agent) and phenolic acids (with Arnova reagent) of chocolate pralines with the addition of dried medicinal plants (2 %) and 100 % plant essential oils (0,5 %). The prepared chocolate pralines were also evaluated from a sensory point of view using a 9 -point hedonic scale (aroma, taste, consistency, aftertaste, overall acceptability). The following variants of chocolate pralines were prepared: control variant without the addition of plants (CV), variant with the addition of dry mint and mint essential oil (MV), variant with the addition of dry lavender and lavender essential oil (LV), variant with the addition of dry lemon balm and lemon balm essential oil (LBV) and variant with the addition of dry sage and sage essential oil (SV).

The values of total dry matter, ash, crude protein and fat have not changed significantly and were at level ~ 97 % (dry matter), ~ 2 % (ash), ~ 11 % (crude protein), ~ 47 % (fat) in analysed samples. Titration acidity ranged from 156.90 mmol.kg<sup>-1</sup> (LBV) to 175.87 mmol.kg<sup>-1</sup> (MV). The antioxidant activity ranged from 6.11 (CV) to 6.48 mg TEAC.g<sup>-1</sup> (MV; TEAC – Trolox equivalent antioxidant capacity). The total flavonoids varied from 0.10 (CV) to 2.27 mg QE.g<sup>-1</sup> (LV; QE – quercetin equivalent). The content of total polyphenols was the highest in the variant with lemon balm (18.39 mg GAE. g<sup>-1</sup>) and on the contrary, the lowest was determined in the control variant (15.69 mg GAE. g<sup>-1</sup>; GAE – gallic acid equivalent). The amount of phenolic acids ranged from 8.36 mg CAE. g<sup>-1</sup> (CV) to 9.95 mg CAE. g<sup>-1</sup> (MV; CAE – caffeic acid equivalent). The chocolate pralines were generally sensory positively evaluated. In terms of aroma, taste and consistency, the samples were assessed satisfactorily, some samples have a whitish fat film on the surface. As the best sample, variant with the addition of mint was evaluated.

The addition of medicinal plants and related essential oils to chocolate pralines positively contributed to nutritional and sensory properties and can be as attractive functional confectionery products for consumers.

*This research was funded by the project 06-GASPU-2021 Wastes and by-products from food industry – perspective raw materials for functional foods production (80 %) and by the project NITT SK II Národná infraštruktúra pre podporu transferu technológií na Slovensku (20 %).*

## PHYSICOCHEMICAL PARAMETERS OF GINGERBREADS WITH THE ADDITION OF STIMULATING CROPS

<sup>1</sup>Dávidová K., <sup>1</sup>Ivanišová E., <sup>2</sup>Kunecová D., <sup>1</sup>Árvay J., <sup>1</sup>Harangozo L.

<sup>1</sup>*Institute of Food Science, Faculty of Biotechnology and Food Sciences, Slovak University of Agriculture in Nitra, Tr. A. Hlinku 2, 949 76 Slovak republic; \*eva.ivanisova@uniag.sk*

<sup>2</sup>*Institute of the Electrical Engineering, Automation, Informatics and Physics, Faculty of Engineering, Slovak University of Agriculture in Nitra, Trieda A. Hlinku 2, 949 76 Nitra, Slovak republic*

The interest of consumers in value-added products is constantly increasing. The aim of many manufacturers is developing new food products as well as improve conventional food products from nutritional and sensory point of view.

The aim of this work was to prepare durable pastries – gingerbreads with 10% of green coffee addition and 10 % of cascara (coffee cherry) addition. For comparison, a control sample without addition was also prepared. In gingerbreads was evaluated dry matter, ash, crude protein and fat content; antioxidant activity (DPPH method), total polyphenol content, mineral compounds composition, caloric value and HPLC analysis of chlorogenic acid and caffeine. Sensory quality (overall appearance, aroma, taste, aftertaste, overall acceptability) was assessed using a 9-point hedonic scale.

The amount of dry matter of all evaluate samples was in line ~ 91%; total fat content in line ~ 13%. The total ash content ranged from 1.27 % (control) to 1.33 % (sample with addition of cascara); the content of crude protein (determined by Kjeldahl method) was the highest in a sample with addition of cascara – 10.14 %. Antioxidation activity ranged from 1.32 mg TEAC.g<sup>-1</sup> (control) to 1.42 TEAC.g<sup>-1</sup> (sample with cascara) (TEAC – Trolox equivalent antioxidant capacity).

In a sample with addition of green coffee was detected the highest content of total polyphenols – 1.42 GAE. g<sup>-1</sup> (GAE – gallic acid equivalent). The caloric value in all samples was in line ~ 4570 cal. g<sup>-1</sup>. The higher amount of mineral compounds, especially copper, zinc, manganese and iron were found in enriched gingerbreads. The content of risk elements like cadmium, lead and mercury was not recorded in the samples. The addition of green coffee as well as cascara enriched gingerbreads with chlorogenic, neochlorogenic and cryptochlorogenic acid, while higher values were recorded in a sample with the addition of green coffee. In this sample, a higher amount of caffeine (300 µg. g<sup>-1</sup>) was also detected, compared to the gingerbread with cascara (140 µg. g<sup>-1</sup>). From sensory characteristic samples were evaluated positively, especially in terms of aroma and taste. The addition of green coffee and cascara to gingerbreads not only affected nutritional parameters, but also sensory. Generally, we can concluded that for consumers this type of product can be attractive also in terms of caffeine content, as a type of durable pastry with stimulating effect to human body.

*This research was funded by the project 06-GASPU-2021 Wastes and by-products from food industry – perspective raw materials for functional foods production (80 %) and by the project NITT SK II Národná infraštruktúra pre podporu transferu technológií na Slovensku (20 %).*



## ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ СУБСТАНЦИИ ПРАМИПЕКСОЛА ДИГИДРОХЛОРИД МОНОГИДРАТ

Умаров Д. Б., Набижонов А. Н., Шадманов К. К., Махмудов С. Д., Атамуратов Ф. Н.,  
Отамуродов М. М., Турабоев Ш. М., Сагдуллаев Б. Т.

*Институт биоорганической химии имени академика А. С. Садыкова Академии наук  
Республики Узбекистан, г. Ташкент,  
e-mail: doniyor.umarov@nobel.uz, тел.: (+99897) 708-02-91*

**Актуальность:** на сегодняшний день препараты на основе прамипексола дигидрохлорид моногидрат (рис. 1) являются одними из самых востребованных лекарственных средств при лечении болезни Паркинсона.

Болезнь Паркинсона – это заболевание, связанное с постепенной гибелью двигательных нервных клеток (нейронов), вырабатывающих медиатор дофамин. Во время патологии в организме больного происходят дегенеративные изменения, происходящие в центральной нервной системе (ЦНС), имеющие свойство прогрессировать с небольшой скоростью.

Впервые симптомы болезни были описаны врачом Д. Паркинсоном в 1877 году. В то время он определял болезнь, как дрожательный паралич. Это связано с тем, что основные признаки поражения ЦНС проявляются в треморе конечностей, ригидности мышц и замедленности движений.

Что касается статистики, болезнь поражает 0,4% населения, перешагнувшего рубеж в 40 лет. Люди старшего возраста, а именно в возрасте после 65 лет чаще сталкиваются с этой проблемой, примерно в 5% случаев. Болезнь Паркинсона поражает 1% пожилого населения Земли до 60 лет [1, 2].

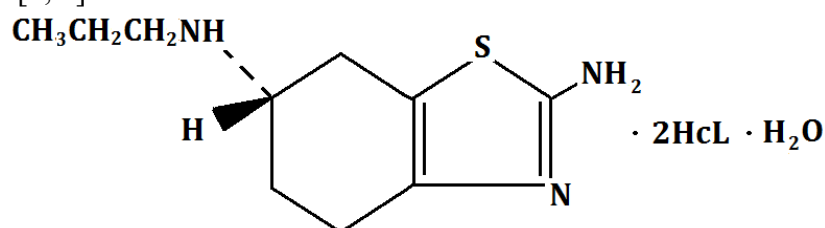


Рисунок 1. Химическая структура прамипексола дигидрохлорид моногидрат

Цель исследования: определение качественных характеристик действующего вещества является одной из значимых частей контроля качества лекарственного средства. Точность выполнения и осуществление высоких требований, предъявляемых к аналитическим методикам определения подлинности, гарантирует качество и безопасность готового лекарственного препарата. Поэтому целью данного исследования являлось изучение качественных характеристик субстанции прамипексола дигидрохлорид моногидрат методом инфракрасной (ИК) спектроскопии.

Материалы и методы: ИК-спектры (рис. 2) записывались в диапазоне 4000-400 см<sup>-1</sup>, на спектрофотометре – IRAffinity-1S японской компании SHIMADZU, с диспергированных образцов в 10 мм диски с бромистым калием, под давлением 200 МПа.

Масса навески исследуемых образцов составляла 2,0 мг против 40 мг KBr.



Рисунок 2. ИК-спектры субстанции прамипексола дигидрохлорид моногидрат

**Результаты и выводы:** результаты анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1

Функциональные группы и пики их поглощения прамипексола дигидрохлорид моногидрат выявленные методом ИК-спектроскопии

Функциональные группы (виды колебаний)	$\nu$ (N-H)	$\nu_{as}$ (CH <sub>3</sub> )	$\nu_s$ (CH <sub>3</sub> )	$\nu$ (C=O)	$\nu_{as}$ (OCO)	$\nu$ (C-N)	$\nu_s$ (OCO)	$\nu$ (C-H)	$\delta$ (OH)	$\nu$ (NH <sub>2</sub> )	$\nu$ (C-C)
Пики поглощения, см <sup>-1</sup>	3302	3302	3302	3302	3302	3302	3302	3302	3302	3302	3302

Литература:

[1] Умаров Д. Б., Атамуратов Ф. Н., Турабоев Ш. М., Махмудов С. Д., Сагдуллаев Б. Т., Набижонов А. Н., Алимджанова Л. И. Хроматографическое исследование субстанции прамипексола дигидрохлорид моногидрат применяемой в лечении болезни Паркинсона // Евразийский журнал медицинских и естественных наук, 3/2, февраль 2023. С. 62-66.

[2] P. Lavudu, A. Pameela Rani, C. Balashekarana & V. Venumadhav. Rp-Hplc Method for the Determination of Pramipexole Dihydrochloride in Tablet Dosage Form// Global Journal of Medical research. Volume 12 Issue 4 Version 1.0 May 2012. 19-24 p.

## ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

<sup>1</sup>Маматмусаева Н.Э., <sup>2</sup>Зияев Х.Л., <sup>2</sup>Сагдуллаев Б.Т.

Республика Узбекистан, г.Ташкент Мирабадский район, улица Айбек, д.45. Ташкентский фармацевтический институт [erkinova81@mail.ru](mailto:erkinova81@mail.ru)<sup>1</sup>,

Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125, ул.Мирзо Улугбека 83, Институт биоорганической химии АН РУз, [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net)<sup>2</sup>

При изучении заболеваемости населения особую роль имеют мониторинговое изучение, проводимое как на уровне страны, так и в отдельно взятом регионе. Такие исследования показали необходимость изучения и анализа не только текущей ситуации, но и временных рядов, позволяющих отразить динамику показателей. Результатом изучения показателей заболеваемости является принятие конкретных региональных решений с целью профилактики заболевания. В 2019 г. наиболее летальной группой инфекционных заболеваний были пневмония и другие инфекции нижних дыхательных путей, занявшие четвертую строчку в списке основных причин смерти [1-2].

Целью нашего исследования было изучить динамику и территориальные особенности болезнями верхних дыхательных путей среди взрослого населения в Республике Узбекистан с 2017 по 2021 гг. Было проведено исследование статистических данных о заболеваниях за период с 2017 по 2021 года, представленных на сайте Агентства статистики при Президенте РУз. По официальным данным Министерства здравоохранения РУз [3-4] число зарегистрированных заболеваний в 2021 году по структуре заболеваемости было следующим (рис.1.). Наибольшее число заболеваний приходится на болезни: органов верхних дыхательных путей (22,0%), желудочно-кишечного тракта и органов пищеварения (18,0%), крови и кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (8,2%), мочеполовой системы (8,1%), системы кровообращения (5,6%), болезни глаз и его придаточного аппарата (5%), нервной системы (4,8%) и эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (4%) и др. Как видно, из статистических данных (рис.1) заболевания органов дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта являются “лидерами” заболеваний.



Рис.1. Заболеваемость населения по основным классам болезней в Республике Узбекистан за 2021 год (в процентах к итогу)

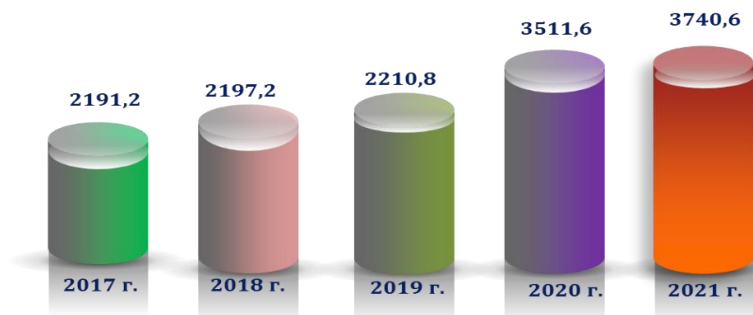


Рис. 2. Заболеваемость населения болезнями желудочно-кишечного тракта (число зарегистрированных больных при первичной диагностике, тысячи) 2017-2021 гг. в Республике Узбекистан

Как видно из рис. 2, число зарегистрированных в Республике Узбекистан больных с нарушением в желудочно-кишечном тракте за 2017-2021 гг. с каждым годом увеличивается. В 2017 году число больных составляло 2191,2, а 2018 году их число составило 2197,2 по количеству заболеваемости можно увидеть за эти годы разница была небольшая в количестве зарегистрированных. Но к 2019 году заболевших данным заболеванием стало 2210,8, а 2020 году их число существенно увеличилось (3511,6), а в 2021 году заболеваемость составляла 3740,6.

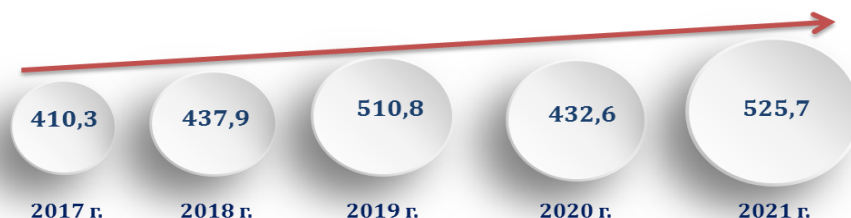


Рис. 3. Заболеваемость населения вирусом гриппа, ОРВИ (число зарегистрированных больных при первичной диагностике, тысячи) 2017-2021 гг. в Республике Узбекистан

По результатам статистических данных Министерства здравоохранения РУз за 2017-2021 гг., количество зарегистрированных больных, инфицированных вирусом гриппа и ОРВИ, увеличилось. Так в 2017 году число больных составляло 410,3, а 2018 году их число составило 437,9, в 2019 году заболевших стало 510,8, а 2020 году их число уменьшилось до 432,6, в 2021 году заболеваемость составляло 525,7. С 2017 по 2019 года количество заболевших гриппом и ОРВИ умеренно увеличивается, в 2021 году динамика заболевших показывает 525,7 тысячи (рис.3).

Также, с 2017 по 2021 гг. количество болезней желудочно-кишечного тракта с каждым годом увеличивается, если в 2017 году число больных составляло 2191,2, то в 2021 году заболеваемость составило 3740,6.

#### Литература

[1] Кореневская Е. В., Лопухова В. А. Динамика и территориальные особенности первичной заболеваемости взрослого населения болезнями органов пищеварения // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики - 2019. Москва. №2. - С.250-259.

[2] Global tuberculosis report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016.

[3] <https://statistika.uz/>

[4] <https://ssv.uz/ru/documentation/instruktsiya-po-meram-pri-grippe-po-sanpinu>

## МОНИТОРИНГ И АНАЛИЗ ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

<sup>1</sup>Маматмусаева Н.Э., <sup>2</sup>Зияев Х.Л., <sup>2</sup>Сагдуллаев Б.Т.

Республика Узбекистан, г. Ташкент Мирабадский район, улица Айбек, д.45. Ташкентский  
фармацевтический институт [erkinova81@mail.ru](mailto:erkinova81@mail.ru)<sup>1</sup>,  
Республика Узбекистан, г. Ташкент 100125, ул. Мирзо Улугбека 83, Институт  
биоорганической химии АН РУз, [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net)<sup>2</sup>

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, только острые вирусные инфекции ежегодно уносят жизни от 10 до 14 млн. человек. Статистика должна быть дополнена миллионами больных, погибающих из-за осложнений вирусов: от ряда злокачественных процессов, болезней центральной нервной системы, сердца, печени, мочеполовой системы и др. В настоящее время во многих странах в области здравоохранения осуществляют переход на новый этап, позволяющий достичь всеобщего охвата услугами здравоохранения. В большинстве случаев такой переход, в первую очередь, подразумевает облегчение доступа населения к лекарственным средствам. В связи с этим, для систем здравоохранения ключевой необходимостью является наличие формуляра, который предусматривает, перечень лекарственных средств, которые покрываются всеобщим медицинским страхованием и источники финансирования. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поддерживает усилия по обеспечению того, чтобы процесс принятия решений о включении лекарств в формуляр опирался на оценку медицинских технологий [1-5]. Цель нашего исследования изучить с помощью метода мониторинга перечень используемых лекарственных средств при заболевании острых респираторных заболеваний и вируса гриппа, а также выявить применение лекарства в соответствии с описанным в нем назначением, или служить источником информации о том, варьируется ли использование лекарственных средств в зависимости от региона или возрастной группы. Проведено изучение информации о лекарственных средствах применяемых в заболевании верхних дыхательных путей (ОРВИ, вирус гриппа) на 2022 год, представленных в Государственном реестре 2022 года №26 в Республике Узбекистан. В данной работе использовались следующие методы исследования: библиографический, информационно-аналитический и метод сравнительного анализа. По результатам мониторинга и анализа данных на сегодняшний день на фармацевтическом рынке в Республике Узбекистан зарегистрировано лекарственных средств по фармакологической группе «Противовирусные лекарственные средства» и «Лекарственные средства ОРЗ»: ЛС отечественного производства 118 (25,4%), из стран СНГ 83 (17,9%), а препараты зарубежных производителей составляет 293 (56,8%) (рис. 1).

Как видно по результатам мониторинга (рис. 2), количество противовирусных ЛС по составу однокомпонентных и комбинированных: количество моно препаратов отечественных производителей насчитывает 118, комбинированных отсутствует; из стран СНГ моно препараты 61, а комбинированные 22, количество монопрепаратов зарубежных производителей составляет 56 наименований, комбинированные препараты в реестре не имеются в наличии. Это означает что, лекарственные средства верхних дыхательных путей не превышает 25% от общего количество препаратов данной фармакологической группы это количество приходится только на однокомпонентные препараты, а комбинированные препараты местного производства составляют до 5%.

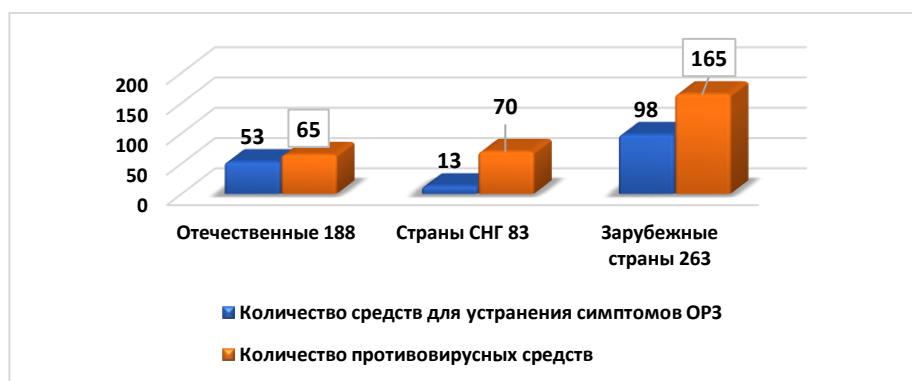


Рис. 1. Количество противовирусных и средств для устранения симптомов ОРЗ на 2022 г в Госреестре в РУз №26.

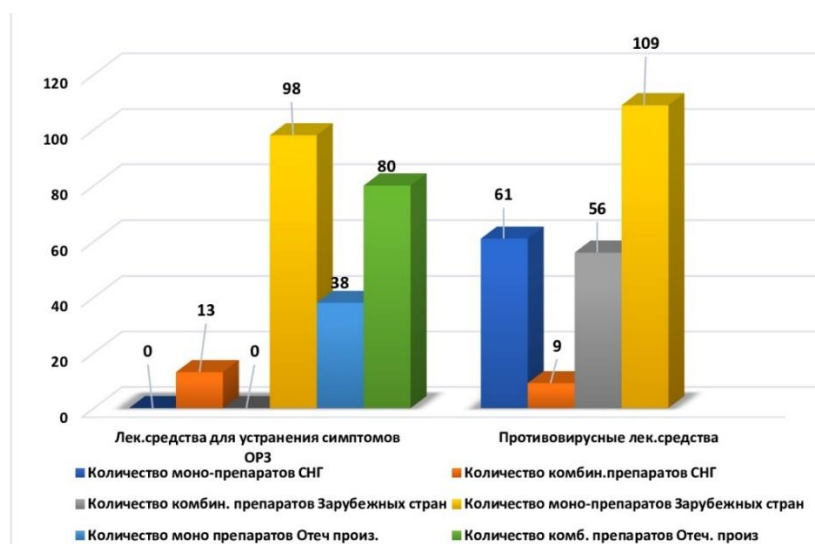


Рис. 2. Количество моно и комбинированных препаратов при ОРЗ и вирусе гриппа в Госреестре РУз на 2022 год №26.

#### Литература

[1] Романов Б.К. Мониторинг безопасности лекарственных средств/Безопасность и риск фармакотерапии. – 2014. – № 3. – С. 11–14.

2. Суханов А.В. Мониторинг движения лекарственных средств: перспективы внедрения автоматизированной системы контроля их качества и безопасности // Совершенствование методологии познания в целях развития науки: материалы международной научно-практической конференции (Пермь, 25 марта 2017 года). 2017. – Т.3. – С. 243–245.

3. Смирнова О.Н. Мониторинг нежелательных побочных реакций лекарственных средств // Материалы VI (63-й) ежегодной научно-практической конференции «Университетская наука – региону» Северо-Кавказского федерального университета (Ставрополь, 02-27 апреля 2018 года) / С. 39–41.

4. Парманкулова Т.Н. Система фармаконадзора Республики Казахстан и мониторинг побочных эффектов лекарственных средств/Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 561–562.

6. Методы анализа использования лекарств и расходов на лекарства для содействия реализации лекарственной политики. Всемирная организация здравоохранения 2021. <http://www.euro.who.int/> С. 54



## ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛОДОВ ВИНОГРАДА

Авазова О.Б., Абдукаримова З. Т., Азатов Ф. Р., Хужамшукуров Н.А.

Ташкентская обл., Кибрайский р-н, ул. VIR-1, НИИ Генетических ресурсов растений,  
e-mail: nkhujamshukurov@mail.ru

Одно из самых сложных решений в виноделии – определение времени уборки урожая. В прохладных регионах из-за низких температур во время вегетационного периода и раннего наступления осени виноград приходится убирать раньше при излишне высоком уровне яблочной кислоты и низком сахаре. На юге виноград убирают раньше наступления настоящей зрелости при высоком уровне яблочной кислоты. Наша республика относится к жарким регионам и виноград для производства вина собирают рано.

Известно [1], что высокая температура является причиной потери кислотности вина. Температура выше 30-35°C провоцирует исчезновение яблочной и винной кислоты. А сахар (потенциальный алкоголь) при этом может стремительно расти. Прохладные ночные температуры, наоборот, будут способствовать синтезу сильной винной кислоты и сохранению образования яблочной. На рис. приведена динамика содержания кислот в зависимости от температуры при созревании.



В винах содержится шесть основных органических кислот – винная, яблочная, янтарная, уксусная, лимонная и молочная, массовая концентрация которых может достигать 10 г/дм<sup>3</sup> и более, играющих важную роль в формировании кислого вкуса вина. Активная кислотность вина (рН) обычно колеблется в пределах 3,0-4,2, а титруемая кислотность в пределах 5-7 г/дм<sup>3</sup> [2].

Цель настоящей работы – исследование динамики накопления сахаров и органических кислот в процессе созревания виноградной ягоды. В качестве объектов исследования выбраны 16 сортов винограда из 1812 классических, которые содержатся в базе Научно-исследовательского института генетических ресурсов растений. Пробы винограда отбирались с 1 сентября по 30 октября 2022 г. В таблице приведены кислотность и сахаристость сортов винограда, полученные методом титрования.

№	Сорта (регион)	Сахаристость ягод, %. (01.09-30.10.2022г.)			Кислотность г/дм <sup>3</sup>
		01.09-20.09.	20.09-10.10	10-30.10	
1	Хомуны (Азар)	20	22	24	6,8
2	Аскари (Арман)	20	23	25	6,2
3	Корагушти (Киргиз)	20	25	27	6,0
4	Верментино (Испан)	15	20	24	7,4
5	Шани чёрный (Азар)	23	25	26	5,8
6	Каталанский чёрный (Испан)	17	25	27	6,0
7	Сафедикалонак (Тожик)	19	21	30	4,8
8	Расми (Тожик)	21	27	27	5,7
9	Дюрбедемарсель (Франц)	21	23	24	6,8
10	Куз-ёши (Узбек)	18	28	28	6,2
11	Кировобадский столовый (Азар)	15	19	20	7,1
12	Кора камраз (Азар)	16	24	27	6,0
13	Ратулон (Франц.)	20	20	21	7,2
14	Какур чёрный (Австрал)	15	16	17	6,2
15	Арораты (Арман)	15	20	22	6,9
16	Палан (Болгар)	20	21	21	7,0

Как видно из таблицы, содержание сахара увеличивалось каждые 20 дней независимо от сорта, а сахаристость винограда возрастала с интенсивностью сахаронакопления и продолжительностью периода созревания. Активная титруемая кислотность колеблется в пределах 4,8-7,4 г/ дм<sup>3</sup> и соответствует 3,0-4,5 рН среды. Этот интервал рН среды препятствует росту практически всех болезнетворных микробов.

Таким образом, определены сахаристость и кислотность отобранных сортов винограда, показатели которых обеспечивают использование в виноделии.

#### Литература

- [1] Валушко, Г.Г. Стабилизация виноградных вин. Симферополь: Таврида, 2002. – 208 с.
- [2] Кишковский З.Н., Скурихин И.М. Химия вина. – М.: Агропромиздат, 1988. 273 с.).

PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS AND ANTIOXIDANT  
ANALYSIS OF CYCLODEXTRIN-ENCAPSULATED FORMS OF  
*RHODIOLA HETERODONTA* L. ETHANOLIC EXTRACT

Abdullaeva M.O., Gayibova S.N., Izotova L.Y.

Mirzo Ulugbek Str., 83, 100125, Uzbekistan, Tashkent

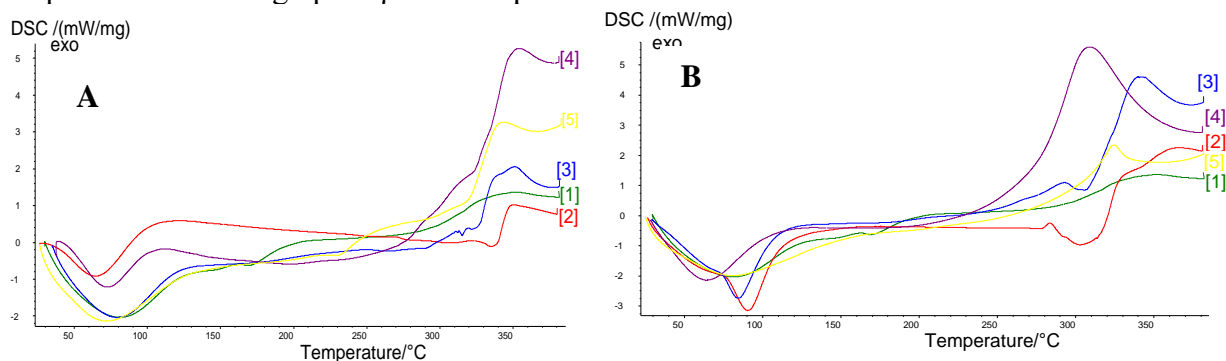
E-mail: [Abdullayevamuyassar211@gmail.com](mailto:Abdullayevamuyassar211@gmail.com)

**Introduction.** Secondary metabolites of medicinal plant extracts are inexhaustible natural resources for medicines, essential oils, natural insecticides, culinary spices and much more needs. On the other hand low availability of some phytoconstituents, such as polyphenols, hinders the potential food and pharmaceutical application. The latest nanotechnology approaches help to considerable improve physicochemical properties and biological activities of poor available plant extracts. Among nanotechnological approaches cyclodextrins are providing advanced drug delivery system. The purpose of the work was to develop encapsulated formulations of *Rhodiola heterodonta* L. ethanolic crude extract with cyclodextrins, compare the effect of different types of cyclodextrins and encapsulating methods on physicochemical properties and antioxidant activity of extract.

**Materials and methods.** *R.heterodonta* L. (RH) roots were extracted in 40% ethanol in Soxhlet Extraction Apparatus and spray-dried (dry yield 15%, salidroside 3%). Encapsulated formulations were prepared in 1:1 (w:w) proportions by co-precipitation and freeze-drying techniques. Physicochemical properties were recorded with DSC and UV-spectroscopy. Antioxidant activity *in vitro* was measured by phosphomolybdenum (FM), FRAP and lipid peroxidation (MDA) assays.

**Results.** UV-spectroscopy of RH extract aqueous solution had a characteristic broaden peak at 344 nm, both CDs did not absorb in UV spectrum. All encapsulated formulations exhibited higher absorbance intensity in comparison to RH extract alone however the spectrum profile did not change. Among them the most pronounced effect was observed for RH/ $\gamma$ -CD form with 22 times higher absorbance intensity.

DSC results are summarized in the figures below. “A” graph demonstrate 2-hp- $\beta$ -CD encapsulated and “B” graph –  $\gamma$ -CD encapsulated formulations.



On both graphs (A and B) curves marked as [1] represent RH extract, [2] on A graph represents individual 2-hp- $\beta$ -CD curve, [2] on B graph –  $\gamma$ -CD, physical mixture of extract and CDs is defined as [3]; [4] implies formulations developed by freeze-drying method and [5] – formulations obtained by co-precipitation technique. Endothermic peaks on both graphs observed up to 100°C characterize the loss of adsorbed water. More informative are the exothermic peaks

observed above 300°C, which characterize the melting point of the studied substances under. “A graph shows that the RH extract encapsulated by 2-hp-β-CD (physical mixture and co-precipitation) have similar melting points, however, the complex obtained by freeze-drying has a more pronounced peak, therefore, this encapsulated formulation is more structured (ordered), which indicates the formation of a complexed structure between extracts components and 2-hp-β-CD. In the case of γ-CD encapsulated RH extract this dependence is more clearly expressed – the formulation obtained by freeze-drying has a pronounced melting point and, therefore, it has good ordering, which is typical characteristic of inclusion complex formation.

The study of antioxidant activity exhibited significant correlation with previous data and are presented below in the table. Thus, total content of antioxidants determined by FM assay showed the highest content -128.44 – of total antioxidants for γ-CD encapsulated RH extract (freeze-drying) that is in correspondence with UV-spectroscopy and DSC results. The same pattern was observed in MDA and FRAP assay where RH/γ-CD (freeze drying) formulation showed the highest value.

Samples	Antioxidant activity		
	FM (mg/ml ascorbic acid equivalent)	MDA (% inhibition, IC <sub>50</sub> )	FRAP (mg/ml ascorbic acid equivalent)
RH	30.24±1,1	83.33±4,1	5.05±0,2
γ-CD	-	-	-
2-hp-β-CD	-	-	-
RH/γ-CD (physical mixture)	52.44±2,6	84.23±4,2	5.94±0,2
RH/2-hp-β-CD (physical mixture)	34.84±1,7	40.32±2,0	6.31±0,3
RH/γ-CD (freeze drying)	128.44±6,4	8.06±0,4	6.89±0,3
RH/2-hp-β-CD (freeze drying)	53.84±2,6	19.41±0,9	6.39±0,3
RH/γ-CD (co-precipitation)	30.24±1,0	65.65±3,2	6.26±0,3
RH/2-hp-β-CD (co-precipitation)	53.04±2,6	74.23±3,7	5.4±0,2

**Conclusion.** In this work we demonstrate the effect on cyclodextrin type and encapsulation technique on physicochemical properties of *Rhodiola heterodonta* L. ethanol extracts. Results show that extract encapsulated with γ-CD by freeze drying method exhibit almost 4 times higher content of total antioxidants, ~10 times more lipid peroxidation activity and approximately 30% stronger ferric reducing ability.

АДАПТАЦИЯ СОЛЕУСТОЙЧИВЫХ РАСТЕНИЙ *LYCIUM RUTHENICUM* И *NITRARIA SCHOBERI* К СОЛЕВОМУ СТРЕССУ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO* С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИЗВЛЕЧЕННЫХ СОЛЕЙ ИЗ ПОЧВ ВЫСОХШЕГО ДНА АРАЛЬСКОГО МОРЯ

Аманова Г.И., Абдирахимова С.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Олимжонов Ш.С.,  
Хожиев Ш.Т.

100125, г. Ташкент, ул. Мирзо-Улугбека 83. Институт биоорганической химии.  
E-mail: Jamolitdin@mail.ru

Понижение уровня Аральского моря приводит к резкому повышению содержания солей в воде, а его усыхание - к образованию высокой солености обнаженного морского дна, из-за того, что соль морской воды остаётся в почве. Высохшее дно Южного Аральского моря стало источником соляно-пылевых бурь, которые могут переноситься на большие расстояния, вплоть до Сибирской равнины и Иранского плоскогорья.

Еще одной трагедией Приаралья является флора обнаженного морского дна. После отступления воды в некоторых местах начало расти семейство солеустойчивых растений, но большая часть опустошенного дна является солончаками без растений. Здесь и возникает вопрос, почему растение не распространяется равномерно.

Исходя из этого, целью настоящей работы является определение состава водорастворимых солей почв высохшего дна Аральского моря с/без растительного покрытия, а также адаптация солеустойчивых растений *Lycium ruthenicum* и *Nitraria schoberi* к солевому стрессу в условиях *in vitro* с использованием выделенных солей из почв высохшего дна Аральского моря.

В качестве объекта исследований были отобраны образцы почвы из районов с географическими координатами N43°53,721660', E58°48,034980' (с растительностью) и N44°08'18,6731", E58°52'17,2930" (без растений). Образцам были присвоены номера Т-7 и Т-11, соответственно.

Водорастворимые соли из почвенных образцов выделяли экстракцией дистиллированной водой. Количество выделенных солей составило для Т-7 – 2,07%, для Т-11 – 3,56%.

Состав экстрагированных солей определяли методом рентгеноструктурного анализа. Идентификацию образцов проводили на основе дифрактограмм, которые снимали на приборе XRD-6100 (Shimadzu, Japan), с компьютерным обеспечением. Применяли Cu-K<sub>α</sub>-излучение (β-фильтр, Ni, λ=1.54178 Å, режим тока и напряжения трубки 30 mA, 40 kV) и постоянную скорость вращения детектора 4 град/мин с шагом 0,05 град. (ω/2θ-сцепление), а угол сканирования изменялся от 10 до 80°. Мощность рентгеновского излучения составляла 2 кВт. Анализ результатов производился с использованием базы данных. Полученные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Состав водорастворимых солей почв местности с географическими координатами N43°53,721660', E58°48,034980' и N44°08'18,6731", E58°52'17,2930" Южного Аралкума

Вещество	Формула	Количество (%)	
		Т-7	Т-11
Хлорид натрия	NaCl	10.4	50.4
Кальций нитрат дигидрат	Ca(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	66.1	15.2
Сальций карбонат (арагонит)	CaCO <sub>3</sub>	14.8	13.9
Сальций сульфат дигидрат (гипс)	CaSO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	-	10.7

Полиалюминий хлорид сульфат	$Al_a(OH)_bCl_c(SO_4)_d$	1.2	6.0
Шабазит натрия	$(Na_2, K_2, Ca, Mg)[Al_2Si_4O_{12}] \cdot 6H_2O$	0.5	2.2
Водород хлорид	HCl	1.2	1.7
Калий хлорид	KCl	5.6	-
не идентифицированный		5.5	18.0

Как видно из таблицы 1, выделенная водорастворимая соль из местности Т-7 состоит в основном из  $Ca(NO_3)_2(H_2O)_2$  – 66,1%,  $CaCO_3$  – 14,8% и NaCl – 10,4%, тогда как соль из Т-11 содержит NaCl – 50,4%,  $Ca(NO_3)_2(H_2O)_2$  – 15,2%,  $CaCO_3$  – 13,9% и  $CaSO_4 \cdot 2H_2O$  – 10,7%.

Для введения в *in vitro* культуру, семена растений *L. ruthenicum* и *N. schoberi* подвергали стерилизации. В качестве питательной среды использовали коммерческий препарат DKW/JUGLANS VEDIUM фирмы “Duchefa Biochemie”. 16,76 г коммерческого препарата DKW и 90 г сахарозы растворяли в 1500 мл стерильной дистиллированной воды. После полного растворения солей раствор делили на три части. Первую часть использовали прямо для дальнейших работ, ко второй части добавляли 20,7 г выделенной соли из местности Т7, а к третьей части 35,6 г соли из местности Т11. Растворы тщательно перемешивали и во все три раствора добавляли по 7,5 г Агар (HIMEDIA), перемешивали и объем доводили до 1 л. Растворы автоклавировали. С целью определения всхожести по 100 стерильных семян (в 3 повторях) *N. schoberi* высаживали на стерильные питательные среды на глубину 3 мм. Проращивание семян проводили при температуре  $25 \pm 2^\circ C$ , освещенности 2000 лк, продолжительности фотопериода 16 часов.

Часть эксплантов проростков семян *N. schoberi* как из контрольных групп, так и из экспериментальных групп (питательные среды с солями Т-7 и Т-11) через 15 дней после посева черенковали и пересевали питательные среды, содержащие соли Т-7 и Т-11. Адаптацию проводили в фитотроне при температуре  $25 \pm 2^\circ C$ , освещенности 2000 лк, продолжительности фотопериода 16 часов. За укоренением и ростом эксплантов растений наблюдали в течение 60 дней. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2

Состояние растений, адаптирующихся к различным типам засоления в *in vitro* условиях.

Образцы	Состояний растение (см)							
	15 день		30 дней		45 дней		60 дней	
	Рост	Корень	Рост	Корень	Рост	Корень	Рост	Корень
<b><i>N. schoberi</i></b>								
Контроль*	2-3	0,5-1	3,5-4	6-8	4-5	7-10	6-7	8-12
Эксплантанты в питательной среде с солью Т-7								
Первые эксплантанты	1,5-2	-	2-2,3	7-10	2-2,5	15-20	2,5-3	22-25
Вторые эксплантанты	2-3	3-4	3-4	8-10	4-5	12-15	5-6	15-20
Эксплантанты в питательной среде с солью Т-11								
Первые эксплантанты	1-1,5	-	1,5-2	10-12	2-2,5	20-28	2-3	40-45
Вторые эксплантанты	1,5-2	2-2,5	3-3,5	7-8	3-4	8-10	4-5	12-15
<b><i>L. ruthenicum</i></b>								
Контроль **	3-3,5	1-1,5	4,5-7	4-7	7-9	7-12	6-10	15-20
Эксплантанты в питательной среде с солью Т-7								
Первые эксплантанты	2,5-3	0,5	3,5-4	2-3	4-6	3-4,5	4-7	5-9
Вторые эксплантанты	2-2,5	0,5	3-4	1-1,5	4-7	1,5-2	5-8	2-3
Эксплантанты в питательной среде с солью Т-11								
Первые эксплантанты	1,5-2	0,5-1	2-3	2-4	3,5-5	4,5-7	3,5-6	7-10
Вторые эксплантанты	1,5-2	-	2-4	-	4-5,5	0,5-1,5	4-7	1,5-2

\*Контроль -1 – для растения *N. schoberi* (питательная среда: 5,6 мг/л DKW (“Duchefa Biochemie”) +7,5 г/л агары, 30 г/л сахарозы)



\*\* Контроль -2 – для растения *L. ruthenicum* (питательная среда: 2,5 мг/л WPM (“Duchefa Biochemie”) +7,5 г/л агары, 20 г/л сахарозы)

В результате проведенных исследований в *in vitro* условиях впервые адаптированы к сильнозасоленным условиям Южного Аралкума и размножены растения *L. ruthenicum* и *N. schoberi* путем добавления в питательную среду солей, извлеченных из различных засоленных почв опустошенного дна Аральского моря.

## **АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ В ПРОРОСТКАХ ХЛОПЧАТНИКА, ОБРАБОТАННЫХ БИОПЕСТИЦИДАМИ В УСЛОВИЯХ ЗАСОЛЕНИЯ**

**Бабаева Д.Т., Хашимова Н.Р., Наврузов С.Б., Ахунов А.А., Ишимов У.Ж.**

*Институт Биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз, 100125, Узбекистан,  
Ташкент, ул.Мирзо Улугбека 83, [dildora.babaeva.11@mail.ru](mailto:dildora.babaeva.11@mail.ru)*

Хлопок является одной из важнейших культур в сельском хозяйстве. В течение своей жизни он сталкивается с несколькими биотическими и абиотическими стрессами, среди которых засоление почв стало одной из основных угроз для устойчивого производства хлопка во всем мире.

Биостимуляторы используются для повышения устойчивости растений к многочисленным стрессам, в том числе и к засолению. Все применявшиеся биостимуляторы, приводили к увеличению активности систем антиоксидантной защиты растений. Механизмы воздействия биостимуляторов на растения, подвергшиеся стрессу, недостаточно изучены.

В данной работе проведен количественный анализ свободных аминокислот - тирозина, фенилаланина и пролина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в 7-дневных проростках хлопчатника сорта С-4727 предобработанных в отдельности биостимулятором ДАГ-1, фунгицидом Витовакс, композицией ДАГ-1+Витовакс в условиях солевого стресса (100 мМ NaCl).

Тирозин является составной частью белков; улучшает прорастание пыльцы; усиливает устойчивость растений к засолению (солевому стрессу). Фенилаланин - влияет на гидрофобность белков, что способствует устойчивости растений к засолению. Накопление пролина помогает растениям адаптироваться к неблагоприятным условиям, защищая от инактивации белков, ДНК, ряда ферментов и других важнейших клеточных компонентов.

Результаты аминокислотного анализа показали, что количество аминокислоты тирозина в образцах хлопчатника, выращенных в условиях засоления и ДАГ-1+NaCl уменьшалось, а под воздействием Витовакс+NaCl заметно возрастало по сравнению с контролем, в тоже время в предобработанных композицией ДАГ-1+Витовакс проростках выращенных в условиях NaCl количество тирозина практически оставалось на уровне контроля. Также выявлено, что количество аминокислоты фенилаланина под действием NaCl, композиции ДАГ-1+NaCl практически не отличается от контроля, а под влиянием фунгицида Витовакс и композиции ДАГ-1+Витовакс в условиях 100 мМ NaCl оно резко увеличивается. При этом установлено, что содержание пролина увеличивалось в среде NaCl и под влиянием ДАГ-1+NaCl по сравнению с контролем, при комбинированном воздействии Витовакс+NaCl резко снижалось, а под влиянием композиции ДАГ-1+Витовакс содержание пролина в проростках было близко к значениям контроля.

Изменение количества свободных аминокислот фенилаланина, тирозина и пролина в растениях в условиях засоления может быть связано с активацией или ингибированием синтеза белков, а также с изменением метаболических процессов участвующих в их транспорте.

Понимание реакции хлопчатника на засоление, механизма его устойчивости и изучение методов их регуляции может способствовать разработать стратегию по улучшению производительности хлопка в условиях засоления.

## EFFECT OF PARA-AMINOBENZOIC ACID DERIVATIVES ON SOME PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PROCESSES OF POTATO PLANTS

Lisouskaya M.<sup>1</sup>, Mikhalechuk A.<sup>1</sup>, Goncharuk V.<sup>1</sup>, Zotova G.<sup>1</sup>, Popova M.<sup>1</sup>, Stingachi A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republic of Belarus, Minsk 220084, Kuprevich st. 5/2, Institute of Bioorganic chemistry of  
National Academy of Sciences of Belarus, [info@iboch.by](mailto:info@iboch.by)

<sup>2</sup>Republic of Moldova, Chisinau MD-2002, Pădurii st. 20, Institute of Genetics, Physiology and  
Plant Protection, [asm\\_igfpp@yahoo.com](mailto:asm_igfpp@yahoo.com)

Plant growth regulators (PGRs) are widely used in agriculture and horticulture to increase crop production. Products based on natural compounds or their synthetic analogues and derivatives are preferred. One of the natural compounds using as a building block in the development of new biologically active substances including PGRs is para-aminobenzoic acid (PABA). PABA has a wide range of biological activities: antioxidant, antimutagenic, photoprotective, growth-regulating etc. It also is a chemical inducer associated with thermotolerance and pathogens resistance in plants [1, 2].

Some PABA derivatives have an auxin like effect. In particular, 2-hydroxyethylammonium salt stimulate growth and development of the root system of the *Arabidopsis thaliana* [2]. *N*-ethylethanolammonium and *N,N*-diethylethanolammonium salts exhibit similar activity on tomato plants and also stimulate chlorophyll biosynthesis [1]. PABA amides with glycine and glutamic acid demonstrate growth-stimulating activity on radish and wheat due to an increase in the content of formyltetrahydropteroylglutamate [3]. Homologous derivatives of PABA containing a phenylureide fragment stimulate the growth of wheat [4]. Therefore, the purpose of the work is to obtain PABA derivatives and study their growth stimulating and protective activity on potato plants.

PABA amides with  $\beta$ - and  $\alpha$ -L-alanine (**1**, **2**, respectively, Fig.1), L-serine (**3**), monoethanolamine (**4**), N-acyl derivatives with butanoic (**5**), succinic (**6**), glycolic (**7**), lactic (**8**) acids, as well as bifunctional derivatives **9** and **10** were synthesized.

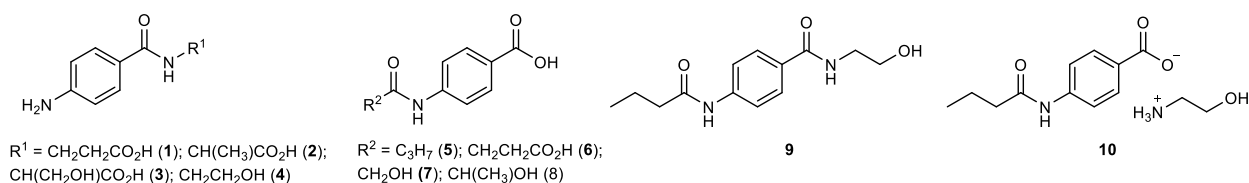


Figure 1. PABA synthetic derivatives as potential PGRs

Under greenhouse conditions, the synthesized compounds were found to activate the growth processes of potato plants (cv. *Lasunok*), to increase the content of chlorophylls *a* and *b*, carotenoids, and to participate in plant responses to stress.

Compounds **1**, **8** and **9** ( $10^{-4}$  M) were established to demonstrate greater growth-stimulating activity among the studied derivatives. Plant increase after 10 days was 1.5-2.0 times higher than in the PABA treatment and 7.5-10 times higher than in the control (Figure 2).

The accumulation of chlorophyll *a* in potato leaves was influenced by compounds **4**, **5** and **8** ( $10^{-4}$  M, 18-19% to control), the synthesis of chlorophyll *b* was influenced by **1**, **2**, **4**, **8** and **9** (17-42%). The highest content of this pigment was in the experiment with derivative **8**.

Compounds **5** and **8** most actively contributed to the synthesis of carotenoids in potato leaf cells (29 and 21% higher than control).

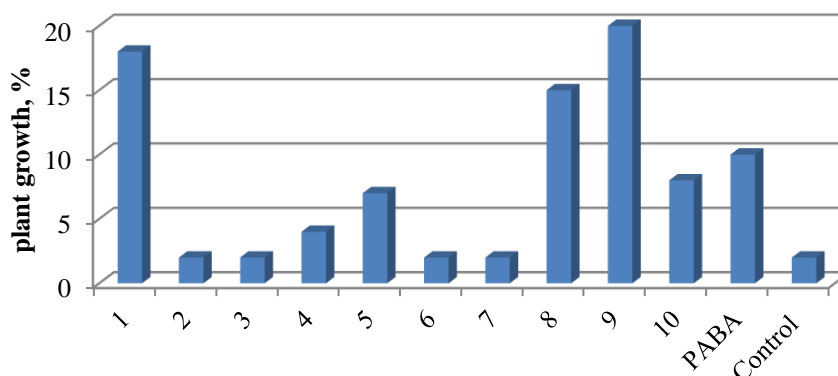


Figure 2. Effect of PABA derivatives ( $10^{-4}$  M) on the growth of potato

simulated stress (UV irradiation,  $\lambda = 253.7$  nm) were identified. Analysis of the data showed that under the influence of UV, all compounds at  $10^{-4}$  M, except for **1**, activated the process of lipid peroxidation by 12-74%. The largest amount of malondialdehyde, by which the development activity of this process was determined [5], was observed when using **6** and **10** – 161 and 117% relative to the control.

After exposure to UV radiation, PABA increased the accumulation of proline by 52% in potato leaves. Compounds **1** and **2** were at the same level. Other compounds activated proline synthesis by 86-119% relative to the control. The maximum accumulation of proline occurred under the influence of derivative **6**, twice as high as in the untreated variant.

Thus, it was found that some PABA derivatives obtained have growth-stimulating and protective properties. These compounds can be considered as the basis of new environmentally friendly agricultural preparations as both morphoregulators and plant protection products against stress factors. However, additional research is required to identify working concentrations, frequency of treatments and phases of plant development at which the use of substances will be most effective.

*This study was supported by the State Committee on Science and Technology of the Republic of Belarus (grant №X22MJДГ-005).*

#### References:

- [1] R.L. Sumalan, L. Croitor, M. Petric, I. Radulov, P. Bourosh, R.M. Sumalan, M. Crisan. p-Aminobenzoate organic salts as potential plant growth regulators for tomatoes. *Molecules*, 25 (2020), 1635.
- [2] M.E. Crisan, P. Bourosh, M.E. Maffei, A. Forni, S. Pieraccini, M. Sironi, Y.M. Chumakov. Synthesis, crystal structure and biological activity of 2-hydroxyethylammonium salt of p-aminobenzoic acid. *PLOS one*, 9 (2014), e101892.
- [3] A.M. Nonomura Methods and compositions for enhancing formyltetrahydropteroylglutamate in plants: pat. WO 01/56385 A1. – Publ. date 09.08.2001.
- [4] A.P. Yonova. Synthesis and Biological Activity of Some Amide Derivatives of 4-(Amino- and Phenylureido)Benzoic Acids. *ComptesRendus de l'AcademieBulgare des Sciences*, 55 (2002), 49.
5. D.M. Hodges, J.M. DeLong, C.F. Forney, R.K. Prange. Improving the thiobarbituric acid-reactive-substances assay for estimating lipid peroxidation in plant tissues containing anthocyanin and other interfering compounds. *Planta*, 207 (1999), 604.

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ТЕРПЕНОИДОВ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ

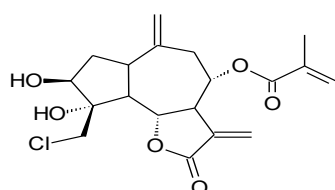
<sup>1</sup>Мухидова З.Ш., <sup>2</sup>Закиров С. Х.

<sup>1</sup>Республика Узбекистан, филиал в Ташкентской области, 100140, ул. Университетская 2, Астраханский государственный технический университет, [muxidova.zulfiya@mail.ru](mailto:muxidova.zulfiya@mail.ru)

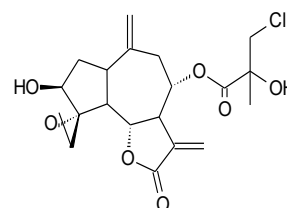
<sup>2</sup>Республика Узбекистан, г.Ташкент, 100140, ул. Университетская 2, Ташкентский государственный аграрный университет, E-mail: 1950-zakirov@mail.ru

Терпеноиды - одна из больших групп вторичных метаболитов растений, обладающих широким спектром биологической активности. Пестицидные растения для широкого применения легко доступны и широко распространены на территории нашей республики. Однако в последние годы эти растения сильно истреблены и инновационные исследования в этом направлении проводятся не в полной мере. В связи с этим в республике реализуются последовательные реформы по охране лекарственных растений и их переработке. Для достижения этих целей приняты постановления Президента республики Узбекистан от 10.04.2020г. №ПП-4670 “О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов”, от 20.05.2022г. №ПП-251 “О мерах по организации культурного выращивания, переработки и широкого использования лекарственных растений в лечении” и Указ Президента УП-139 от 20.05.2022г. “О мерах по созданию цепочки добавленной стоимости посредством эффективного использования сырьевой базы и поддержки переработки лекарственных растений”. С целью изыскания и внедрения новых высокоэффективных пестицидов необходимо расширить разработку методов получения биологически активных соединений (БАС) в том числе сесквитерпеновых лактонов из дикорастущих и лекарственных растений.

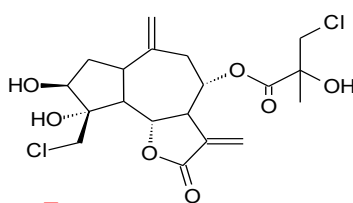
Антифидантную активность сесквитерпеновых лактонов элегина, акроптилина, гирканина и салегина оценивали в тесте по поеданию листьев тутовника, обработанных растворами лактонов, личинками третьего возраста тутового шелкопряда *Bombyx mori*. Установлено, что личинки прекращали питание на листьях тутовника, обработанных растворами сесквитерпеновых лактонов в конц. 0,1-1%.



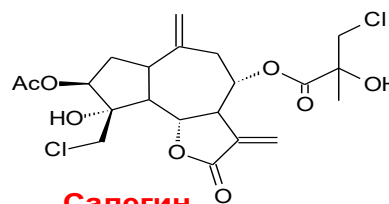
Элегин



Акроптиллин

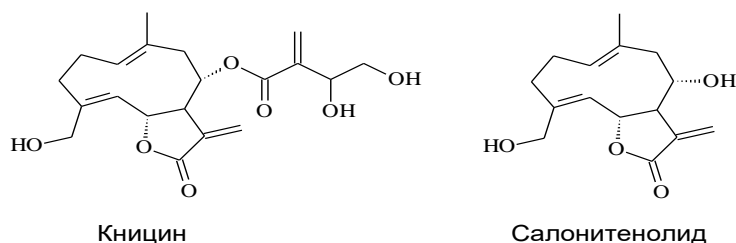


Гирканин



Салегин

Второй серьёзной проблемой в Узбекистане являются туркестанский и большой закаспийский термиты, которые наносят огромный ущерб сооружениям, в том числе историческим памятникам культуры. В республике проводятся широкомасштабные работы по борьбе против термитов, но тем не менее масштабы их распространения и наносимый им ущерб ежегодно растут. В связи с этим возникает необходимость разработки экологически безвредных методов и средств борьбы с термитами. Изучена термицидная активность лактонов, выделенных из растений *Centaurea squarrosa* и *Jurinea maxima*. В результате проведенных биологических исследований установлено, что ряд гермакранолидов обладают высокой термицидной активностью. Например, лактоны кницин и салонитенолид приводят к гибели термитов на более 90 %.



Нами проведены исследования по определению противогрибковой активности ряда сесквитерпеновых лактонов (аяфин, аяфинин, фастафин, фастелин, хризатермин В, рупиколины А и В, ханфилин) и различных экстрактов, содержащих сумму сесквитерпеновых лактонов, в отношении несовершенных грибов, вызывающих вертицеллёзный и фузариозный вилт, а также чёрную и обыкновенную корневую гниль. Высокой активностью в отношении корневой гнили обладает лактон хризатермин В в концентрации 30мг/л., а против вертицеллёзного вилта, вызываемого *Verticillium dahlia*l, лактон аяфинин выделенный из аянии щитковой. Наиболее высокую активность против черневой гнили вызываемой *Thielaviopsis bascola* проявили хлороформные экстракты аянии щитковой и полыни Ашурбаева в конц. 15 мг/л.

Сесквитерпеновые лактоны, имеющие в  $\gamma$ -лактонном цикле  $\alpha$ ,  $\beta$ , -ненасыщенный экзометиленовый фрагмент, являются мощными ингибиторами роста растительной клетки. Сесквитерпеноиды с насыщенным лактонным циклом наоборот обладают ростстимулирующей активностью. Например, предпосевная обработка семян риса сесквитерпеновым лактоном  $\alpha$ -сантонином стимулирует прорастание семян и усиливает формирование корневой системы, что приводит, в конечном результате, к повышению урожайности риса на 14-15% по сравнению с контролем. Как показали результаты наиболее активными рост регуляторами оказались  $\alpha$ -сантонин, лиганолид и репин, которые достоверно повышали урожайность риса в среднем на 12,5%.

При изучении мутагенного действия экстрактивных веществ *Artemisia absinthium* (препарат «ПРП») на хлопчатник нами получены мутантные линии. Установили, что при различных концентрациях ПРП обладает выраженной биостимулирующей и мутагенной активностью. В результате исследований получен перспективный селекционный материал и два новых сорта хлопчатника, которые по хозяйственно-ценным признакам превосходили сорт С-6524. Из этой полярной суммы выделен новый водорастворимый индивидуальный гвайановый сесквитерпеновый лактон, обладающий мутагенной активностью.

Таким образом, установлено, что растения семейства Asteraceae флоры Узбекистана являются перспективными богатыми источниками природных БАС и исследования в этом направлении приведут к рациональному использованию местного растительного сырья и созданию экологически безвредных высокоэффективных растительных пестицидов.



## ОЦЕНКА ОТКЛИКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ВОДНЫХ РАСТЕНИЙ ПРИ ДЕЙСТВИИ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

Бондарева Л.Г.

Российская Федерация, г. Мытищи, Московская область, 141014, ул. Семашко 2, ФБУН  
«Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,  
e-mail: [lydiabondareva@gmail.com](mailto:lydiabondareva@gmail.com)

Организм и среда представляют собой единство, которое постоянно нарушается в результате изменений среды и самого организма. Но практически любое нарушение рано или поздно восстанавливается в результате приспособляемости организма к внешней среде, окружающего организм в данный момент и в данном пространстве.

Цель настоящих исследований – оценка потенциального отклика физиологических функций водных растений, примере *Elodea Canadensis*, при действии антропогенных факторов.

В качестве основного объекта исследований был выбран погруженный макрофит элодея (*Elodea canadensis*).

Для экспериментов по изучению чувствительности элодеи канадской к действию разных концентраций ионов тяжелых металлов. Растворы солей никеля, меди, цинка, свинца готовили путем растворения точной навески. В химические стаканы наливали по 600 мл воды из реки Енисей и добавляли растворы солей с определенной концентрацией (мг/л):  $Mn^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  - 0,005, 0,01, 0,05, 0,25;  $Cd^{2+}$  - 0,001, 0,005, 0,025, 0,125;  $Cu^{2+}$  - 0,0005, 0,001, 0,005, 0,025,  $Pb^{2+}$  - 0,001, 0,005, 0,010;  $Al^{3+}$  - 0,008, 0,04, 0,02, 0,4. В качестве контроля использовали 20% среду Штейнберга. В каждый реактор помещали по одному образцу верхушечных мутовок элодеи, предварительно растения отбирались по средним для группы исследуемых особей показателям - миллисекундной замедленной флуоресценции при возбуждении светом высокой интенсивности (ЗФв) [1]. Реакторы помещались в культиватор КВ – 3 при температуре 25 °С. Интенсивность ЗФ измерялась при возбуждении светом высокой и низкой интенсивности (ЗФв и ЗФн, соответственно). Относительный показатель (ОПЗФ) рассчитывается на основе полученных данных как отношение ЗФв к ЗФн. Это позволяет исключить зависимость результатов от площади листовых пластинок растений. Регистрация параметров ЗФ проводилась через 1, 3, 7 суток после помещения растений в раствор. Содержание металлов в водной среде контролировали методом масс-спектрометрии.

При выборе концентрации вносимых металлов учитывали их санитарные нормы, установленные в Российской Федерации, для воды [2]. В качестве примера на рис. 1 приведены результаты исследований по воздействию ионов меди с различных концентраций на элодею.

В присутствии ионов меди происходит постепенное увеличение содержания металла в стенках клеточных мембран. Чем выше концентрация вещества, тем быстрее идет его накопление с последующим выведением. Максимум накопления происходит в диапазоне от 1 до 25 мг/л на ранние сроки (3-7 суток), а при 0,2 мг/л - на более поздние (15 суток). Особо следует отметить, что при внесении 0,2 мг/л содержание меди в клеточных мембранах к концу эксперимента было выше, чем при 5 и 25 мг/л. Это можно объяснить тем, что при наименьшей концентрации процессы выведения меди минимальны. Схожие зависимости были выявлены и для других исследуемых металлов.

Вещества, растворенные в водной среде, являются важным абиотическим стрессом для живых организмов, развивающихся в этой среде. Как и все другие абиотические стрессы, растворенные органические и неорганические соединения, приводят к биохимическим и генным изменениям [3].

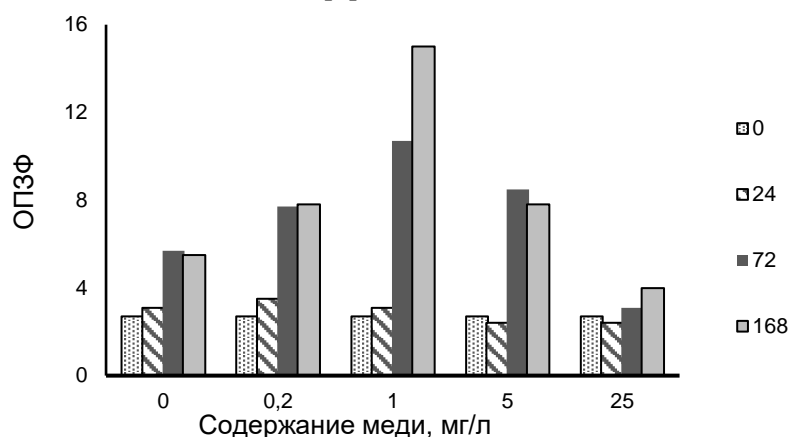


Рис. 1. Влияние концентрации ионов меди на величину ОПЗФ элодеи канадской.

Некоторые виды растений, в частности элодея канадская, проявляют достаточно высокую устойчивость к соединениям тяжелых металлов. Так, элодея сохраняла жизнеспособность при всех изученных концентрациях. Токсический эффект, который регистрируется по снижению флуоресцентных показателей на 1-3 сутки после внесения солей в среду, снижается на 5-7 сутки культивирования, что сопровождается ростом ОПЗФ. Внесение ионов кадмия, цинка и никеля в концентрации до 25 ПДК оказывает стимулирующее действие на флуоресцентные параметры, особенно выраженное также на 5-7 сутки. По-видимому, за это время происходит подключение процессов, способствующих адаптации элодеи канадской к высоким концентрациям исследуемых соединений. Таким образом, исследованные внешние воздействия на водное растение, не выходили за рамки адаптационных возможностей элодеи канадской практически для всех изученных модельных систем. И, следовательно, погруженный макрофит *Elodea Canadensis* проявляет толерантность сразу к нескольким абиогенным стрессовым воздействиям.

#### Литература.

[1] Григорьев Ю.С. Пат. 2069851 Российская Федерация, МПК7 G 01 N 21 /64, G 01 N 33 /00. Способ определения содержания фитотоксических веществ / Ю.С. Григорьев, Е.А. Фурьев, А.А. Андреев: заяв. и патентообл. Григорьев Ю.С.; заявл. 15.07.1992; опубл. 27.11.96, Бюлл. № 33. – 3 с.

[2] Санитарные правила и нормы СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» от 28.01.2021

[3] Toivonen, P.M.A. (2005). Postharvest Storage Procedures and Oxidative Stress. *HortScience*, Vol. 39, No. 5 (August 2005), pp. 938-942, ISSN 0018-5345

**ВЛИЯНИЕ ФИТОГОРМОНОВ НА АКТИВНОСТЬ  
СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ХЛОПЧАТНИКА ПРИ  
КРАТКОВРЕМЕННОМ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ  
РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ NaCl**

**Кулдошова К.М., Ахунов А.А., Хашимова Н.Р.**

*100125, Республики Узбекистан, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбек, Институт  
Биоорганической химии АН РУз., [zarabarlo90@bk.ru](mailto:zarabarlo90@bk.ru)*

Гормональная регуляция это одна из наиболее важных регуляторных систем, которая контролирует жизнь каждого растения на всех этапах его развития не только в нормальных условиях существования, но и при различных стрессовых воздействиях. Обычно под влиянием стрессоров тормозится рост растений, снижается содержание ИУК, гиббереллинов и цитокининов, но возрастает количество ингибиторов АБК, этилена, жасмоновой кислоты. АБК рассматривается как стрессовый фитогормон, играющий ключевую роль в устойчивости растений к действию неблагоприятных абиотических и биотических факторов. В частности, действие АБК распространяется практически на все процессы клеточного метаболизма. АБК играет крайне важную роль в ответе растения на обезвоживание, засоление, действие температур. Супероксиддисмутаза - (СОД) играет важную роль в защите клеток и тканей от окислительных повреждений в условиях роста и развития растений, а также при действии неблагоприятных факторов.

В связи с этим целью настоящего этапа исследований являлось изучение влияния фитогормонов (АБК, ИУК) на антиокислительные реакции биотехнологических сортов хлопчатника Порлок-1 при кратковременном и длительном воздействии разных концентраций NaCl.

Семена ген-нокаутных сортов хлопчатника Порлок-1 предоставлены Центром геномики и биоинформатики АН РУз. В исследованиях были использованы концентрации раствора NaCl – 1% (172 мМ) и 5% (862 мМ), которые были выбраны как нижняя и верхняя граница солевого стресса для выявления стресс-адаптирующего действия фитогормонов. 7-суточные проростки хлопчатника помещали в сосуды с растворами АБК, ИУК в концентрации  $10^{-7}$  М в отдельности; с солевым раствором соответствующих концентрациях отдельно и совместно с фитогормонами при экспозиции 1 ч и 24 ч. Контрольные проростки проращивали в воде. Определение активности супероксиддисмутазы. Общую активность СОД определяли по способности фермента ингибировать фотохимическое восстановление нитросинего тетразолия (NBT), согласно Giannopolitis, C. N., Ries, [1] с некоторыми модификациями, как описано Polesskaya O. G. с соавторами [2].

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы анализа данных Atte Stat V.10.9.6, работающей как надстройка программы “Microsoft Excel-2007”.

Для оценки влияния фитогормонов на антиокислительные реакции биотехнологических сортов хлопчатника при кратковременном (1 ч) и длительном (24 ч) солевом стрессе нами были исследованы изменения в активности антиоксидантных ферменты – СОД в корнях 7-суточных проростков, так как корни проростков непосредственно взаимодействуют с фактором стресса. Активность СОД в основном повышалась на первые часы солевого стресса. Самая высокая активность СОД отмечалась при воздействии 1% NaCl > 1% NaCl + ИУК в экспозиции 1 ч, которая превышала значение контроля в  $3,3 > 3.6$  раза соответственно. При продолжительном солевом стрессе 24 ч

высокая активность СОД была в варианте с 1% NaCl + АБК, где активность в 11.3 раза превышала значение контроля.

Во многих исследованиях отмечено участие АБК в индукции экспрессии генов, кодирующие различные изоформы СОД. При этом, как и в случае АФК, действие фитогормона может быть прямым, поскольку в промоторных участках генов СОД обнаружены локусы чувствительные фитогормонам. Например при экзогенной обработке растения кукурузы раствором АБК было отмечено увеличение продукции  $O_2^{\cdot-}$  и активации СОД.

Наши исследования показали повышение активности СОД в основном на первые часы солевого стресса. Во многих исследованиях отмечено участие АБК в индукции экспрессии генов, кодирующие различные изоформы СОД. При этом, как и в случае АФК, действие фитогормона могло быть прямым, поскольку в промоторных участках генов СОД обнаружены локусы чувствительные фитогормонам. Нами было установлено, что при продолжительном воздействии солевого стресса при участии АБК активность СОД в корнях проростков хлопчатника снижалась, в то время как при первых часах стресса ее активность превышал уровень контроля в несколько раз. СОД играет важную роль в защите клеток и тканей от окислительных повреждений в условиях роста и развития растений, а также при действии неблагоприятных факторов. Однако при работе СОД образуется перекись водорода, который является ингибитором фермента.

#### Литература

[1] Giannopolitis, C. N., Ries, S. K. Superoxide Dismutases: I. Occurrence in Higher Plants. *Plant Physiology*, 1977, 59, 309-314.

[2] Polesskaya O. G., Kashirina E. I., and Alekhina N. D. Changes in the activity of antioxidant enzymes in wheat leaves and roots as a function of nitrogen source and supply. *Russian Journal of Plant Physiology*, 2004, 51:615-620.

# ВЛИЯНИЕ ФИТОГОРМОНОВ НА СОДЕРЖАНИЕ РЕДУЦИРУЮЩИХ САХАРОВ ХЛОПЧАТНИКА ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ NaCl

Кулдошова К.М., Ахунов А.А., Хашимова Н.Р.

100125, Республики Узбекистан, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбек, Институт  
Биоорганической химии АН РУз., [zarabarlos90@bk.ru](mailto:zarabarlos90@bk.ru)

Известно, что во время солевого стресса, образующиеся углеводы используются для поддержания осмотического статуса. Редуцирующие сахара функционируют в качестве сигнальных молекул, контролируя метаболизм, рост, развитие и ответы растения на стресс. Моносахариды и большинство дисахаридов обладают редуцирующей способностью, все они обязаны (альдегидной) карбоксильной группе, которую они имеют в своей же молекуле. Свободный конец атома используется путем передачи электронов другой свободной молекуле. Их открытая химическая структура (с двумя кольцами химических веществ) позволяет им разбиваться с удвоенной скоростью дисахаридов.

Для выяснения молекулярных механизмов адаптации и устойчивости биотехнологических сортов хлопчатника представлял интерес использовать фитогормоны с целью изучения как показателей стрессоустойчивости связанных с уровнем растворимых сахаров при кратковременном и продолжительном воздействии солевого шока (рис. 1.)

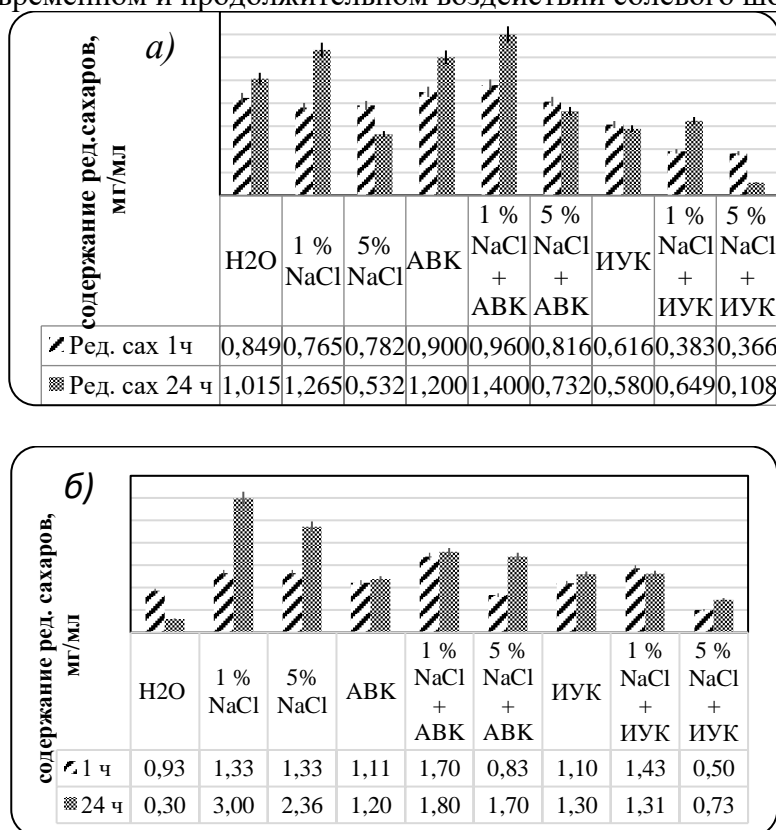


Рисунок 1 – Содержание редуцирующих сахаров в 7-суточных проростках хлопчатника при комплексном воздействии экзогенных фитогормонов и солевого стресса 1 ч и 24 ч. а) сорт Порлок-1; б) сорт Равнак-2.

В соответствии с рисунком 1 (а), фитогормоны АБК и ИУК способствовали накоплению редуцирующих сахаров в сорте хлопчатника Порлок-1 при продолжительном воздействии солевого стресса. Так, при 1% NaCl+АБК и 1% NaCl+ИУК наблюдалось повышение уровня редуцирующих сахаров при экспозиции 24ч, в отличие от них при воздействии 5%NaCl+АБК и 5%NaCl+ИУК уровень содержания сахаров был низким.

В соответствии с рисунком 1 (б), в сорте Равнак-2 самое высокое содержание редуцирующих сахаров было выявлено при воздействии 1% и 5% NaCl, а при участии фитогормонов: 1%NaCl+АБК; 5%NaCl+АБК; ИУК и 5% NaCl+ИУК.

Таким образом, во всех исследуемых нами сортах хлопчатника прослеживалась тенденция высокого накопления редуцирующих сахаров при длительном воздействии солей и комплексном действии фитогормонов и засоления. Динамика изменения содержания редуцирующих сахаров зависела от продолжительности солевого стресса. Через сутки (24) после начала стресса содержание редуцирующих сахаров увеличивалось по сравнению с контролем в 1.3 раза. Возможно в следствии продолжительного солевого стресса в тканях проростков АБК оказывало влияние регуляторного и сигнального характера на клеточный метаболизм при адаптации клеток к стрессу посредством накопления редуцирующих сахаров для сохранения жизнеспособности клеток в условиях засоления. В условиях засоления накопление углеводов в проростках может быть ответной реакцией на накопление одновалентных ионов в вакуолях растений.

Накопившиеся в цитоплазме органические соединения, например, растворимые углеводы и пролин, в отличие от одновалентных ионов, не оказывая отрицательного действия на мембраны и ферменты, уравнивают осмотический потенциал в вакуолях [1]. В реакциях адаптации у растений отмечаются 2 этапа: мгновенно-первичный этап (реакция стресса) и сравнительно долго длящийся этап. На данном этапе в условиях длительного солевого стресса создаются более надежные и более эффективные защитные реакции [2].

#### Литература

[1] Singh A.K., Chakravarthy D., Singh T.P.K., Singh H.N. Evidence for a role for L-proline as a salinity protectant in the Cyanobacterium *Nostoc muscorum* // Plant Cell Envir. -1996. - Vol.19.- P. 490-494.

[2] Пахомова В.М. Основные положения современной теории стресса и неспецифический адаптационный синдром у растений // Цитология. -1995. -Том 37. -№1/2. -С. 66-75.



CONCENTRATION DEPENDENCE OF THE INFLUENCE OF  
GLYCYRRHIZIC ACID COMPLEX WITH 6-BENZYLAMINOPURINE  
ON THE GROWTH OF SHOOTS DURING MICROPROPIATION  
POTATO PLANT *IN VITRO*

Saydullaeva Kh.T, Gafurov M.B., Yuldashev Kh.A., Kholmuratov E.G., Nasirova G.B.

100125, Academy of Science Republic of Uzbekistan named after O.S. Sadykov Institute of  
Bioorganic Chemistry, Mirzo Ulugbek St, 83. [khulkarsxt@gmail.com](mailto:khulkarsxt@gmail.com)

The processes of growth and development are most actively influenced by phytohormones such as cytokinins, auxins and gibberellins. The influence of these phytohormones is most pronounced when cultivating isolated plant explants *in vitro*. Natural cytokinins are 2-isopentyladenine and zeatin, and the most commonly used exogenous factors in the cultivation of isolated cells, tissues and organs are benzylaminopurine (BAP) and kinetin [1]. Glycyrrhizic acid (GA) is also a natural active substance, one of the most interesting properties of which is the ability to form complexes [2].

The production of supramolecular complexes based on natural compounds is one of the promising directions in creating a new generation of more active regulators of plant growth and development, on the one hand, and environmentally friendly ones, on the other hand. It is also important that the use of supramolecular complexes based on natural compounds can serve as the basis for studying the mechanisms of regulation of plant growth and development. In this regard, the purpose of this work was to determine the effect of the supramolecular complex of GA with BAP on the growth of potato plants *in vitro*.

To determine the biological activity of the complex, a culture of potato micro-cuttings was used, i.e. stem segment with leaf and lateral bud. The experiments used explants located on the 2-3 tier of 28-30 day old potato plants *in vitro* line C-17. Microcuttings were planted on nutrient media of the following composition: control (C) - pH 5.8-6.0, salts according to Murasiga and Skugu, mesoinositol - 100 mg/l, casein hydrolyzate - 100 mg/l, sucrose - 80 g/l. In the experimental variants, BAP was added to the control at concentrations of  $1 \times 10^{-5}$  M,  $1 \times 10^{-6}$  M, and  $1 \times 10^{-8}$  M, GA, a complex of GA and BAP, and a mixture of GA and BAP at the same concentrations.

The biological activity of the complex was determined in comparison with the effect of equivalent concentrations of BAP, GA, and a mixture of GA and BAP.

Growth parameters - shoot height, were determined on day 28-1 of cultivation.

It was shown that on the thirtieth day of cultivation, BAP at a concentration of  $1 \times 10^{-5}$  M relative to the control has a strong inhibitory effect on shoot growth by almost 80%. GA at a concentration of  $1 \times 10^{-5}$  M has a slight stimulating effect on shoot growth - 10-15%. The complex of GA with BAP at this concentration has an effect similar to BAP, but the inhibitory effect is more pronounced - up to 90%.

When the concentration is reduced to  $1 \times 10^{-6}$  M BAP, a noticeable stimulating effect on growth is observed. Plant height is 20% higher compared to the control. GA at a concentration of  $1 \times 10^{-6}$  M has virtually no stimulating effect relative to the control. The complex of GA with BAP at this concentration significantly stimulates plant growth, but is inferior to BAP and superior to GA. A mixture of GA and BAP has a stimulating effect almost the same as BAP without GA. A further decrease in concentrations to  $1 \times 10^{-8}$  M ensures that BAP continues to stimulate plant growth relative to the control. GA stimulates plant growth at the control level. The complex in this concentration stimulates plant growth to the greatest extent up to 120%. A mixture of GA and BAP exhibits activity at the level of BAP itself.

Thus, as a result of the experiments, it was shown that GA, BAP, a complex of GA with BAP, and a mixture of GA with BAP have different effects on the growth of potato plants during micropropagation *in vitro*.

References

[1] Kieber J.J. and Schaller G. E. The Perception of Cytokinin: A Story 50 Years in the Making // J.: Plant Physiology, 2010. - V. 154. - P. 487-492.

[2] С.В. Лукьянова, А.А. Тойчиев, Д.Н. Далимов, А.И. Гагельганс, А.К. Тонких. Действие глицирризиновой кислоты на растения. Химия природных соединений. Спец. Выпуск, 2001, с. 61-62.

## ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ *CLIMACOPTERA INTRICATA* В УСЛОВИЯХ ЗАСОЛЕНИЯ

Халбекова Х.У., Насырова Г.Б., Холмуратов Э.Г., Зиявитдинов Ж.Ф.

Институт Биоорганической химии АНРУз, Республика Узбекистан,  
г.Ташкент 100125, ул. Мирзо Улугбека 83.

Адаптация галофитов к засолению сформировалась в процессе филогенеза и затрагивает разные уровни организации: молекулярный, клеточный, популяционный, фитоценотический [1]. В связи с этим, актуальным является проведение сравнительных исследований по выявлению корреляции между повышением концентрации солей при культивировании *in vitro* и повышением содержания продукции первичных метаболитов у растений, размножаемых, для определения их участия в защитных механизмах организма растений, таких как образование пролина, который влияет на функционирование антиоксидантной системы у растений, предохраняя их от солевых стрессов.

Галофиты это виды растений, которые могут успешно выживать, расти и размножаться на почвах с концентрацией соли более 200 mM NaCl. Некоторые галофиты могут даже хорошо расти и при более высоких концентрациях солей (> 500 mM NaCl) [2].

Наше исследование было направлено на изучение содержания растворимых сахаров у растений в сравнительном аспекте: в условиях Аралкума и *in vitro*, отмечая их вклад в регуляцию осмотического давления в клетках органов, а также определить участие растворимых углеводов в реакциях, обеспечивающих устойчивость к стрессовым ситуациям.

Представители рода *Climacoptera*, Botsch. привлекают внимание ученых как модели для изучения механизмов солеустойчивости, в частности осмотического регулирования, регуляции антиоксидантной способности, пример перехода на C4-фотосинтетический метаболизм и др. [2, 3, 4].

*Climacoptera intricata* (Iljin) Botsch. – климакоптера шерстистая, растёт на солончаках, эндемик Средней Азии. Однолетний, длительно вегетирующий кормовой галофит высотой 10–60 см, с разветвленными корнями, охватывающими неглубокие слои почвогрунта (40–60 см) [2].

Материал для исследований *C. intricata*, был собран в местах естественного произрастания, на засоленной почве (широта: 44.1269", долгота: 58.8442").

Как показали результаты, пролин был обнаружен в значительных количествах в чувствительных к засолению растениях, испытывающих солевой стресс и дефицит воды в естественных условия.

Самые высокие значения пролина у *C. intricata*, были обнаружены у образцов, подвергшихся воздействию NaCl 700mM, по сравнению с контрольными растениями это значение увеличилось на 30%. Эти данные подтверждают точку зрения, что пролин (*стрессовая аминокислота*) синтезируется как следствие осмотического стресса, которому свойственна не осморегуляторная, а протекторная функция [5, 6].

Для клонального микроразмножения питательные среды готовили по прописи Мурасиге и Скуга [2], с добавлением: 1.0 мкМ БАП (6-бензиламинопурин), 0.5 НУК (α-нафтилуксусная кислота) и 0.5 мкМ кинетина (6-фурфуриламинопурин). Экспланты культивировали в условиях фотопериода 16/8 ч (свет/темнота соответственно), при 24°C.

Содержание солей в среде составляло 0, 200, 500, 700 mM NaCl, что соответствует средней и высокой степени засоления.

Свободный пролин определяли по методу Steven A., Cohen David J. [8], моно- и дисахариды анализировали методом ВЭЖХ. Содержание углеводов в растениях измеряли системой ВЭЖХ Agilent 1260 с рефрактометрическим детектором RIDG1362A.

На истинные (облигатные) галофиты соль оказывает благотворное влияние, о чем свидетельствуют высокий уровень биомассы проростков *Climacoptera intricata* полученных при концентрации NaCl=200mM-500mM, и содержание суммы углеводов. Хлористый натрий, внесенный в среду, обуславливал увеличение количества углеводов при концентрации 200-500 mM, а в контроле содержание углеводов оказалось пониженным. Вместе с тем развитие механизмов, обеспечивающих солеустойчивость, ослабило способность облигатных (истинных) галофитов к межвидовой конкуренции и ограничило их распространение на менее минерализованных территориях. Так, отсутствие NaCl в питательной среде (контроль), приводило к четкому снижению роста в контрольных образцах и пониженному содержанию углеводов, что подтверждает потребность растений данной группы к присутствию солей в среде обитания для нормального развития

Таким образом, установлено, что содержание сахара зависит от уровня засоления среды. Сравнительный анализ показал, что хлоридно-сульфатное засоление почвы на территории Муйнак и в опытах *in vitro* (200 mM NaCl) у *C. intricata*, способствует увеличению углеводов, по сравнению с контрольными и превышающими пороговый уровень образцами.

Как видно из полученных результатов, более высокий уровень накопления моно- и олигосахаров, отмечен у растений вида *C. intricata*, экологически специализированных в эволюционном аспекте. Они проявляют «солевую толерантность», что позволяет им произрастать на сильно засоленных почвах и эффективно использовать влагу и элементы минерального питания. Высокое содержание углеводов у видов, произрастающих на почве с хлоридно-сульфатным типом засоления показывает, что одним из эффективных механизмов физиологической адаптации к засолению является накопление в клетках пролина и водорастворимых углеводов. Исследование позволяет выделять функциональные группы растений и прогнозировать их реакцию на глобальные и локальные изменения окружающей среды.

#### Литература

- [1] Breckle S. W. An Ecological Overview of Halophytes from the Aralkum Area// In book: Handbook of Halophytes. Springer. 2021. pp. 393-451.
- [2] Акжигитова Н.И. Галофильная растительность Средней Азии и ее индикационные свойства. Ташкент: Фан, 1982. 192 с.
- [3] Grigore Marius-N., Toma C. Structural Adaptations of Halophytes: Morphology, Anatomy and Ultrastructure of Halophytes. In book: Handbook of Halophytes. Springer. 2021. p.1079-1223. doi:10.1007/978-3-030-57635-6
- [4] Сейтимова Г. А., Ескалиева Б. К., Чаудри И. М., Бурашева Г. Ш. Сравнительный компонентный анализ некоторых видов растений рода *Climacoptera*. Лекарственные растения: фундаментальные и прикладные проблемы. Материалы I Международной научной конференции (2013 г., г. Новосибирск), с.225-227.
- [5] Samieia L., Pahnehkolayib M.D., Karimianc Z., Nabatid J. Morpho-Physiological Responses of Halophyte *Climacoptera crassa* to Salinity and Heavy Metal Stresses in *In Vitro* Condition. *South African Journal of Botany*. 2020, V.131, p.468-474.

[6] Song X., Su Yu., Jingwen Zh., Zhang Zh., Liang Zh., Tang Zh. Study on the Effects of Salt Tolerance Type, Soil Salinity and Soil Characteristics on the Element Composition of Chenopodiaceae halophytes. *Plants*. 2022, 11(10), 1288; pp. 1-17  
<https://doi.org/10.3390/plants11101288>

[7] Murashige T. and Skoog F. A revised medium for rapid growth and bio-assays with tobacco tissue cultures. 1962. *Physiol. Plant*. 15(3): 473 - 497.

[8] Steven A., Cohen David J. Amino Acid Analysis Utilizing Phenylisothiocyanate Derivatives. // *Analyt. Biochem*. 1988. -V.17. -N.1. -P.1-16.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ С БОБОВЫМИ РАСТЕНИЯМИ

Умаров Б.Р.

Ташкентский научно-исследовательский институт Вакцин и сывороток.  
Узбекистан, 100084, Ташкент, Юнусабадский район, ул. Чингиза Айтматова, 37.  
E-mail: [b.r.umarov@mail.ru](mailto:b.r.umarov@mail.ru)

Ризобии представляют собой почвенные бактерии, способные вступать в симбиотическую ассоциацию с бобовыми, в которой для успешного заражения необходим сложный обмен молекулярными сигналами. Этот молекулярный диалог завершается формированием специализированных растительных структур, называемых клубеньками, на корнях растения-хозяина. Внутри этих структур ризобии дифференцируются в бактериоиды, способные фиксировать атмосферный азот в аммиак, который используется растением. Взамен бобовые растения обеспечивают подходящую среду для роста бактерий. Корни бобовых выделяют флавоноиды, ответственные за индукцию генов, отвечающих за синтез и секрецию специфических сигнальных молекул, называемых факторами Nod (NF), которые отвечают за образование и развитие клубеньков. В дополнение к NF существуют другие молекулы, такие как поверхностные полисахариды и белки, секретируемые бактериальными системами секреции, которые, по-видимому, также играют очень важную роль в установлении эффективного симбиоза с растением-хозяином. Соевые клубеньковые ризобии представляют собой *Alpha--proteobacteria*, принадлежащие к родам *Bradyrhizobium*, *Mesorhizobium*, *Rhizobium* и *Sinorhizobium*. Таксономические исследования показали, что *Sinorhizobium fredii* (*S. fredii*) тесно связан с микросимбионтом люцерны *Sinorhizobium meliloti*, хотя их диапазоны хозяев заметно различаются. Соя представляет собой культурное растение, представляющее огромный экономический и агрономический интерес. Штаммы *S. fredii* потенциально ценны для использования в качестве инокулянтов сои, поскольку они способны расти намного быстрее, чем *Bradyrhizobia*. *Sinorhizobium* (*Ensifer*) *fredii* (*S. fredii*) представляет собой ризобияльный вид, демонстрирующий чрезвычайно широкий диапазон клубеньковых хозяев.

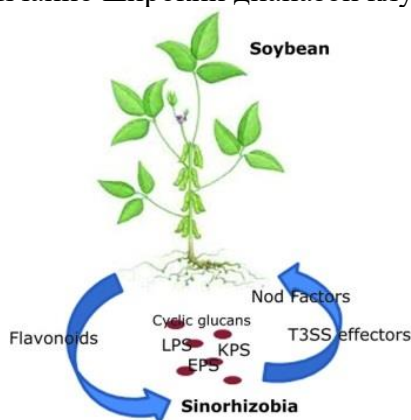


Рис. 1. процесс образования азотфиксирующих клубеньков на бобовых растениях



Рис.2. клубеньки, образованные на корнях сои

В качестве растительного материала был отобран сорт сои Орзу, возделываемый на территории Узбекистана. Для выделения ризобияльных бактерий выбрали по 5 растений из



разных участков, и выделили изоляты из клубеньков. Штаммы культивировали на среде УЕМ (дрожжевой экстракт 1,0 г/л, маннит 10,0 г/л, дикалийфосфат 0,5 г/л, сульфат магния 0,2 г/л, хлорид натрия 0,1 г/л, карбонат кальция), 1,0 г/л;) в темноте при 28°C в течение 4–5 сут, для инокуляции использовали 10<sup>9</sup> кл/мл. Микровегетационные опыты проводили в специальных комнатах, при температуре 30°C оборудованными освещением 16 часов света в течение 40 дней. Для анализа образования клубеньков каждый 1-недельный проросток заливали 10 мл бактериальной суспензии. Взаимодействие *Sinorhizobium fredii* Uz сформировало зрелые азотфиксирующие клубеньки на корнях сои (рис. 2).

Растения, выращенные в почве с сырым климатом, с самым высоким содержанием воды, имели самые низкие корни, а у растений, почва которых было относительно сухой, наблюдали мало развитые боковые корни, поглощающие мало минералов и воды. Образованные клубеньки значительно отличались друг от друга. Среди изученных видов растений вполне вероятно, что клубеньки, помимо поставки органического N, делали растения более устойчивыми к разным природным стрессам [1]. Образование азотфиксирующих клубеньков на растениях сои со штаммами *Sinorhizobium fredii* Uz, зависит от некоторых сортов сои, возделываемых в разных климатических условиях, по данным многих исследователей ген сои Rfg1 ограничивает образование клубеньков у быстрорастущих штаммов *Sinorhizobium fredii*. Это процесс можно объяснить от системы секреции бактерий типа III и, эффекторами иммунитета растений. Ряд авторов [2] дает объяснение, что диверсификация аллелей Rfg1 и rfg1, по-видимому, предшествует диверсификации аллелей Rj2 и rj2. Аллель Rj2 (rfg1), вероятно, произошел от аллеля rj2 (rfg1) в результате мутаций с приобретением функции. Аллельная форма rj2 (rfg1) является наиболее беспорядочной, придавая неограниченный фенотип клубеньков многим штаммам, которые ограничены аллелями Rj2 или Rfg1. Следовательно, генотип rj2 (rfg1) должен быть приоритетным в программах селекции сои, если цель состоит в том, чтобы сорт мог образовывать клубеньки с местными бактериальными штаммами. По нашим данным, существует значительная разница в развитии корнеобразования между изучаемыми видами, что отражается на развитии корня. Выделенные клубеньковые бактерии в растениях, произрастающих в влажных регионах, являются очень привлекательными и перспективными. Эти местные *rhizobia* могут характеризоваться широким диапазоном хозяев, которые делают эти бобовые экологически чистыми растениями.

Таким образом, *Sinorhizobium fredii* способна эффективно формировать клубеньки на десятках различных бобовых растениях, как важные сельскохозяйственные культуры соя и результаты наших исследований могут быть дополнением, что соя при климатических условиях может проявлять изменение к генотипированию, и приобретение иммунитета растение к симбиозу. Данное исследование показало, что образование азотфиксирующих клубеньков у растения сои существенно зависит от среды обитания. Клубеньковые бактерии рода *Sinorhizobium fredii* характеризовались высокой степенью образовывать клубеньки и фиксировать атмосферный азот в симбиозе с растениями сои.

#### Литература

- [1] Bakhtiyor Umarov. New rhizobial bacteria of the genus *Sinorhizobium fredii* entering symbiosis with soybean plants”. Open Access Journal of Biomedical Science. (USA). 2021- 3(6) p.942-944.
- [2] Francisco J López-Baena. Bacterial Molecular Signals in the *Sinorhizobium fredii*-Soybean Symbiosis. Int J Mol Sci. 2016 May 18;17(5).

## REGULATION OF RESISTANCE OF COTTON TO THE CAUSATIVE AGENT OF VERTICILLIUM WILT BY INDUCTORS OF VARIOUS NATURE

<sup>1</sup>Hotamov M.M., <sup>2</sup>Akhmedzhanov I.G.

<sup>1</sup>Republic of Uzbekistan, Tashkent Region, 111208, Yukoru-Yuz, Institute of Genetics and Plant Experimental Biology of Uzbek Academy of Sciences, [mansurhatamov@mail.ru](mailto:mansurhatamov@mail.ru)

<sup>2</sup>Republic of Uzbekistan, Tashkent, 100047, Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan

By methods of assessing the intensity of the hypersensitivity reaction of pathogen-infected tissues and the characteristics of the fluorescence induction of plant leaves, the effectiveness of pre-sowing seed treatment with the Bisol-2 immunostimulator, pulsed low-frequency electromagnetic field and biologically active red light on the resistance of cotton varieties S-4727 to the causative agent of Verticillium wilt was investigated. The results of the research have shown that both red light (RL) and low frequency electromagnetic fields (EMF) act on cotton seedlings in a similar way to physiologically active drugs (inducers) that activate the immune properties of plants, manifested in the production of phytoalexin-like substances in contact with the pathogen. Analysis of chromatograms revealed that the treatment of RL and EMF LF seeds induces a hypersensitivity reaction in pathogen-infected hypocotyl tissues of etiolated cotton seedlings. Chromatogram zones in which phytoalexins (FA) – isohemigossipol (IGG) and gossypol-equivalent (GE) are determined are stained with fluoroglucin significantly more intensely if seedlings grown from seeds irradiated with inductors were used, compared to when seedlings were obtained from non-irradiated seeds. Thus, the chromatographic characteristics of chloroform extracts of experimental and control cotton seedlings qualitatively indicate the FA-inducing activity of RL and EMF LF.

A study of the quantitative content of FA formed in the tissues of seedlings grown from control and treated with inducers of seeds 48 hours after infection with the causative agent of Verticillium wilt showed that spraying of etiolated seedlings with a fungus preparation causes induction of FA formation, however, seed treatment with an immunostimulator Bisol-2, as well as photostimulation and stress of seeds by exposure to EMF LF lead to a noticeable enhancement of the FA-inducing ability of infected tissues of etiolated seedlings. At the same time, it should be noted that under the influence of RL, the increase in FA content turned out to be 1.5-2 times greater than that induced by EMF LF or Bisol-2.

The effectiveness of the effect of Bisol-2, RL and EMF LF on the resistance of cotton to infection with phytopathogenic fungus was also controlled by the induction of chlorophyll fluorescence (ICF) leaves of plants. The data obtained showed that infection of cotton with the causative agent of verticillous wilt leads to an almost 2-fold decrease in the parameter  $(F_M - F_T) / F_M$  of ICF, measured both at a wavelength of 690 nm and 730 nm. Pre-sowing treatment of seeds with an immunostimulator Bisol-2 and an inductor of electromagnetic nature have a significant protective effect against the negative influence of the phytopathogen: the values of the ICF parameter measured at 690 nm were fixed at a higher level compared to the variant of infecting plants without pretreatment with inductors. At the same time, the difference in the value of the parameter compared to the control (healthy plants) was 17% and 26% in the case of an inductor of chemical and physical nature, respectively. The greatest effect was noted for the option of pre-sowing photo treatment of seeds: the values of the measured ICF parameter did not differ from the control.

A comparative analysis of the effect of the studied inducers on the intensity of the hypersensitivity reaction and the parameters of the ICF of pathogen-infected cotton tissues showed an almost equivalent effectiveness of the protective action of Bisol-2 and EMF LF. At the same time, the level of plant protective reactions in the case of pre-sowing treatment of RL seeds was significantly higher. Thus, a high positive correlation was revealed between the compared indicators of resistance of cotton of the S-4727 variety to the causative agent of Verticillium wilt: the greater value of the parameter  $(F_M - F_T) / F_M$  of tissue fluorescence, the more effective the system of protective reactions of the plant, determined by the level of FA content in infected tissues. Conversely, a low level of IGG synthesis contributes to the unhindered spread of the pathogen through the tissues of susceptible varieties, which is reflected in a decrease in the value of the ICF parameter.

Currently, chemical agents - inducers of the hypersensitivity reaction of infected tissues are widely used to increase the wilt resistance of cotton [1, 6]. The results of our research have shown the effectiveness of alternative inducers of resistance of cotton to the causative agent of Verticillium wilt – electromagnetic fields of low frequency and biologically active red light. A significant advantage of inductors of physical nature, in comparison with chemical immunostimulants, is high efficiency, environmental safety, the absence of new virulent pathogen races and negative effects on beneficial microflora, as well as low cost and simplicity of the procedure for pre-sowing seed treatment with red light [3, 4, 7] and low frequency electromagnetic fields [2, 5, 8].

#### References

- [1] Akhiyarov B., Rakhimov R., Kutluev A. The use of Bisol 2 on cucumbers. *Ovoshevodstvo i teplichnoekhozyistvo*. 2017. N 2 (150). P.40-45 (in Russ.).
- [2] Aksenov S.I., Grunina T.Yu., Goryachev S.N. On the mechanisms of stimulation and inhibition during germination of wheat seeds in an ultra-low frequency electromagnetic field. *Biophysics*. 2007. V.52 (2). P.332-338.
- [3] Akhmedzhanov I.G., Tonkikh A.K., Khotamov M.M., Bekmukhamedov A.A., Ibragimhodzhaev S.U., Agishev V.S. Method of pre-sowing treatment of cotton seeds//Patent for invention No. IAP 05970 Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan (priority of 24.05.2017, reg. № IAP 2017 0197).
- [4] Akhmedzhanov I. G., Khotamov M. M., Ganiev F. K., Lyan E. E. Phytochrome-dependent regulation of melon resistance to *Fusarium wilt*. *Micologiai phytopatologia*. 2023. V.57 (2). P. 113–122.
- [5] Bilalis D.J., Katsenios N., Efthimiadou A., Karkanis A., Khah E.M., Mitsis T. Magnetic field presowing great mentasanorganic friendly technique to promote plant growth and chemical elements accumulation in early stages of cotton. *Australian J. Crop Sci.* 2013. V.7 (1). P.46-50.
- [6] Kodirov A.K. Study and development of technology for the use of the immuno- and growth stimulator Rostbisol on cotton in the conditions of the Bukhara region. Diss. ... candidate of Biological Sciences. Tashkent, 2009. 133 p. (in Russ.).
- [7] Savina O.V., Ilyichev L.F. The use of red light to activate the germination of tomato seeds with expired shelf life. *Bulletin of the Ryazan State Agrotechnical University*. 2021. V.13, N 4. P.104-111 (in Russ.).
- [8] Tonkikh A.K. Mechanisms of action of weak low-frequency electromagnetic fields on living organisms. *Uzbek biol. journal*. Tashkent, 2010. Special Issue. P. 93-99 (in Russ.).

## VITAMIN COMPOSITION OF *SUAEDA ARCUATE* UNDER *IN VITRO* CONDITIONS

Khalbekova Kh.U., Ziyavitdinov J.F.

*Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,  
Tashkent 100125, Mirzo Ulugbek street, 83.  
E-mail: [xalbekova.xulkar@mail.ru](mailto:xalbekova.xulkar@mail.ru)*

Particularly interesting is the list of halophyte species that quickly occupy an areal with high soil salinity. To increase and ensure food security in the republic, studies are also being carried out on halophyte plants intended for use as a component of human nutrition and animal feed. On the basis of the implemented program activities in this direction, specific results have been achieved, including the determination of the possibilities of the biological resources of the dried bottom of the Aral Sea, their use in medicine, pharmaceuticals and other various branches of chemical production, in part, the use of Aralkum plants as a resource of biologically active compounds. In recent years, more and more attention has been paid to the search for new medicinal plants and the development of preparations from plant materials used in traditional medicine. Abundant arrays of representatives of the family Chenopodiaceae Vent., taking into account the ecological purity, can be considered from the standpoint of possible use as a cheap source of valuable biologically active compounds [1]. Among the representatives of this family, the genus *Suaeda* can serve as a source of flavanoids, alkaloids, polysaccharides, carotenoids, saponins, coumarins, tannins, other biologically active substances, and vitamins [2, 3].

As a result, plants of these species can be a source of raw materials for preparations of hypertensive, antibacterial, antioxidant, antitumor, immunostimulating, anti-inflammatory, antiseptic, antimicrobial action. A perspective phytomeliorant *Suaeda arcuata* was proposed for use in breeding salt- and drought-resistant plants for the rehabilitation of saline desert sandy lands of Uzbekistan. Also, this plant is among the potentially medicinal plants, as it contains alkaloids, flavonoids, saponins, coumarins, and vitamins. The study of vitamin biosynthesis during plant ontogenesis made it possible to identify high-vitamin plants and rationally use them in medicine, animal breeding, and in the industrial production of vitamin preparations [4].

However, there are only a few data in the literature concerning the development of individual elements of methods for clonal microclonal propagation of medicinal desert plants.

The object of study is the one-year long-vegetating halophyte *Suaeda arcuata*, collected in 2022 in the South Aral Sea, Karakalpakstan. Seeds of *Suaeda arcuata* were used for introduction into *in vitro* culture. For micropropagation, it is important to develop an *in vitro* propagation technique based on the use of mature *Suaeda arcuata* seeds. The process of introducing a plant object into *in vitro* culture was carried out in two stages [5]:

a) sterilization (decontamination) of plant material with harsh sterilizing agents in order to obtain a material clean from bacterial and fungal infection, treatment with a 0.001% solution of thimerasal, followed by repeated washing in sterile water;

b) cultivation of the experimental material *in vitro* was carried out using standard methods generally accepted in plant biotechnology, on agar nutrient media. At the end of each passage, the results of the experiments were taken into account.

To activate the growth, hormones of the cytokinin and auxin series, or their combination, were added to the nutrient medium.

For quantitative determination [6] of group B vitamins, they were extracted from crushed aboveground plant organs with distilled water, then centrifuged at a speed of 6000 rpm, and the

supernatant was separated. An equal amount of 10% TFA was added to the supernatant to precipitate proteins and peptides. The formed precipitate was separated by centrifugation at 6000 rpm.

Thus, studies were carried out to optimize the composition of nutrient media for the main stages of reproduction *in vitro*, as well as studies on the rooting and adaptation of regenerants for species of the genus *Suaeda* obtained from axillary or apical buds, but more often from stem segments with a node [5].

To obtain sterile material, after treatment, the plant material was washed twice in distilled water and transferred directly to a nutrient environment. The seeds were transferred to a hormone-free environment with half salts MS [5] with sucrose with the addition of 7.5 g/l agar as a gel-forming component. Before autoclaving, the pH value of the environment was adjusted to 5.6–5.8. Out of 25 seeds planted on a nutrient environment, 22 seeds germinated on average, of which 3 were contaminated with a bacterial infection and were not suitable for further cultivation under *in vitro* conditions.

After 1.5 months, the passivated seedlings looked as follows: there was an active growth and development of *Suaeda arcuata* regenerants under *in vitro* conditions and an active formation of the root system.

As a result of the work, it was shown that among all variants with phytohormones, the cultivation of regenerates on the environment  $\frac{1}{2}$  MS + 1 mg/l 6-BAP + 0.3 mg/l IAA + 2,4-D showed the best effect on the growth of regenerants, created the possibility of obtaining the maximum amount of biomass and accumulation of B vitamins. As well as, the composition of the nutrient environment without hormones has a positive effect on obtaining parallel developed regenerants.

The content of soluble in water B vitamins, playing a large role in cellular metabolism were revealed in the microplants of *Suaeda arcuata*. For this aim, a comparative analysis of the vitamin composition of plants cultivated under *in vitro* conditions and intact models from habitats of the *Suaeda arcuata* species was carried out. As a result of the studies, it was found that in intact *Suaeda arcuata* in regenerated plants cultivated under *in vitro* conditions in combinations of MS without hormones: B2-0.053%, B1-0%, respectively;  $\frac{1}{2}$  MS + 1 mg/l 6-BAP + 0.3 mg/l IAA + 2,4-D - riboflavin 0.059%, folic acid -0.030%, thiamine was not detected in regenerates, and vitamins B2 were lower than in intact plants. Such a correlation of the number of vitamins is associated with biochemical biosynthesis in plant tissues. Thus, *Suaeda arcuata* plants obtained as a result of microclonal propagation on the medium  $\frac{1}{2}$  MS + 1 mg/l 6-BAP + 0.3 mg/l IAA + 2,4-D can be used as a source for obtaining vitamins B6 and B9.

*The work was carried out under grant No. AL-632204135.*

#### References

- [1] Breckle, S.W. (2021) An Ecological Overview of Halophytes from the Aralkum Area. In: Grigore, MN., Ed., Handbook of Halophytes, Springer, Cham, 393-451. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-57635-615>
- [2] Khulkar Khalbekova. Polyphenols of the Hyperhalophyte *Halocnemum strobilaceum* (Pall.) M. Bieb. and Antioxidant Activity. American Journal of Plant Sciences, 2023, 14, P. 653-661. <https://www.scirp.org/journal/ajps>
- [3] Miftakhova, A.F., Burasheva, G.Sh. and Abilov, Zh.A. (1999) Flavonoids of *Halocnemum strobilaceum*. Chemistry of Natural Compounds, 35, 100-101. <https://doi.org/10.1007/BF02238224>.
- [4] Akzhigitova, N.I. (1982) Halophilic Vegetation of Central Asia and Its Indicator Properties. Fan, Tashkent, 192 p.

[5] Murashige T. and Skoog F. A revised medium for rapid growth and bio-assays with tobacco tissue cultures. 1962. *Physiol. Plant.* 15(3). P473-497.

[6] Control methods. chemical factors. Guidance on methods of quality control and safety of biologically active food additives // Guidance R 4.1.1672-03. M.: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2004.



## ВЛИЯНИЕ ТЕПЛОВОГО СТРЕССА НА АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В РАЗЛИЧНЫХ СОРТАХ ХЛОПЧАТНИКА

Нурматова М.И., Отаева З.М., Ахунов А.А

*Республика Узбекистан, г. Ташкент 100125, ул. Мирзо Улугбек 83, Институт  
Биоорганической химии АН РУз*

Высокотемпературный стресс - один из наиболее значимых абиотических факторов определяющих урожайность сельхозкультур и для успешного выращивания растений необходимо знание биохимических механизмов повреждения и адаптации растений к неблагоприятным условиям окружающей среды. Биохимический механизм реакции хлопчатника при гипертермии на основе модельных систем компонентов про-/антиоксидантной системы дает возможность представить селекционерам короткий альтернативный путь для получения термоустойчивых новых сортов хлопчатника. Одним из основных факторов действия высоких температур на растения признается окислительный стресс, вызываемый накоплением активных форм кислорода (АФК), при котором важнейшую роль начинают играть компоненты антиоксидантной системы (АОС). Исходя из этого целью данной работы являлось изучение влияния высокотемпературного стресса на активность ферментов каталазы, пероксидазы одновременно на уровень пероксида водорода ( $H_2O_2$ ) и продукта перекисного окисления липидного слоя - малонового диальдегида. В исследованиях были использованы сорта хлопчатника полученные методом ген-нокаута (Порлок-1 и Порлок-4) и маркер ассоциированной селекции (Равнак-1 и Равнак-2) предоставленные Центром геномики и биоинформатики АН РУз. Сорта из семейств *Gossypium barbadense* – Сурхан-103 и *Gossypium hirsutum* – Бухара-102, полученные методом классической селекции были предоставлены НИИ селекции, семеноводства и агротехнологии выращивания хлопка МСХ Республики Узбекистан.

Семена хлопчатника оголяли в концентрированной серной кислоте и выдерживали в дистиллированной воде в течении 12 часов. Набухшие семена, завернутые в бумажные рулоны, проращивали течение 7 суток во влажной темной камере при 30°C. Для создания условий теплового стресса температуру повышали от 30 до 45°C и выдерживали в течение 6ч. Биохимические анализы также проводили через 24час после прекращения теплового стресса. Результаты исследований показали, что при 6-часовом воздействии 45°C активность КАТ снижалась во всех сортах хлопчатника за исключением Сурхан-103 (табл.1). Однако через 24 часа после теплового стресса при 30°C активность КАТ в сортах хлопчатника восстанавливалась. При этом КАТ в сырой массе листьев хлопчатника была восстановлена и превышала значения активности при 6 ч тепловом стрессе в сорте Бухара-102 на 111 %, Порлок-4 на 124% и 133% у Равнак-2. В тоже время у Равнак-1 и Порлок-1 в основном отмечалось восстановление пероксидазной активности (табл.2). Высокая температура (45°C) в течении 6 ч вызвала накопление АФК и увеличение содержания пероксида водорода, которое коррелировало с уровнем МДА. Очевидно, это может быть связано со снижением активности КАТ при температуре 45°C. Потеря каталазной активности почти вдвое при 45°C наблюдалась также в листьях фасоли [1]. Снижение активности ферментов-антиоксидантов на фоне ослабления антиоксидантной системы растений при высоких температурах приводит к повышению содержания АФК [2]. Спустя 24ч при 30°C содержание АФК синхронно понижалось в сортах Сурхан-103, Бухара-102,

Порлок-4 и Равнак-2, это указывает на инициирование адаптивных реакций, что может быть за счет восстановления активности ферментов антиоксидантной защиты, особенно КАТ.

Таблица 1

Активность антиоксидантных ферментов в листьях проростков хлопчатника при (6 час) воздействии высокой (45 °C) температуры (n=3; M±m)

Сорт	КАТ мин Ед/мг белка			ПО Ед/мг белка		
	Контроль	Стресс 6 часов (45°C)	Через 24 ч при 30°C	Контроль	Стресс 6 часов (45°C)	Через 24 ч при 30°C
Сурхан-103	150±4,8	160±7,4	170±6,5	18±0,63	23±0,93	22±0,85
Бухара-102	130±5,9	90±2,5	190,3±4,5	15,8±0,5	28±0,7	25±0,78
Порлок-4	110±3,2	78±2,7	175±6,5	18±0,51	25±0,89	25,4±0,64
Порлок-1	92,5±3,6	<b>54,4±1,5</b>	<b>52,5±1,4</b>	17,4±0,34	<b>19,3±0,78</b>	<b>25±0,71</b>
Равнак-1	55,8±1,4	<b>30,3±0,9</b>	<b>50±1,2</b>	18,8±0,09	<b>11,2±0,33</b>	<b>28±0,54</b>
Равнак-2	60,4±1,8	42±1,0	98±3,7	18±0,63	23±0,93	22±0,85

Несмотря на высокие показатели ферментативной активности пероксидазы в сортах Порлок-1 и Равнак-1 через 24 час после прекращения теплового стресса уровень окислительного стресса не снижался и МДА продолжал увеличиваться на 37,65% и 41,5%, что позволяет эти сорта отнести к более чувствительным к тепловому стрессу. Следует предположить, что каталаза играет видимо роль основного ингибитора клеточного H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. В работе сообщают что дефицит каталазы приводит к тяжелому окислительному стрессу несмотря на повышенный уровень активности аскорбатпероксидазы. [3].

Таблица 2

Содержание АФК и МДА в листьях проростков хлопчатника при (6 час) воздействии высокой (45 °C) температуры (n=3; M±m)

Сорт	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> нмоль/г сыр. мас			МДА нмоль/гр.сыр масс		
	Контроль	Стресс 6 часов (45°C)	Через 24 ч при 30°C	Контроль	Стресс 6 часов (45°C)	Через 24 ч при 30°C
Сурхан-103	116,8±4,41	138,5±5,11	118,2±3,76	12,5±0,41	14,3±0,54	13,7±0,46
Бухара-102	158,6±5,72	194,9±6,93	182,7±4,87	14,8±0,34	17,5±0,41	16,5±0,25
Порлок-4	195,7±5,73	220,2±4,86	208,3±2,99	16,5±0,51	16,7±0,43	15±0,26
Порлок-1	207,6±7,51	<b>285,3±3,98</b>	<b>291,4±5,11</b>	17,5±0,49	<b>24±1,00</b>	<b>26,4±0,92</b>
Равнак-1	200,9±9,32	<b>283,5±5,68</b>	<b>293,7±4,83</b>	17,8±0,74	<b>23,5±0,89</b>	<b>26,7±0,85</b>
Равнак-2	140,5±3,43	198,8±4,98	143,2±4,86	13,4±0,41	18±0,59	15,6±0,58

### Литература

[1] Kumar G. N. M., Knowles N. R. Changes in lipid peroxidation and lipolytic and free-radical scavenging enzyme activities during aging and sprouting of potato (*Solanum tuberosum*) seedtubers // Plant Physiol. 1993. V. 102. N. 1. P. 115-174

[2] Романова.Е.В.// Ферменты в антиоксидантной системе растений: супероксиддисмутаза//АГРО XXI., 2008

[3] Gechev T., Gadjev I. Hydrogen peroxide protects tobacco from oxidative stress by inducing a set of antioxidant enzymes/Cellular and Molecular Life Sciences 59 (2002) 001–7

## СОДЕРЖАНИЕ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА И МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА СОРТАХ ХЛОПЧАТНИКА ПРИ ГИПЕРТЕРМИИ

**Нурматова М.И., Отаева З.М., Ахунов А.А**

*Республика Узбекистан, г. Ташкент 100125, ул. Мирзо Улугбек 83, Институт  
 Биоорганической химии АН РУз*

Известно, что изменения уровня  $H_2O_2$  в растительных клетках при различных стрессах является индикатором окислительного стресса. При низкой концентрации пероксид водорода передает сигналы, которые приводят к противодействию биотическому и абиотическому стрессу, а при более высоких концентрациях вызывает запрограммированную клеточную гибель [1]. Концентрация пероксида водорода часто коррелирует с содержанием малонового диальдегида и эти показатели в последнее время считаются маркерами при оценке окислительного стресса растений находящиеся под воздействием неблагоприятных условий [2]. Были изучены сорта хлопчатника полученные методом ген-нокаута (Порлок-1, Порлок-4), маркер ассоциированной селекции (Равнак-1, Равнак-2) и сорта из семейств *Gossypium barbadense* – Сурхан-103 и *Gossypium hirsutum* – Бухара-102 полученных методом классической селекции которые подвергались кратковременному (1 час) тепловому воздействию при различных экспозициях температур (35, 45 и 50°C).

Для проведения исследований семена хлопчатника оголяли в концентрированной серной кислоте и выдерживали в дистиллированной воде в течении 12 часов. Набухшие семена, завернутые в бумажные рулоны, проращивали течение 7 суток во влажной темной камере при 30°C. Для создания условий теплового стресса температуру постепенно повышали от 30°C до 35°C, 45°C, 50°C. Содержание пероксида водорода и малонового диальдегида определяли также через 24 час при исследованных температур.

Таблица 1

Содержание пероксида водорода и малонового диальдегида в листьях 7 суточных проростков хлопчатника при кратковременном (1 час) воздействии различных температур (n=3; M±m)

Сорт	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> нмоль/гр.сыр масс				МДА нмоль/гр.сыр масс			
	Контроль 30°C	35 °C 1ч	45 °C 1ч	50 °C 1ч	Контроль	35 °C 1ч	45 °C 1ч	50 °C 1ч
Сурхан-103	116 ±4,4	<b>140 ±3,0</b>	98,7±3,4	103,5 ±4,4	12,5±0,41	<b>13,7±0,38</b>	10,1±0,35	10,1±0,41
Бухара-102	158,7 ±5,7	<b>183 ±6,3</b>	110±4,1	106,5 ±4,1	14,8±0,34	<b>15,8±0,61</b>	12,9±0,44	10,3±0,28
Порлок-1	207,5 ±7,5	<b>222 ±3,0</b>	165±5,9	97,4 ±1,1	17,5±0,51	<b>18,3±0,79</b>	14,7±0,37	11±0,23
Порлок-4	195,7 ±5,7	<b>213 ±5,1</b>	178±7,3	152,2 ±2,8	16,5±0,49	<b>17,8±0,41</b>	14,9±0,3	14±0,57
Равнак-1	207,5 ±9,3	<b>158 ±5,9</b>	169±3,5	106,5±3,1	17,8±0,74	<b>14,8±0,33</b>	12,8±0,36	12,5±0,26
Равнак-2	140,5 ±3,0	<b>169 ±6,5</b>	105±3,3	97,4 ±2,8	13,4±0,41	<b>14,9±0,53</b>	9,8±0,19	10,7±0,39

Выявлено, что кратковременный эффект температуры в 35°C привел к небольшому накоплению пероксида водорода во всех исследуемых сортах хлопчатника за исключением

Равнак-1 (табл 1). При этом степень повышения  $H_2O_2$  составляло 8% до 20% от исходного уровня по отношению к контрольным растениям не приводящей к окислительному стрессу. Дальнейшее прогревание проростков до 45°C и 50°C выявило к синхронное понижение уровня пероксида водорода во всех исследуемых сортах хлопчатника, значения которых были ниже уровня контроля, при этом, процент снижения пероксида водорода составлял от 6 до 43% под воздействием 45°C. Небольшое накопление  $H_2O_2$  отмечалось под воздействием 35°C в проростках всех трех изучаемых сортов риса при исследовании влияния различных температур (25°C, 35°C, 45°C) в течении кратковременного (30 мин) воздействия, тогда как при 45°C содержание  $H_2O_2$  постепенно уменьшалось по отношению к контрольным растениям [3]. Следует отметить, что с понижением содержания перекиси водорода прослеживалось снижение уровня МДА (табл 2). Спустя 24 час при 30°C после воздействия высоких (45°C и 50°C) температур во всех исследуемых сортах выявлен контрольный уровень МДА. Несмотря на более высокие показатели содержания АФК при 35°C во всех исследуемых сортах содержание МДА показало низкий уровень через 24 ч после прекращения теплового стресса. Мы предполагаем, что температура 35°C была оптимальной для каждого сорта и про-/антиоксидантная система была активной в этом температурном режиме. При этом раннее накопление внутриклеточной  $H_2O_2$  вызвал активности защитных механизмов. Таким образом, полученные данные дали заключить что ответная реакция растений к тепловому стрессу зависит от степени повышения температуры и его продолжительности. Кратковременное тепловое воздействие температуры 35°C стимулировало биохимические и физиологические процессы растений через повышение пероксида водорода, в то время как через 24час начиная от 35°C до 50°C идет восстановление уровня  $H_2O_2$  и МДА до контрольного уровня.

Таблица 2

Содержание пероксида водорода и малонового диальдегида в листьях проростков хлопчатника через 24 ч воздействия различных температур (n=3; M±m)

Сорт	$H_2O_2$ нмоль/гр.сыр масс				МДА нмоль/гр.сыр масс			
	Контроль 30°C	Спустя 24 ч после 35°C	Спустя 24 ч после 45°C	Спустя 24 ч после 50°C	Контроль 30°C	Спустя 24 ч после 35°C	Спустя 24 ч после 45°C	Спустя 24 ч после 50°C
Сурхан-103	116 ±4,4	98,7±3,4	121±4,5	109±2,6	12,5±0,41	8,9±0,3	10,8±0,25	11,4±0,3
Бухара-102	158,7 ±5,7	110±4,1	143±0,6	139±4,1	14,8±0,34	10±0,41	11,3±0,34	13±0,34
Порлок-1	207,5 ±7,5	165±5,9	195±8,4	204±7,7	17,5±0,51	12±0,5	18,4±0,77	19±0,7
Порлок-4	195,7 ±5,7	178±7,3	190±4,4	198±5,7	16,5±0,49	12,7±0,1	15,2±0,4	16,7±0,55
Равнак-1	207,5 ±9,3	169±3,5	173±6,3	220±9,9	17,8±0,74	15±0,63	16,8±0,56	18,4±0,74
Равнак-2	140,5 ±3,0	105±3,3	115±3,7	125±4,5	13,4±0,41	9,1±0,33	10,3±0,29	11,3±0,46

#### Литература

- [1] Quan L. J., Bo Zhang, Wei-Wei Shi, Hong-Yu Li. Hydrogen peroxide in plants: a versatile molecule of the reactive oxygen species network // Journal of Integrative Plant Biology. – 2008. – Т. 50, № 1. – С. 2–18.
- [2] Cheeseman J. M. Hydrogen peroxide and plant stress: a challenging relationship // Plant Stress. 2007. V. 1. N. 1. P. 4–15.

[3] Anoma Dongsansut et.al., // Membrane stability and antioxidant enzyme activity of rice seedlings in response to short-term high temperature treatments// Chilean Journal of Agricultural Research 81(4) October-December 2021

## БУҒДОЙНИНГ ЎСИШИ ВА РИВОЖЛАНИШИГА ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАСИ ТУЗЛАРИНИНГ ТАЪСИРИ

\*Саидзода М.С., \*Хўжамбердиев Ч.Т., \*\*Қўшиев Х.Х.

\*Хўжанд давлат университети, Тожикистон

\*\*Гулистон давлат университети, Ўзбекистон

Ўсимликларнинг ўсиш ва ривожланишини идора этиш асосида ташқи омиллар таъсиридан химоя қилиш, иммун системасини ҳосил қилиш ёки чидамли навларни яратишда муҳим аҳамиятга эгадир.

Шунга асосан олиб борилган тадқиқотлар натижалари кўпгина адабиётларда ўз аксини топган [1]. Лекин мавжуд маълумотлар ўсимликларнинг чидамлилиги билан боғлиқ биокимёвий ва физиологик хусусиятлари ҳамда бунда физиологик фаол моддаларнинг роли бўйича маълум ечимлар қилиш учун етарли эмас.

Айрим адабиётларда сапонинларнинг ўсимликларга таъсир эффекти ҳақида маълумотлар келтирилган [2]. Ушбу маълумотларда сапонинлар кичик концентрацияда уруғларнинг ўсиш ривожланишини тезлаштириши, юқори концентрацияда эса ингибирилади баён этилади.

Шунингдек, *Glycyrrhiza Glabra L.* ўсимлигидан ажратиб олинган глицирризин кислотаси (ГК)нинг ҳам ҳайвонлар тўқималари ва хужайраларига таъсир эффекти ҳамда ўсимликларнинг ўсиш ривожланишини стимуловчи физиологик фаол модда сифатида айрим тасаввур ва ғояларнинг мавжудлигини қайд этиш мумкин. ГКнинг  $10^{-8}$ – $10^{-6}$  М концентрацияда пахта чигитини униш ва ривожланишини тезлаштириши қайд этилган [3-4].

Амаранта ўсимлигида ўтказилган физиологик тестлар асосида ГК  $10^{-6}$ М концентрацияда ушбу ўсимликда цитокинин сингари амарантин пигментини ҳосил бўлишини ошириши аниқланган.

Ауксинда ўтказилган физиологик тестларда эса ГКнинг  $10^{-7}$  –  $10^{-6}$  Мли концентрацияда бугдой колеоптилейини ўсиш ҳамда ривожланиши ва шунингдек,  $10^{-8}$  –  $10^{-7}$  Мли концентрацияда эса ловиянинг қаламчалари кўчатларида илдиз ҳосил бўлишини тезлаштириши ҳам аниқланган.

Кўпгина ҳолатларда ташқи омилларнинг таъсири туфайли бугдойнинг ўсиш ривожланиши ёки дони ҳосилдорлигида салбий ҳолатлар кузатилади. Бундай ҳолатларни бугдой ниҳолларининг нобуд бўлиши ҳамда дони сифатининг пасайиши ҳолатларида кўриш мумкин бўлади. Буни олдини олиш учун эса физиологик фаол моддалар ёки стимуляторлардан фойдаланиш мақсадга мувофиқ. Шунга асосан биз тадқиқотларимиз давомида бугдойнинг ўсиш ривожланишига глицирризин кислотасини таъсирини ўрганиш мақсадида унинг аммонийли, калийли, натрийли ва литийли тузларини таъсирини лаборатория шароитида ўргандик.

Бунинг учун глицирризин кислотаси тузларини бугдой донларини унувчанлигига ва ўсиш ривожланишига таъсирини кузатдик (1 жадвал).

Кузатиш натижаларидан олинган маълумотлар асосида шуни қайд этиш мумкинки, глицирризин кислотасининг монокалийли ва монокалийли тузлари эритмаларида танланган бугдой донларининг унувчанлиги назоратга нисбатан Сурхак навида 12,3 ва 11,2%, Сафедак навида 1,2%, Гром навида 1,2 ва 3,7% паст кўрсаткичлар кузатилган бўлса,  $R_2$  радикали ўрнидаги  $Na^+$  ва  $K^+$  ионларининг  $Li^+$  ва  $NH_4^+$  ионларига алмашилиши билан

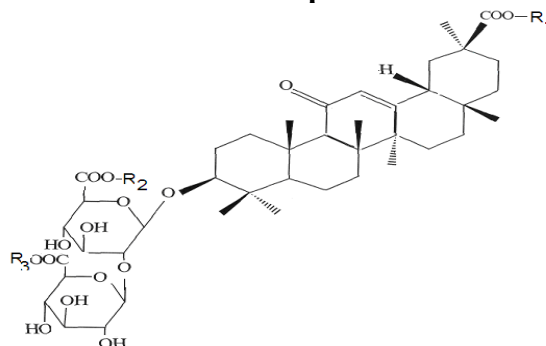


эса Сурхак навида 7,4%, Сафедак навида 6 ва 14,5%, Гром навида эса 2,4 ва 10,8%, юқори кўрсаткичлар кузатилди.

Айнан шунга ўхшаш кўрсаткичлар буғдой навларининг бутун ўсиш ва ривожланиш босқичларида кузатилиши билан бирга ер устки биомассаларида ҳам кузатилди.

1 жадвал

**Глицирризин кислотаси тузларининг ( $10^{-5}M$ ) буғдойни ўсиш ва ривожланишига таъсири**



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Унувчанлиги, %			Ер устки биомассаси, г					
						Хўл			Курук		
			Сурхак	Сафедак	Гром	Сурхак	Сафедак	Гром	Сурхак	Сафедак	Гром
Назорат			81	83	83	8,5	9,9	9,5	3,2	3,7	3,5
H <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	71	82	82	7,5	9,1	8,5	2,8	2,8	2,3
H <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	73	82	80	7,6	9,2	8,6	2,8	2,8	3,3
H <sup>+</sup>	Li <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	87	88	85	7,7	11	13,2	2,9	3,1	3,6
H <sup>+</sup>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	87	95	92	8,7	11	13,2	2,9	4,1	3,8

Глицирризин кислотасининг стимуляторлик хоссалари ҳақида тўлиқроқ хулоса чиқариш учун унинг юқорида қайд этилган тузларини буғдой донларини *in vitro* шароитида унувчанлигига ва органлари тўқималари каллусларининг ривожланишига таъсирини кузатдик.

Бунинг учун глицирризин кислотаси тузларини аввал спиртда эритиб олиб, сўнгра  $1 \cdot 10^{-5}M$  ли эритмаларини тайёрладик. Сўнгра Мурасиге-скуг ва Гамбург озукали муҳитлари таркибига 3 мл дан қўшдик. Бу озика буғдой донлари унувчанлиги ва тўқималаридан каллуслар олишда фойдаланилди.

Олинган натижалар асосида шуни айтиш мумкинки, глицирризин кислотасининг барча қўлланилган тузлари таъсирида буғдой органлари тўқималари *in vitro* шароитида гарчи бир биридан нисбатан маълум даражада фарқ қилсада ижобий кўрсаткичларни берди.

Адабиётлар

[1] Volotovskii I.D., Sokolovski S.G., Nikiforov L.M., Zinchenko V.P. Ca<sup>2+</sup> and intracellular signaling in plant cell. //J. Photochem. and Photobiol. B: Biol.1993.-V.20.-P.95-100.

[2] Хефтманн Э. Стероиды в книге «Биохимия растений» под ред. В.Л.Кретовича. - Москва: Мир. 1968. - С.421-436.

[3] Лукьянова С.В., Тойчиев А.А., Джураев А.Д., Далимов Д.Н., Тонких А.К. Действие глицирризиновой кислоты на рецепторы для фитогормонов. //Химия природных соединений.2002. Спец выпуск.с.14-15(20)

[4] Bush D.S. The role of calcium in plants. // Annu.Rev. Plant Physiol. Plant mol.Biol. 2001. - V.46. - P. 95 - 122.

РАЗРАБОТКА БАД «РУТАВИР» НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ  
РАСТЕНИЙ *RHUS CORIARIA L* И *GLYCYRRHIZA GLABRA L*.

Салихов Ш.И., Бердиев Н.Ш., Турабоев Ш.М, Матчанов А.Д., Зиявитдинов Ж.Ф.,  
Тагайалиева Н.А.

Республика Узбекистан, г. Ташкент 100125, ул. Мирзо Улугбека 83, Институт  
биоорганической химии АН РУз, [ibchem@uzsci.net](mailto:ibchem@uzsci.net)  
ООО «LIFE SCIENCE AND TECHNOLOGY»

Растение Сумах дубильный (*Rhus coriaria L.*, семейство *Anacardiaceae*) распространено в Средиземноморье, в южной части Европы, Центральной и Средней Азии. В народной медицине и традиционной арабско-палестинской травяной медицине это растение использовалось для лечения рака, инсульта, гипертонии, диареи, дизентерии, диабета, атеросклероза, кори, оспы, гематомы, офтальмии, болей в животе, полиурии, заболеваний печени, болезни зубов и десен, головных болей, укусов животных и дерматитов [1, 2]. Издавна известно, что танин-содержащие экстракты сумаха обладают антиоксидантным, антидиабетическим, гипогликемическим, антифиброгенным, противоопухолевым свойствами [3–5]. Также извлечения из листьев сумаха обладают противомикробными, антибактериальными, противовирусными [6], противомаларийными и противогрибковыми свойствами. В частности, для препарата Рутан, полученного из *Rhus coriaria*, было доказано наличие интерферон-индуцирующего действия, высокой активности против штаммов вирусов гриппа А и В, ингибирующих свойств по отношению ферментативных систем вируса SARS-Cov-2: 3С-подобной протеазы (3CLpro или основной протеазы, Mpro) и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) [7, 8].

Таковыми же разнообразными свойствами обладает растение солодка. Глицирризиновая кислота (ГК) является основным гликозидом экстракта корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra L.*) и уральской (*Glycyrrhiza uralensis*), сем. *Leguminosae*, относится к числу природных соединений, представляющих большую ценность для медицины вследствие высокой и разнообразной фармакологической активности (противовоспалительной, противоязвенной, антидотной, антиаллергической, иммуномодулирующей, противовирусной и др.) [9]. Также была показана высокая ингибирующая активность ГК и ее моноаммонийной соли (Глицирама) по отношению вируса Марбург [10].

Исходя из вышеприведенных данных, целью данной работы явилась разработка биологически активной добавки «Рутавир» на основе экстрактов растений *Rhus coriaria L* и *Glycyrrhiza Glabra L.* для снижения риска развития и осложнений острой вирусной инфекции верхних дыхательных путей, в том числе и коронавирусной инфекции, за счет растительных компонентов с противовирусной активностью.

Выбор формы для БАД – таблетки для рассасывания – был определен тем фактом, что входными воротами для коронавирусной инфекции и гриппа являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника через ротовую полость. «Задержка» попавших в ротовую полость вирусов и их немедленная инактивация компонентами экстрактов этих двух растений в ходе рассасывания таблетки позволит снизить риск развития инфекции.

Первый этап: Подбор соотношения двух экстрактов проводился согласно органолептическим свойствам. Были приготовлены таблетки в различных соотношениях экстрактов *Rhus coriaria L* и *Glycyrrhiza Glabra L.*, соотношение 2/1 оказалось оптимальным.

Второй этап: Определение критериев безопасности БАД по СанПиН РУз №0366-19 «Гигиенические нормативы безопасности пищевой продукции». Согласно проведенным исследованиям для БАД показано: ЛД<sub>50</sub> > 5000 мг/кг, отсутствие местно-раздражающего действия, кумулятивных и аллергических свойств.

Третий этап: Разработка и утверждение технического стандарта организации и техническая инструкция (ТС, ТИ), а также инструкции по применению БАД «Рутапир».

Четвертый этап: Получение заключения Главного врача РУз на проект БАД к пище «Рутапир», согласно которому в проекте не содержатся компоненты, запрещенные к применению в производстве БАД к пище, предусмотрены критерии безопасности по СанПиН РУз №0366-19 «Гигиенические нормативы безопасности пищевой продукции» и СанПиН РУз №0338-16 «Гигиенические требования к производству и обороту биологически активных добавок (БАД) к пище».

Пятый этап: Получение «Разрешения на производство БАД к пище Рутапир» МЗ РУз – Разрешение №001855 от 16.08.2023 г.

В результате проведенной работы на основе растений *Rhus coriaria* L и *Glycyrrhiza Glabra* L., был разработан оптимальный состав БАД «Рутапир»: экстракт *Rhus coriaria* L - 10 мг, экстракт *Glycyrrhiza Glabra* L. - 5мг. В качестве вспомогательных компонентов использованы: сорбитол - 576 мг, ментол - 3 мг, стеарат кальция - 6 мг.

Средний вес таблеток для рассасывания «Рутапир» составляет 600 мг ± 10%.

Способ применения и дозы: Таблетки предназначены для рассасывания в полости рта.

В первые два дня приема (после возможного контакта с больным, в период острой боли): рекомендуется взрослым по 1 таблетке до 5 раз в день, детям от 6 лет по 1 таблетке до 3 раз в день.

Далее с третьего дня приема: взрослым по 1 таблетке 3 раз в день, детям от 6 лет по 1 таблетке 1-2 раза в день. После рассасывания воздержаться от приема воды и пищи в течение 30 мин. Курс приема составляет 5-7 дней.

#### Вывод:

На основе экстрактов растений *Rhus coriaria* L и *Glycyrrhiza Glabra* L. была разработана БАД к пище «Рутапир» для снижения риска развития и осложнений острой вирусной инфекции верхних дыхательных путей, в том числе и коронавирусной инфекции, за счет растительных компонентов с противовирусной активностью, разработаны и утверждены соответствующие НТД.

#### Литература

[1] Ali-Shtayeh M.S., Al-Assali A.A., Jamous R.M. Antimicrobial activity of Palestinian medicinal plants against acneinducing bacteria // African Journal of Microbiology Research. 2013. N7. Pp. 2560–2573.

[2] Shafiei M., Nobakht M., Moazzam A.A. Lipid-lowering effect of *Rhus coriaria* L. (Sumac) fruit extract in hypercholesterolemic rats // Pharmazie. 2011. N66. Pp. 988–992.

[3] Wetherilt H., Pala M. Herbs and Spices Indigenous to Turkey // G. Charalambous, Ed., Spices, Herbs and Edible Fungi: Developments in Food Science, Elsevier Science BV. Amsterdam, 1994. Pp. 285–307.

[4] Ozcan M. Effect of Sumach (*Rhus coriaria* L.) Extracts on the Oxidative Stability of Peanut Oil // Journal of Medicinal Food. 2003. Vol. 6. N1. Pp. 63–66. DOI: 10.1089/109662003765184769.

[5] Bozan B. et al. Antioxidant and Free Radical Scavenging Activities of *Rhus coriaria* and *Cinnamomum cassia* Extracts // Acta Alimentaria. 2003. Vol. 32. N1. Pp. 53–61. DOI: 10.1556/AAlim.32.2003.1.7.

- [6] Lin Y.M. et al. Antiviral Activities of Bioflavonoids // *Planta Medica*. 1999. Vol. 65. N2. Pp. 120–125. DOI: 10.1055/s1999-13971.
- [7] Патент UZ IAP 04524 «Средство, обладающее противогриппозным действием» от 31.07.2012.
- [8] Патент UZ IAP 06574 «Средство, блокирующее протеазу 3CLpro и РНК-полимеразу RdRp РНК-вирусов» от 21.09.2021.
- [9] Г. А. Толстиков, Л. А. Балтина, Э. Э. Шульц, А. Г. Покровский, *Биоорг. химия*, 1997. 23. (9). С. 691 – 709.
- [10] А. Г. Покровский, Е. Ф. Беланов, Г. Н. Волков и др., *Докл. АН*, 1995. 344(5). С. 709 – 711.

## **ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ (БАД) НА ОСНОВЕ БЕЛКА ФИБРОИНА**

**Сарымсаков А.А., Ярматов С.С.**

*Институт химии и физики полимеров Академии наук Республики Узбекистан, 100128,  
Узбекистан, г. Ташкент, ул. А. Кадыри 7 «б»,  
e-mail: [sarimsakov1948@mail.ru](mailto:sarimsakov1948@mail.ru)*

Биологические активные добавки (БАД) представляют собой продукты, содержащие активные вещества, которые могут оказывать положительное воздействие на организм человека. БАД – это композиции природных или идентичные природным биологически активным веществам, получаемые из растительного, животного или минерального сырья, а также путем химического или микробиологического синтеза. Они могут включаться в состав пищевых продуктов или напитков, обогащая их эссенциальными (незаменимыми) пищевыми веществами (высокоценные в биологическом отношении белки или отдельные аминокислоты и их комплексы; ненасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты, витамины, минеральные вещества и микроэлементы, пищевые волокна и др.) и некоторые регуляторы физиологических функций отдельных органов и систем организма человека (органические кислоты, гликозиды, сапонины, алкалоиды, антоцианы, биофлаваноиды и т.д.); либо использоваться самостоятельно в различных технологических (включая лекарственные) формах (экстракты, бальзамы, настои, порошки, таблетки, сухие и жидкие концентраты, сиропы, капсулы).

Целью данной работы является выявление условий выделения смеси аминокислот и низкомолекулярных олигопептидов из фиброина шелка, применяемых в медицинской практике как биологически активная добавка.

Фиброин является гетеродимером, образованным двумя белковыми цепями – тяжелой массой 200-500 кДа и легкой ~25 кДа. В свою очередь, повторяющиеся аминокислотные последовательности образуют антипараллельные складчатые  $\beta$ -слои, связанные водородными связями.

Известно, что в настоящее время разделение серицина и фиброина шелка осуществляют методом кислотного или щелочного гидролиза [1]. Кислотный или щелочной гидролиз некондиционных волокон натурального шелка не позволяет получить чистый продукт, который может быть использован в медицинской практике, так как продукт гидролиза всегда содержит остатки поверхностно-активных веществ, кислот, оснований и примеси солей органического и неорганического происхождения.

Для получения чистого фиброина, используемого в медицинской практике, нами впервые проведены исследования гидролиза волокнистых отходов натурального шелка в водной среде при высокой температуре, под давлением [2]. Установлено, что обработка некондиционных коконов натурального шелка очищенных от жира-восковых примесей, при высокой температуре и давлении в дистиллированной воде позволяет получить чистый серицин и фиброин, которые могут быть использованы в медицинской практике [3].

Разработанный способ позволяет упростить процесс получения чистого фиброина на основе некондиционных коконов натурального шелка по малостадийному способу, исключая использование дорогостоящих реагентов, сократить время приготовления гидролизатов, использовать более простое оборудование, с низкой себестоимостью исключительно на основе местного сырья.



После получения чистого фиброина его гидролизovali в закрытой системе в водной среде при температуре 180°C под давлением в течение 8-10 часов. После завершения процесса гидролиза гидролизат фильтровали. Гидролизат исследовали с использованием метода выпаривания-сушки. Было установлено, что выход составляет 95%. Смесь свободных аминокислот в полученном гидролизате исследовали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Осаждение аминокислот белков и пептидов их водного экстракта проводили в центрифужных стаканах. Для этого к 1 мл исследуемому образцу добавляли по 1 мл 20% ТХУК. Через 10 мин осадок отделяли центрифугированием при 8000 об/мин в течение 15 минут. Отделив 0,1 мл надосадочной жидкости, лиофильно высушивали. Гидролизат упаривали, сухой остаток растворяли в смеси триэтиламин-ацетонитрил-вода (1:7:1) и высушивали. Эту операцию повторяли дважды для нейтрализации кислоты. Реакцией с фенилтиоизоцианатом получали фенилтиокарбамил-производные (ФТК) аминокислот по методу [4].

Идентификацию производных аминокислот проводили методом ВЭЖХ. Условия ВЭЖХ: хроматограф Agilent Technologies 1200 с DAD детектором, колонке 75x4.6 mm Discovery HS C<sub>18</sub>. Полученные данные представлены в таб. 1.

Таб. 1. Аминокислотный состав гидролизата фиброина

Аминокислоты	Экстракт
	Концентрация мг/гр
Аспарагиновая к-та	0
Глутаминовая к-та	0
Серин	0,356154
Глицин	3,84902
Аспарагин	0,084013
Глутамин	0,235242
Цистеин	1,666339
Треонин	0,099446
Аргенин	7,819194
Аланин	0,025128
Пролин	0,110966
Тирозин	0,252693
Валин	0,499742
Метионин	0,109126
Гистидин	0,150279
Изолейцин	0,19549
Лейцин	0,162239
Триптофан	0,167069
Фенилаланин	0,118295
Лизин	0,5102

С целью определения возможности использования смеси выделенных аминокислот и низкомолекулярных олигопептидов в качестве БАДа проведены их медико-биологические испытания и получены положительные результаты.

*Исследования выполнены при поддержке фундаментальных исследований по базовому финансированию Академии наук Республики Узбекистан*

Литература

- [1] Описание изобретения к патенту//Способ получения серицина и фиброина// Очилова Рахима Хакимовна // Опубликовано: 10.04.2010 Бюл. № 10 // RU 2385649.
- [2] Sarymsakov A.A., Yarmatov S.S., and Yunusov Kh.E. Preparation and Physicochemical Properties of a Hemosorbent Derived from Bombyx mori Cocoon Fibroin // Russian Journal of Applied Chemistry, 2022, Vol. 95, No. 7, pp. 988–995.
- [3] Sarimsakov A.A., Yarmatov S.S., Khegay L.N. Sericin and polyfunctional hemosorbent from natural silk fibers // Scientific journal SamSU, – V.5.-№123. pp. 88-95.
- [4] Steven A., Cohen Daviel J. Amino acid analysis utilizing phenylisothiocyanata derivatives // Jour. Analytical Biochemistry – 1988. – V.17.-№1. pp. 1-16.

## БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ С ПОМОЩЬЮ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ

<sup>а, б</sup>Ибрагимов А.Б., <sup>б</sup>Дусматов А.Ф., <sup>а</sup>Ашуров Ж.М.

<sup>а</sup>Институт биоорганической химии имени академика А.С.Садыкова Академии наук РУз,  
г.Ташкент, Республика Узбекистан

<sup>б</sup>Государственное унитарное предприятие “Центр надлежащих практик” Агентства по  
развитию фармацевтической отрасли при Министерстве здравоохранения Республики  
Узбекистан, г.Ташкент, Республика Узбекистан, e-mail: [alex.ibragimov@inbox.ru](mailto:alex.ibragimov@inbox.ru)

Антибиотики являются единственной группой лекарственных средств, которая широко используются практически во всех областях клинической практики. Однако постоянное нерациональное и неправильное использование антибиотиков способствует возникновению и распространению антимикробной резистентности. Резистентность к антибиотику возникает тогда, когда микроорганизмы становятся неуязвимыми к их действию. Для преодоления этого негативного явления можно создать совершенно новые антибиотики или модифицировать уже существующие.

С целью модификации хорошо известных антимикробных средств можно применять традиционные подходы и синтезировать их химические производные.

Другим не менее перспективным подходом является получение супрамолекулярных комплексов, к числу которых относятся молекулярные комплексы и координационные соединения (метал комплексы).

Наша группа систематически занимается получением молекулярных и метал комплексов активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), в том числе антимикробных средств. Так, синтезирован молекулярный комплекс (органическая соль) динитробензойной кислоты (ДНБК) с моноэтаноламином (МЭА) и метал комплексы на основе ДНБК и МЭА. Строение метал комплексов показано на рисунке 1.

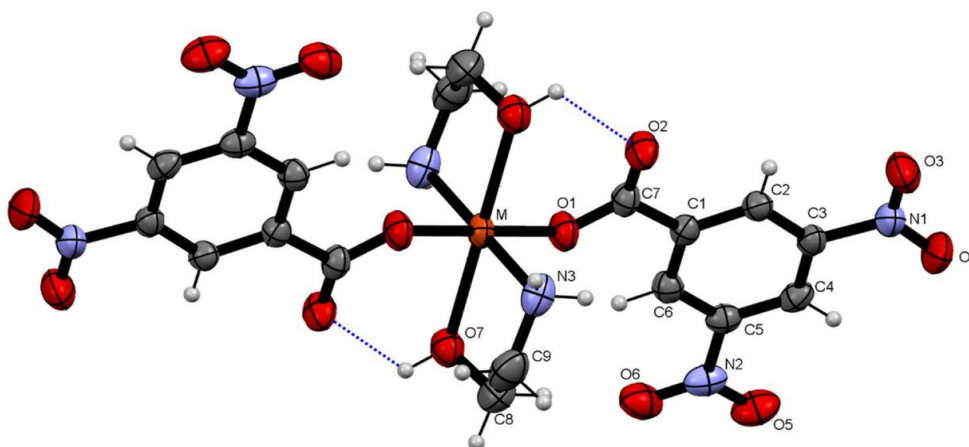


Рис.1. Строение смешанно-лигандных комплексов Cu(II), Co(II) и Ni(II) с ДНБК и МЭА. Внутримолекулярные водородные связи показаны пунктирной линией. Эллипсоиды тепловых колебаний неводородных атомов нарисованы с вероятностью 50%.

Тест на ингибирование роста гриба *Fusarium oxysporum* показал, что активность ДНБК и МЭА усиливается в органической соли и медном комплексе (Рис.2), причём рост

активности преобладает в случае метал комплекса. Полученные нами супрамолекулярные комплексы являются химическими соединениями другого типа и позволяют преодолеть антимикробную резистентность относительно исходных веществ.

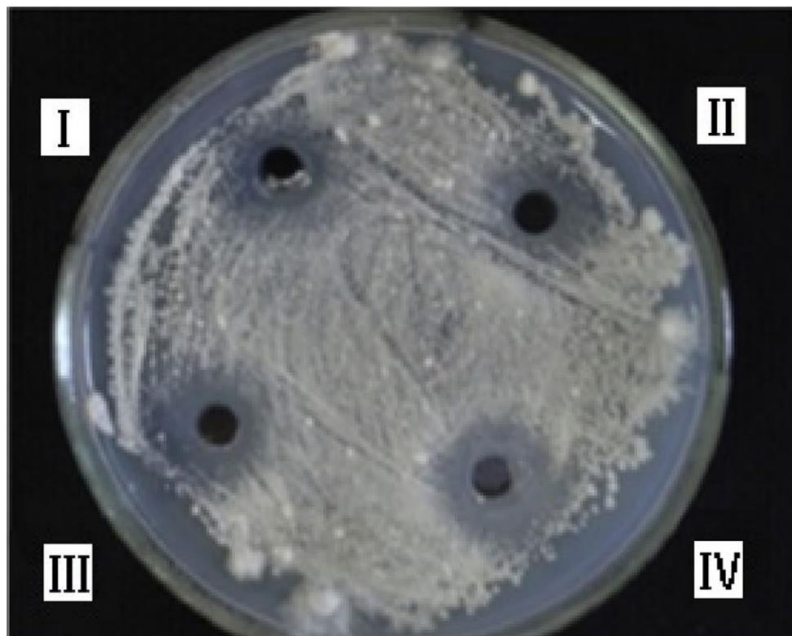


Рис.2. Антимикробная активность ДНБК (I, 10 *mm*) и МЭА (II, 13 *mm*) в комплексе  $[Cu(ДНБК)_2(МЭА)_2]$  (III, 17 *mm*) и органической соли ДНБК+МЭА (IV, 20 *mm*).

Таким образом, с помощью образования супрамолекулярных комплексов можно оптимизировать биофармацевтические свойства АФИ, т.е. улучшить биоактивность и преодолеть антимикробную резистентность.

## CONJUGATE BASED ON CELLULOSE NANOPARTICLES AND SNAKE VENOMS FOR THE PRODUCTION OF ANTIVENOM SERUMS

<sup>a,b</sup>Inogamov U.K., <sup>a</sup>Davranova R.K., <sup>a</sup>Abdullayev X.A., <sup>a</sup>Babahanov O.

<sup>a</sup>*Tashkent Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Uzbekistan,  
100084, Tashkent, Yunusabad district, Chingiz Aitmatov str., phone:(+99871)234-77-67  
e-mail:otkirjon@mail.ru*

<sup>b</sup>*Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University*

Venomous snakes *Vipera lebertina*, *Echis carinatus* and *Vipera ursinii* are widespread in the regions of Central Asia. The bite of these snakes can lead to the development of heart failure, decreased venous return, disruption of the structure and function of blood cells and blood thickening, inhibition of the functions of the central nervous system and a decrease in circulatory volume. In the treatment of bites of poisonous animals and insects, the most effective remedy is antitoxic immune serum. Antitoxic immune serums contain specific antibodies and they are able to neutralize the toxic effect of poisons. The difficulty of obtaining antisera is associated with high toxicity and low immunogenicity, due to the low molecular weight of the toxins of most poisons. Therefore, in order to develop an effective immune response for many antigens, it is necessary to introduce, together with the antigen, an adjuvant that nonspecifically stimulates the immune response to this antigen. Freund's adjuvant is usually used for these purposes.

However, the toxicity of Freund's adjuvants makes their use in practical healthcare difficult. Therefore, in recent years, new drugs with high adjuvant activity based on natural and synthetic polymers have been identified and obtained. At the same time, the use of whole venom for immunization may not be optimal, since during the process of antibody formation the majority of antibodies are formed to high-molecular-weight components of the venom compared to low-molecular-weight toxic peptides.

In addition, during the process of immunization of animals, necrosis and putrefaction of tissues are formed at the site of injection of poison. This leads to a decrease in the quality of the antiserum and the formation of unwanted antibodies against necrotic masses. Therefore, to prevent the above disadvantages, we used cellulose nanoparticles as an adjuvant. The use of cellulose as a matrix is due to the fact that it is an unconventional adjuvant as a carrier for immunostimulation of antibody formation and has a number of advantages over other carriers (ease of preparation, lack of toxicity, cheap, readily available raw materials, unlimited shelf life). The goal of our research was the synthesis of conjugates based on cellulose nanoparticles and snake venoms to obtain highly effective and monospecific antisera against snake venoms. At the initial stage of our study, cellulose nanoparticles were prepared from a copper-ammonia solution. By treating with a sodium periodate solution, dialdehyde-derived cellulose nanoparticles were obtained. Snake venom was immobilized to cellulose nanoparticles in carbonate buffer. The conjugate synthesized in this way was used to immunize experimental animals. After 3 times immunization with the conjugate within a month, the titer of the antiserum was 1:16, and the specific antibodies in 1 ml were 10-15 mg. Thus, preliminary results showed that the use of a conjugate based on cellulose nanoparticles during the immunization process in animals did not cause any negative changes. The resulting anti-venom sera were highly specific for neutralizing the poison.

ОЦЕНКА ПРЕССУЕМОСТИ, СЫПУЧЕСТИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ  
ПОРИСТОСТИ СУБСТАНЦИИ ОРИГИНАЛЬНОГО  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО СРЕДСТВА СУЛЬФАПЕКТ ПО  
ВЕЛИЧИНАМ ИНДЕКСОВ КАРРА И ХАУСНЕРА

Бекназарова Н.С., Сагдуллаев Б.Т

Республики Узбекистан, г.Ташкент 100125, ул. Мирзо Улугбека 83, Институт  
Биоорганической химии АН РУз, [princessa\\_nury@mail.ru](mailto:princessa_nury@mail.ru)

Одним из основных технологических параметров, определяющих качество порошков в фармацевтической отрасли являются сыпучесть и прессуемость субстанции.

Сыпучесть — это свободное равномерное высыпание порошка из бункера в матричное отверстие под силой собственной тяжести. Прессуемость — это сцепление частиц в порошке под силой давления [1].

Для разработки оптимальной технологии и получения качественного лекарственного препарата нами были изучены и определены прессуемость и сыпучесть субстанции Сульфапект по величинам индексов Карра и Хауснера.

**Цель:** Оценка прессуемости и сыпучести субстанции оригинального антибактериального средства Сульфапект по величинам индексов Карра и Хауснера.

**Материалы и методы исследования:** Оценка прессуемости и сыпучести и определение пористости субстанции Сульфапект по величинам индексов Карра и Хауснера проводили по методике, представленной в USP 38 [2].

Число Хауснера (IH) – это отношение насыпной плотности порошка после уплотнения к насыпной плотности порошка до уплотнения, которая рассчитывается по формуле 1:

$$IH = \frac{D_c}{D_a} \quad (1),$$

где  $D_a$ - насыпная плотность субстанции до уплотнения;

$D_c$ - насыпная плотность субстанции после уплотнения.

Если число Хауснера отражает сыпучесть порошка, то индекс Карра характеризует и сыпучесть и прессуемость и производится по формуле 2:

$$CI = \frac{D_c - D_a}{D_c} \times 100 \% \quad (2)$$

Внутренняя пористость порошка ( $I_e$ ) – это пространство между частицами порошка, которая рассчитывается по формуле 3:

$$I_e = \frac{D_c - D_a}{D_c D_a} \quad (3)$$

Как видно из вышеуказанных формул, для вычисления их необходимо определение насыпной плотности субстанции Сульфапект, которое определяли на тестере для определения насыпной плотности фирмы ERWEKA SVM 221 (ERWEKA GmbH, Германия) в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков». Вычисление насыпной плотности проводили по нижеследующей формуле 4 [3]:

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (4)$$

$m$  – масса сыпучего материала, кг;

$V$  – объем порошка в цилиндре после уплотнения,  $m^3$ .

Внутренняя пористость порошка ( $I_e$ ) определяется как пространство между частицами порошка, которая рассчитывается по формуле 5:



$$I_e = \frac{D_c - D_a}{D_c D_a} (5)$$

**Результаты и выводы:** в результате проведенного исследования, средние значения изученных показателей субстанции Сульфакет составили: насыпная плотность до уплотнения- 0,938 г/мл, насыпная плотность после уплотнения – 1,030 г/мл, число Хауснера (ИН)– 1,098, индекс Карра (CI) – 8,932, внутренняя пористость ( $I_e$ ) – 0,0952.

Прессуемость и сыпучесть можно определить по величинам индексов Карра и Хауснера, которые оцениваются по шкале, приведенной в USP 38 (таб.1) [2].

Таблица 1

Оценка прессуемости по величинам индексов Карра и Хауснера

<i>Индекс Карра</i>	<i>Оценка прессуемости</i>	<i>Индекс Хауснера</i>
10	очень хорошая	1,00-1,11
11-15	хорошая	1,12-1,18
16-20	средняя	1,19-1,25
21-25	удовлетворительная	1,26-1,34
26-31	плохая	1,35-1,45
32-37	очень плохая	1,46-1,59
Больше 38	самая плохая	Больше 1,60

Сопоставив полученные результаты и данные таблицы 1, видно, что сыпучесть и прессуемость субстанции оригинального антибактериального средства Сульфакет «очень хорошая».

#### Литература

- [1] Чуешов В.И, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. Промышленная технология лекарств: учебник в 2-х ч. / В.И. Чуешов. - Винница: Нова Книга. -2014. Ч.1. – 183-189 с.
- [2] USP 38 - NF 33 United States Pharmacopoeia and National Formulary, 2015.
- [3] Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIII изд. – Москва, 2015.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ГИГРОСКОПИНОСТИ СУБСТАНЦИИ ОРИГИНАЛЬНОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО СРЕДСТВА СУЛЬФАПЕКТ

Бекназарова Н.С., Абрекова Н.Н., Турабоев Ш.М., Махмудов С.Д., Сагдуллаев Б.Т

Республики Узбекистан, г. Ташкент 100125, ул. Мирзо Улугбека 83, Институт  
Биоорганической химии АН РУз, [princessa\\_nury@mail.ru](mailto:princessa_nury@mail.ru)

Гигроскопичность – свойство некоторых веществ поглощать водяные пары (влагу) из воздуха [1].

Обычно гигроскопичностью обладают хорошо растворимые в воде вещества, не растворимые вещества лишь могут адсорбировать влагу.

Вещества степени гигроскопичности бывают 3 видов:

- вещества с незначительным поглощением влаги;
- вещества с поглощением влаги, увеличивающиеся в объеме и увлажнении;
- вещества с поглощением влаги, меняющиеся структурно или кристаллизирующиеся

[3].

Для разработки технологии и готовой лекарственной формы лекарственного препарата Сульфапект необходимо определить степень гигроскопичности.

**Цель:** Определение степени гигроскопичности субстанции оригинального антибактериального средства Сульфапект.

**Материалы и методы исследования:**

Исследование проводили согласно методике, описанной в [2].

Точную навеску (0,20 г) испытуемого образца, помещали в бюкс высотой 35 мм и диаметром 25 мм, высушивали в течение 2 ч с открытой пробкой при температуре 100-105°C в сушильном шкафу ШС-80-01СПУ. Затем бюкс вместе с образцом плотно закрывали стеклянной пробкой, помещали для охлаждения в эксикатор на 50 минут и взвешивали на аналитических весах. Последующие взвешивания проводили после каждого часа дальнейшего высушивания до достижения постоянной массы.

Далее, готовили 100 мл насыщенного раствора хлористого аммония по таблице 1. Взвешивали 37,2 г хлористого аммония и растворяли в 100 мл дистиллированной воде при температуре 20°C.

Таблица 1

0°C	10°C	20°C	30°C	40°C	50°C	60°C	70°C	80°C	90°C
29,4	33,3	37,2	41,4	45,8	50,4	55,2	60,2	65,6	71,3

Полученный раствор хлористого аммония заливали в эксикатор, сверху ставили охлажденный бюкс (без пробки) вместе с образцом, закрывали крышку эксикатора, воздух из эксикатора удаляли с помощью вакуумного насоса через стеклянный кран и выдерживали в климатической камере при температуре 25(±1) °C в течении 24 ч.

Через сутки открывали крышку эксикатора, бюкс укупоривали стеклянной пробкой и взвешивали.

Гигроскопичность субстанции в процентах вычисляли по формуле:

$$\text{Гигр.}_{\text{субс.}} = \frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100\%$$

$m_1$  – масса бюкса с пробкой, г;

$m_2$  – масса бюкса с пробкой и образцом, г;

$m_3$  – масса бюкса с пробкой и образцом, после выдержки в климатической камере, г.

**Результаты и выводы:**

Согласно [2,3], по результатам расчета данного метода лекарственные вещества подразделяются:

- *расплывается на воздухе*: абсорбирует достаточное количество воды для образования жидкости;
- *очень гигроскопичен*: равно или более 15%;
- *гигроскопичен*: менее 15% и равно или более 2%;
- *слегка гигроскопичен*: менее 2% и равно или более 0,2%.

В результате проведенного исследования степень гигроскопичности субстанции Сульфакет составил 37,39%. Основываясь на полученных данных, установили, что данная субстанция обладает 3 степенью гигроскопичности – *очень гигроскопичен*, что следует учитывать при выборе вспомогательных веществ и технологии получения готового продукта.

**Литература**

[1] Чуешов В.И, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. Промышленная технология лекарств: учебник в 2-х ч. / В.И. Чуешов. - Винница: Нова Книга. -2014. Ч.1. – 183-189 с.

[2] European Pharmacopoeia / European Pharmacopoeia commission. 7th ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines. Vol. 1, 2010.

[3] Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIII изд. – Москва, 2015.

**“GENE PYRAMIDING” ТЕХНОЛОГИЯСИ АСОСИДА ОЛИНГАН  
BC<sub>3</sub>F<sub>4</sub> ГЕНОТИПЛАРИНИНГ МОРФОБИОЛОГИК БЕЛГИЛАРИНИ  
ТУЗ СТРЕССИ МУҲИТИДА БАҲОЛАШ**

**Бойқобиллов У.А., Хусенов Н.Н., Номаматов И.С., Норбеков Ж.К., Хошимов С.К.,  
Омонкулов У.М., Мухаммадалиев Р.И., Юлдашова З.З., Рахматова Н.Р.,  
Макамов А.Х.**

*Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Геномика ва биоинформатика маркази  
111215, Тошкент вилояти, Қибрай тумани, Университет кўчаси 2-уй.  
e-mail: [umidjanboyqobilov248@gmail.com](mailto:umidjanboyqobilov248@gmail.com)*

Ҳозирги кунда пахтачилик саноати учун тола ҳосилининг камайишига қурғоқчилик, юқори ҳарорат, шўрланиш, зараркунанда ҳашарот ва вилт касалликлари каби бир қатор экологик омиллар сабаб бўлмоқда. Тупроқнинг шўрланиши нафақат мамлакатимизда балки бутун дунё пахта етиштирадиган давлатларда ҳам катта муаммолардан биридир. Ҳар йили дунё бўйича унумдор ва 1-2 %и шўрланиш таъсирида яроқсиз ҳолатга келмоқда. Ҳозирги кунда Республикамизда суғориладиган ер майдонларининг 45%ини шўрланганлигини инобатга олинса, қишлоқ хўжалиги экинларини хусусан, ғўзанинг шўрланишга чидамли бўлиши муҳим ҳисобланади. Тупроғи шўрланган катта майдонлардан унумли фойдаланишда шўрланишга чидамли ва серҳосил ғўза навларини яратиш генетик ва селекционер олимлар олдида турган асосий мақсадлардан биридир. Шунинг учун замонавий фан ютуқларини қўллаган ҳолда шўрланишга чидамли, ҳосилдорлиги ва тола сифати юқори бўлган янги ғўза навларини яратиш долзарб ҳисобланади.

Генларни пирамидалаш технологияси (*Gene pyramiding*) бу MAC технологиясининг муҳим йўналишларидан бири ҳисобланади. Бунда, исталган нав геномида бир вақтнинг ўзида бир нечта қимматли хўжалик белгиларга алоқадор бўлган локус ва генларни жамлаб, комплекс белгилари бўйича юқори потенциалга эга бўлган навлар яратиш стратегияси кўзда тутилади. Натижада навнинг мослашувчанлиги, барқарорлиги ва чидамлилиқ хусусиятларини белгилайдиган генетик хилма-хиллиги янада кенгайди.

Ќўзада шўрланиш стрессига алоқадор бўлган QTL локусларининг камлиги ушбу белгиларни янги усуллар орқали тадқиқ этиб, геномнинг турли ҳудудларидаги QTL локусларни аниқлаш зарур ҳисобланади. Бунда, маркерлар асосан абиотик стрессларга алоқадор бўлган номзод генлардан ривожлантирилган бўлиши ва бутун геномдаги SNP маркерлар муҳим ҳисобланади. Секвенс воситасида генотиплаш (GBS - Genotyping-by-sequencing) усулини қўллаб, турли ғўза популяция ва гермоплазма намуналарида минглаб SNP маркерларни аниқлашга эришилган. Бундай кўп сонли SNP маркерлар ёрдамида турли экинлар каби ғўзада ҳам замонавий микрочиплар ривожлантирилган. Ќўзанинг ниҳоллик даврида шўрланишга чидамли белгиларни ўрганиш бўйича SNP маркерлар ёрдамида олиб борилган тадқиқотлар натижасида ғўза ниҳолининг нисбий яшовчанлик коэффиценти ва шўрланишга чидамлилиқ даражаси каби белгиларига ассоциацияланган, 7 та хромосомаларда (Chr A01, A10, D02, D08, D09, D10 ва D11, 23) жойлашган жами 23 та SNP маркерларни аниқлашга эришилган. Шунингдек, шўрланишга чидамли бўлган маркерларни аниқлашда айнан шўр стрессидан олинган чидамли ва чидамсиз ғўза генотипларини транскриптом таҳлил қилиш орқали ҳам стресс шароитда экспрессияланадиган генларга алоқадор маркерларни аниқлаш мумкин.

Тола сифати юқори, биотик ва абиотик стрессларга чидамли ғўза навларини яратишда анъанавий секлекция усуллари бирмунча қийин, чунки тола сифатини ривожланиши

мультиген характерли микдорий белгилар локуслари (QTL) томонидан бошқарилади. Шунингдек, тола сифати ва ҳосилдорлик белгилари ўртасидаги салбий корреляциялар, кераксиз белгилар “linkage drag” серҳосил ва тола сифати юқори бўлган навларни ишлаб чиқиш жараёнини мураккаблаштиради. Бундан ташқари, анъанавий селекция усулларидан фойдаланган ҳолда ўсимликларни янги навларини яратиш узоқ вақт ва машаққатли меҳнат талаб этади.

Замонавий селекцияда янги қишлоқ хўжалиги экинларини яратишда генетика ва биотехнология ютуқлари билан боғлиқ янги усуллар ҳамда технологиялар фаол қўлланилади. Улардан бири “генларни пирамидалаш” технологияси бўлиб, бунда бир нечта қимматли хўжалик белгиларга алоқадор бўлган QTL локусларни мураккаб дурагайлаш ва МАС усули билан битта генотипга жамлаланади. Бугунги кунга қадар асосан тола сифати ва вилт касаллигига чидамли локуслар аниқланган бўлса, биотик ва абиотик белгилар нисбатан кам ўрганилган. Ушбу тадқиқотлар натижасида қимматли хўжалик белгиларга алоқадор юзлаб ДНК маркерлар ҳам аниқланган.

Ушбу маркерларни янги ғўза навларини маркерларга асосланган селекция ва геном селекция каби замонавий усуллар билан яратишда қўлланиши шўрланиш стрессига чидамли бўлган ғўза навларини қисқа муддатларда яратиш имконини беради.

Мазкур тадқиқотнинг мақсади “*Gene pyramiding*” усулидан фойдаланиб, ғўзанинг қимматли хўжалик белгиларидан шўрланишга чидамли ва тола сифати билан ассоциацияланган QTL локусларини мавжуд ғўза навларига пирамидалаш орқали жамлаш ва улар асосида бир нечта қимматли хўжалик белгилари яхшиланган янги навлар яратишга қаратилган.

**Тадқиқот материаллари ва усуллар.** Мазкур тадқиқотда МАС ва генларни пирамидалаш усули билан яратилган BC<sub>3</sub>F<sub>4</sub> [(F<sub>1</sub>Андижон-35 × L-141) × (F<sub>1</sub>Андижон-35 × Saenr-Pena-85) × Андижон-35] комбинациясининг 35 та оила намуналари, реципиент Андижон-35 нави ва донор линиялар сифатида L-141 ҳамда Saenr-Pena-85 ғўза линияларидан фойдаланилди.

Тадқиқот намуналаридан геном ДНК ажратишда СТАВ усулидан фойдаланилди. Ҳар бир намунадан ажратиб олинган геном ДНКлар концентрациялари NanoDrop 2000 спектрофотометр ускунасида аниқлангандан сўнг, ишчи концентрацияга (25 нг./мкл) суюлтирилди ва тадқиқотлар олиб борилгунга қадар ДНК намуналари -20°C ҳароратли музлатгичда сақлаб турилди. Тола сифати ва шўрланишга чидамли локусларни селекция қилишда BNL1604, BNL3545, NAU905, BNL2449 ва CIR246 ДНК маркерларидан фойдаланилди. Полимераза Занжир Реакцияси (ПЗР) оптималлаштирилган hot-start усулда амалга оширилди.

ПЗР маҳсулотлари 3,5 % агароза гели ёрдамида электрофорез қилинди. Геллар этидиум бромид бўёғи ёрдамида бўйлиб, Alpha Imager (Alpha Innotech, АҚШ) гел-хужжатлаштирувчи қурилмада суратга олинган. Маълумотларни генотипик таҳлил этишда барча маркерлар бўйича реципиент Андижон-35 нави “а”, донор линиялар ўзининг маркерига мувофиқ тарзда “b” ва ота-она аллелларини тутган бэккросс ўсимлик намуналари эса “h” ҳарфларда белгилаб, *Microsoft Excel* дастурига киритилади.

**Натижалар ва унинг муҳокамаси.** “*Gene pyramiding*” технологияси асосида олинган BC<sub>3</sub>F<sub>4</sub> [(F<sub>1</sub>Андижон-35 × L-141) × (F<sub>1</sub>Андижон-35 × Saenr-Pena-85) × Андижон-35] комбинациясининг 35 та оила намуналари, ота-она намуналари ва назорат навларда шўрланиш стрессига чидамли оилаларни танлаб олиш мақсадида лаборатория шароитида оптимал ва 200 mM NaCl тузли эритмаси билан суғорилган муҳитда тажриба ўтказилади. Бунда, ўсимликларнинг шўрхокликка чидамлилигини баҳолашда муҳим бўлган морфологик (ўсимлик бўйи, новда ва илдиз узунлиги) белгилар ўрганилади. Натижада ушбу

белгилар бўйича ота-она намуналарига нисбатан юқори кўрсаткичларга эга бўлган 13 та оила вакиллари шўрланишга чидамли оилалар сифатида танлаб олинди. Шу билан бирга, юқорида номлари келтирилган ДНК маркерлари ПЗР таҳлили ўтказилиб, тола сифати ва шўрланишга чидамли локуслари бир генотип мавжуд бўлган бир нечта оилалар ва уларнинг юзлаб индивид ўсимликлари аниқланди.

Хулоса қилиб айтганда, қимматли хўжалик белгиларга алоқадор бўлган ДНК маркерлари тола сифати юқори ва шўрланишга чидамли оилаларни танлаб олишда самарали омил бўлиб хизмат қилди.



## **ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПОДДЕРЖАНИЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КОЛЛЕКЦИИ КАРТОФЕЛЯ**

**Холмуратов Э.Г., Насырова Г.Б., Сабинова М.Ш.**

*Институт Биоорганической химии АН РУз, Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125,  
ул. Мирзо Улугбека 83, Институт биоорганической химии АН РУз, biorast50@mail.ru*

В мировой сельскохозяйственной практике, среди растений, обеспечивающих продовольственную безопасность (после зерновых и зернобобовых), картофель является единственной однолетней культурой, размножаемой вегетативно – клубнями. Отрицательная особенность клубней заключается в том, что во время образования и созревания они аккумулируют вирусные инфекции, которые передаются всем последующим поколениям. Указанные особенности обуславливают то, что именно по отношению к картофелю в первую очередь стали создаваться генбанки в виде биотехнологических коллекций, в которых поддерживается безвирусный растительный материал [1,2]. На данный момент только методы биотехнологии растений позволяют достаточно быстро получать безвирусный исходный материал, предназначенный или для производственных задач – как основной материал для обеспечения задач первичного семеноводства, или как материал, предназначенный для решения научных задач прикладного или фундаментального характера. Условия *in vitro* являются полностью контролируемыми, что исключает возможность повторного заражения при размножении. Целесообразность создания биотехнологических коллекций картофеля обуславливается также тем, что в отличие от семян зерновых, зернобобовых или любых других культур, которые могут храниться в специальных условиях на протяжении ряда лет, клубни картофеля могут храниться не более одного года, после чего они должны быть высажены в грунт. Поддержание большого числа генотипов картофеля требует наличия определенных земельных площадей для ежегодного воспроизведения собранных генотипов картофеля. В этом случае существенным моментом является необходимость создания условий, максимально предотвращающих заражение посадок вирусными инфекциями, что требует дополнительных затрат.

Специально разработанные условия, обеспечивающие генетическую стабильность, могут позволить содержать любой генотип картофеля на протяжении длительного времени в виде безвирусных растений *in vitro* на протяжении длительного времени без задействования больших площадей.

Однако, при поддержании коллекционного материала в виде растений создает определенные трудности, заключающиеся в том, что растение может культивироваться максимум 35-40 дней, после чего оно должно быть поделено на экспланты, которые должны быть высажены на свежие среды для продолжения культивирования. В связи с этим основная проблема при поддержании биотехнологических коллекций, насчитывающих хотя бы свыше 100 генотипов, заключается в определении условий, позволяющих поддерживать материал в жизнеспособном состоянии при минимализации затрат на его обновление – то есть его перепассирование. В настоящее время биотехнологическая коллекция картофеля ИБОХ АН РУз насчитывает свыше 200 генотипов, включая современные коммерческие сорта, старые традиционно культивируемые в Узбекистане сорта, а также генетический материал, переданный Международным Центром картофеля (CIP, Лима, Перу) для апробации в условиях Узбекистана. Поддержание такого количества генотипов в жизнеспособном состоянии требует не только постоянного контроля, но,

прежде всего непосредственного задействования квалифицированных специалистов для своевременного перепасирования материала. Исходя из этого очевидна необходимость разработки условий поддержания живого материала в коллекции, позволяющих продлить период культивирования до очередного перепасирования. В этом отношении наиболее оптимальной формой поддержания коллекционного материала могут быть микроклубни [2], так как для их формирования и созревания требуется от 2 до 4 месяцев, более того до прорастания они проходят период покоя, длящийся не менее 2 месяцев.

В связи с этим определялось влияние гормонального и углеводного состава сред для культивирования и фотопериода на инициацию процесса клубнеобразования из прикорневого узла с корневой системой, оставленного для продолжения культивирования и образования микроклубня без пересадки.

Было показано, что при продолжении культивирования прикорневого узла с корневой системой без пересадки на разработанных средах [3] с увеличенным содержанием - 80 г/л сахарозы, изменение фотопериода с 16/8 на 8/16 (день/ночь соответственно) инициирует процесс клубнеобразования. Причем, что немаловажно, данный способ позволяет получать микроклубни любого генотипа, будь то сорт, линия или клон.

Микроклубни любого генотипа, полученные в результате продолжения культивирования прикорневого узла с корневой системой могут после формирования находиться в условиях *in vitro* до восьми месяцев десяти месяцев в зависимости от генотипа, с учетом продолжительности периода покоя, только после чего начинают прорастать. Микроклубни, прошедшие период покоя в стерильных условиях, могут быть пересажены на свежие среды для прорастания, образования растений и опять получения микроклубней. Таким образом, поддержание коллекции в виде микроклубней, позволяет увеличить срок культивирования до последующего пассирования от восьми до 10 месяцев, что значительно упрощает содержание большого числа генотипов в стерильном и жизнеспособном виде в условиях *in vitro*. Также немаловажен тот факт, что полученные микроклубни могут быть репродуцированы в условиях как защищенного, так и открытого грунта.

#### Литература

- [1] Ханс Росс. Селекция картофеля. Проблемы и перспективы /. – М.: Агропромиз-дат, //1989. – 182 с.
- [2] Contreras, A., J. Banse, J. Fuentealba, C. Aruta, N. Manquian & F. Asenjo, 1980. Chilean potato germplasm (*Solanum sp.*), Final Rep., Instituto de Produccion Vegetal, Univers. Austral de Chile, Valdivia pp. 33.
- [3] Tovar P. et al. Induction and Use of In vitro Potato tubers. /CJP Curcular. International Potato Center. - Vol.13, //N 4, 1985.
- [4] Kholmuratov E.G., Salikhov Sh.I. The cytokinins and their significance in micropropagation of potato. (2017). Uzbek Biological Journal. 5:32-37.

## ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СТРАТЕГИИ МЕТАБОЛОМНОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Рахманов Б.К., Убайдуллаева Х.А., Усманов Д.Э., Мирзахмедов М.Х.,  
Имамходжаева А.С., Буриев З.Т.

111215, Республика Узбекистан, Ташкентская обл., Кибрайский р-н, ул.  
Университетская, 2А, Центр геномики и биоинформатики АН РУз,  
[bakhtiyor.rakhmanov@gmail.com](mailto:bakhtiyor.rakhmanov@gmail.com)

Благодаря способности растений синтезировать вторичные метаболиты, обладающих лечебными свойствами, растения уже давно стали источником сырья для фармацевтической промышленности. Однако природные источники ограничены и поднимается задача поиска и создания искусственных синтетиков фармацевтического сырья на базе растительных объектов. То есть исследователями проводятся изыскания в области метаболомной инженерии: когда традиционно возделываемые растения могут синтезировать целевые биологически активные вещества. В такого рода научно-исследовательских работах придерживаются стратегии, основной целью которой является перенос генов метаболического пути (генов, обеспечивающих ряд реакций биосинтеза) и создание условий для их экспрессии в клетках реципиентного растения. С этой целью уже эффективно использованы табак и хризантема.

В исследовательских работах, направленных на создание биотехнологических растений (кроме видов рода *Artemisia*), способных синтезировать артемизинин, либо его предшественники, основные этапы были:

- создание экспрессионных векторов, несущих различные потенциальные гены предшественников артемизинина;
- трансформация растительных клеток этими генно-инженерными конструкциями;
- регенерация растительного материала, несущих векторы или генетические модули, через соматический эмбриогенез.

Одним из популярных и перспективных методов биотехнологов является *Agrobacterium*-опосредованная трансформация растительных клеток, проводимая при непосредственном использовании *Agrobacterium tumefaciens*.

В Центре геномики и биоинформатики АН РУз проводятся исследовательские работы, направленные на конструирование растительного генома, способного создать условия для синтеза артемизинина или его предшественников. С этой целью выполнен дизайн и получены векторные ген-конструкции, предназначенные для трансформации растительных клеток. Проведено клонирование векторов в клетках *E. coli* (штамм DH5-Alpha). Выполнена идентификация генов в конструкциях (поставлены реакции рестрикции и электрофоретический анализ продуктов, а также ПЦР).

Работы находятся на этапе клонирования ген-модулей в бактерии *A. tumefaciens* (штамм LB4404) и использования их в процессе трансформации стерильных гипокотилей хлопчатника линии С-312. Эксперименты по трансформации проводили согласно модифицированному методу *Sunilkumar* (2001). В работе использованы ряд питательных сред, необходимых для разных этапов: среда Р1 - Р7, состоящая из соли MS, витамина В1, мио-инозитола, хлорида магния, глюкозы, фитогеля, и фитогормонов.

Растительный трансформированный материал размещен в специальные условия для получения каллусов, соматического эмбриогенеза и регенерации растений.

## HALOXYLON APHYLLUM ЎСИМЛИГИНИНГ DREB2A ТРАНСКРИПЦИЯ ОМИЛИ

Ризаев Д.М., Зиявитдинов Ж.Ф., Адиллов Б.Ш., Курганов С.К., Шеримбетов С.Г.

Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси О. С. Содиқов номидаги Биоорганик кимё  
институтини, 100125, Тошкент шаҳар, Мирзо Улуғбек, 83 уй.

E-mail: [doston.rizayev.91@mail.ru](mailto:doston.rizayev.91@mail.ru)

Қурғоқчилик – ўсимлик турларининг омон қолиши, иккиламчи метаболизми ва маҳсулдорлигини чекловчи асосий экологик омиллардан биридир. Қурғоқчилик стресси шароитида ўсимликларда бир қатор ўзгаришлар содир бўлади, бу эса газ алмашинуви ва фотосинтезнинг пасайишига, шунингдек, фермент фаоллиги ва энергия камлиги туфайли хужайра бўлиниши ва кўпайишининг пасайишига олиб келади. Ушбу шароитларга мослашиш учун ўсимликлар ўсишни чеклаш, кислороднинг актив формаларини (ROS) сўндириш ва транскрипция омилларини фаоллаштириш каъби қатор морфологик, физиологик, биокимёвий ва молекуляр механизмлардан фойдаланади.

Стресс таъсирида синтезланувчи оксилларнинг асосий функционал ва тартибга солувчи тоифалари мавжуд бўлиб улар ўсимликларнинг стрессга мослашишида муҳим рол ўйнайди. Тартибга солувчи оксиллар функционал оксил синтезига жавоб берувчи генларни экспрессияланишида иштирок этади. Ушбу оксилларга ҳар хил турдаги протеин киназалари ва транскрипция омиллари киради. Абсиз кислотаси томонидан сигнал узатилиши ўсимликларнинг стресс таъсирларига жавоб беришида асосий рол ўйнайди. Қурғоқчилик шароитида абсиз кислотасининг (ABA) миқдори ошиши PYR/PYL рецептори билан боғланишига олиб келади, бу PYR/PYL оксилининг конформациясини ўзгартиради ва PYR/PYL нинг салбий регулятор протеин фосфатаза 2С (PP2C) орқали ўзаро боғланишига имкон беради. PP2C фаоллигини ингибирлаши натижасида вақтинчалик комплекс (ABA-PYR / PYL-PP2C) ҳосил бўлади. PP2C нинг кам миқдордаги экспрессияси SNF1 билан боғлиқ киназаларнинг (SnRK) ингибирланишини секинлаштиради ва SnRK экспрессияси ўсимлик барглари оғизчаларининг ёпилишини ва қурғоқчилик стресси билан боғлиқ генларнинг фаоллашишини амалга оширади, натижада ўсимликларни қурғоқчилик муҳитига мослаштиради. Қурғоқчилик шароитида қурғоқчиликка сезгир генларнинг регуляцияси bZIP, AP2/ERF ва NAC каби турли хил транскрипция омиллари томонидан тартибга солинади. Ушбу транскрипцион омиллар ўсимликларни ҳимоя қилишда ABA боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган механизмлари орқали муҳим рол ўйнайди.

Стресс таъсирида сувсизланишга сезгир 29A (Responsive to Desiccation 29A – RD29A) гени абсиз кислотасидан мустақил йўл билан фаоллашади. Қурғоқчиликка нисбатан таъсирланувчи DRE элементи (Drought Responsive Element) – RD29A генининг экспрессияланишини бошқариш учун хизмат қилувчи муҳим промотор қисми бўлиб, ушбу DRE элементини фаоллашиши қурғоқчиликка сезгир элементга боғланувчи оксил 2A (Dehydration-responsive element binding protein 2a – DREB2A) транскрипцион омилли оқсиллари таъсири орқали амалга ошади. Ушбу DREB транскрипция омилли оқсиллари ўсимликларнинг ривожланиши, ҳимоя реакциялари ёки гормонал жавобларда иштирок этувчи ERF/AP2 (этиленга сезгир омил / APETALA2) ўзида консерватив доменини сақловчи транскрипция омилларининг катта оиласига киради.

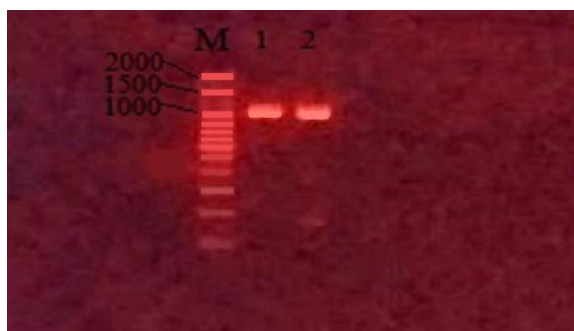
ERF/AP2 оиласи аъзоси транскрипция омилли DREB генининг DREB2A региони қатор тадқиқотчилар томонидан ўрганилган бўлиб, ушбу регион турли молекуляр массали оқсилларни кодлаши аниқланган. Масалан: *Tamarix hispida* (Tamaricaceae оиласи) ўсимлигида 28,74 кДа, *Chenopodiaceae* оиласига мансуб *Salicornia brachiata* ўсимлигида

39.37 кДа, *Atriplex hortensis* ўсимлигида 26.1 кДа, *Haloxylon ammodendron* ўсимлигида 40.2 кДа, *Beta vulgaris* ўсимлигида 39.17 кДа, *Chenopodium quinoa* ўсимлигида 34.06 кДа оғирликдаги оксиллар функционал равишда изоҳлаб берилган.

Илмий изланишлар мобайнида *Chenopodiaceae* оиласига мансуб чўл ўсимликлари устида DREB2A транскрипция омили бўйича Ўзбекистон ҳудудида илмий тадқиқот ишлари амалга оширилмагани аниқланди. Тадқиқот объекти сифатида Жанубий Оролқумда тарқалган *Chenopodiaceae* оиласига мансуб *Haloxylon aphyllum* (Minkw.) Pjin. (Қора саксауул) ўсимлиги танлаб олинди.

*Chenopodiaceae* оиласига мансуб ўсимликлардан DREB2A гени амплификациясини амалга ошириш учун NCBI (NCBI-www.ncbi.nlm.nih.gov) маълумотлар базаси ва CLUSTAL O(1.2.4) Multiple sequence alignment дастуридан фойдаланилиб тахминий 1000 жуфт нуклеотид кетма-кетлигини кўпайтириш учун махсус дегенератив праймерлар дизайни амалга оширилди: Pr-D\_F1 - TCGAAGAAAGGDTGTATGAAAGG ва Pr-D\_R1 AAACCTAYWGAGAATAAGCTT.

Праймерлар иштирокида ПЗР амалга ошириш натижасида қуйидган ПЗР маҳсулотли олинди. DREB2A гени учун олинган ПЗР маҳсулотларнинг электрофореграммаси расмда келтирилган.



Расм. DREB2A гени ПЗР маҳсулотининг электрофореграммаси.  
М - ДНК маркер; 1. *Halocnemum strobilaceum*, 2. *Haloxylon aphyllum*

Нуклеотидлар кетма-кетлигини аниқлаш учун олинган ПЗР маҳсулотлари асосида секвенс реакцияси амалга оширилди. Натижада 930 жуфт нуклеотид кетма-кетлиги аниқланиб, бу кетма-кетлик қуйида келтирилган DREB2A оксиллини кодлаши маълум бўлди.

> *Haloxylon aphyllum*

```
YRGVRQRTWGKWWAEIREPNRGRRLWLGTFTALEAALAYDEAARIMYGPSARLNLPNYPSSSI  
EDSKEASATTTTASYYTASTTSSDDHSEVCVKDELEEGSWGPPPLKWEDGEHESKPNVKNDSM  
VFKAGVLPDIDIKKEAKPEADDFEGGIDINDYLLNLTMDEMFDVRELLGAIDSGPVSPAGDYAMN  
LGFDTFRSQVENNRIELERPEDLSQHQNASLYQSQNQEDQSHNGANNDFFDLKPGRQEDSAIA  
VDDHGFLGLEEFGM*QVNANVNIF*L*CGYYSRQC*ICSGLVFI*IMLTIVECV
```

*Haloxylon aphyllum* ўсимлигида DREB2A оксили аминокислота қатори National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) сайтидаги BLAST маълумотлар базасида мавжуд бўлган *Chenopodiaceae* оиласи ўсимликлари оксиллари билан таққосланildi. Натижада аниқланган аминокислота кетма-кетлиги *Haloxylon ammodendron* (ID: AKU47817.1), *Salicornia brachiata* (ID: ADE35085.1), *Halocnemum strobilaceum* (ID: XM:WKW63465.1), *Chenopodium quinoa* (ID: XP\_021769255.1), *Beta vulgaris* (ID: XP\_010692920.1) ўсимликларининг DREB2A оксили билан мос равишда 98, 70, 65, 61 ва 65 % га мослиги кўрсатилиб ва *Haloxylon aphyllum* ўсимлигидан олинган ДНК фрагменти DREB2A оксили синтезида мРНК вазифасини бажарувчи нуклеотидлар кетма-кетлиги эканлиги тасдиқланди.

Олинган натижалар National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) баъзасидан рўйхатдан ўтказилди (GenBank ID: OR371504). Олинган натижалар асосида HaDREB2A генини тўлиқ кўпайтириш ва стресс шароитларда экспрессия даражасини аниқлаш учун қўлланилади.



**G'O'ZA (*GOSSYPIMUM HIRSUTUM* L.)DA HY5 (*ELONGATED HYPOCOTYL 5*) GENI ESPRESSIYASINI PASAYTIRISH ORQALI HOSILDOR VA ERTAPISHAR YANGI LINIYALAR Olish**

**Mamajonov B.O., Ayubov M.S., Yusupov A.N., Obidov N.Sh., Bashirxonov Z.X., Murodov A.A., Kamalova L.X.**

*O'zR FA Genomika va bioinformatika markazi*  
*Tel: 94 384-10-15 e-mail: [mamajonovbexzod@.com](mailto:mamajonovbexzod@.com)*

Quyosh nuri tarkibida o'simliklarning rivojlanishi uchun muhim, turli to'lqin uzunligiga ega bo'lgan spektrlar mavjud bo'lib, ularni o'simlik fotoretseptorlari yoki fotosensorlari orqali qabul qiladi. Bu fotoretseptorlarga fitoxrom genlar oilasi (PHYA, PHYB, PHYC, PHYE), fototropinlar (PHOT1 va PHOT2) va kriptoxrom (CRY1 va CRY2) genlar oilasi kiradi. Yuqoridagilardan tashqari, o'simliklarda yorug'lik bilan bog'liq jarayonlarni boshqarishda muhim ahamiyatga ega FHY3 bo'lgan (FAR-RED – uzoq-qizil uzaytiruvchi hypocotyl3) va HY5 (Elongated hypocotyl5) kabi transkripsiya omillari mavjud. Transkripsiya omili bo'lgan HY5 geni quyoshning uzoq-qizil nurlariga javob berib, ko'k nurlar bilan birgalikda o'simlikda antatsionin to'planishida muhim ro'l o'ynaydi. HY5 genlari qizil nur va qorong'ulik sharoitida pigment to'plash funksiyasini bajarmaydi. Bundan tashqari, HY5 transkripsiya omili sifatida o'simlikning rivojlanish fotomorfogenezida ham muhim rol o'ynaydi. HY5 yorug'likka sezgir genlarning ekspressiyasini tartibga solish orqali fotomorfogenezni rag'batlantirish uchun bir nechta fotoretseptor oilalarining quyi oqimida harakat qiladi. Fotomorfogenez bu - yorug'lik vositasida transkriptom va giston modifikatsiyasi o'zgarishlarini o'z ichiga olgan, o'simliklar rivojlanish bosqichlari uchun muhim jarayondir. Biroq, shu kungacha HY5 vositachiligidagi transkripsiyani tartibga solishning molekulyar mexanizmi noaniq bo'lib qolmoqda.

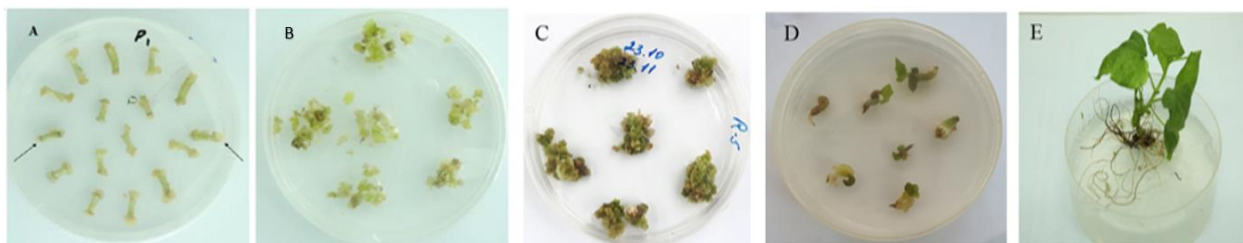
O'simliklardagi HY5 genlarining faollashishi kunning dastlabki vaqtida quyosh nurining qizil nurlarga boy bo'lgan to'lqinlarni qabul qiladi va yorug'lik tarkibidagi uzoq-qizil nurlar ta'sirida HY5 genlarining ekspressiyasi ortadi. Bu esa o'simlikdagi boshqa genlarning oqsil sintezlash jarayonini bloklaydi (susaytiradi). Natijada, g'o'zaning fiziologik vazifalarida o'zgarishlar sodir bo'ladi va o'simlikdagi qimmatli morfologik belgilarning rivojlanishdan orqada qolishiga sabab bo'ladi. HY5 genlarining faollashuvi natijasida o'simlik genomidagi fitoxrom genlari oilasiga kuchli ta'sir ko'rsatadi. Chunki fitoxrom genlari o'simlikning yorug'lik bilan bog'lik bo'lgan ko'plab belgilarini boshqaruvchi genlar ketma-ketligidan iborat.

HY5 genining biologik vazifasini o'rganish uchun o'simliklarda gen ekspressiyasini pasaytiruvchi mexanizmlardan biri hisoblangan RNK interferensiya usuli qo'llaniladi. Bu usul g'o'zadagi genlar faoliyatini susaytiruvchi jarayon bo'lib, bu hujayrada tabiiy ravishda amalga oshadi. RNK interferensiyasini hosil qilish uchun hujayralar kichik interferensiyalanuvchi RNK (siRNK)ni kodlovchi sintetik RNKi dupleksli vektor konstruktsiya dizayn qilingan. Ushbu RNKi duplekslar hujayrada siRNKlar hosil qilib, aynan kerakli genni nishonga oladi. Natijada, genomdagi nishonlangan HY5 genlarning faoliyati pasayib, HY5 nazorati ostidagi boshqa genlarning ekspressiyasi ortadi. Tadqiqot natijasida fitoxrom genlarining faolligi ortishi va o'simlikda ildiz va gipokotel elongatsiyasi, erta gullash, erta pisharlik va hosildorlik kabi belgilari yaxshilanishi taxmin qilingan. Olingan hy5\_rnai liniyalarida nazorat liniyalariga qaraganda, ishonchli morfo-biologik o'zgarishlar yuzaga kelishi taxmin qilingan. Ushbu tadqiqotni amalga oshirish uchun g'o'zadaning HY5 genlari nukleotid ketma-ketligi aniqlandi, uni susaytiruvchi genetik konstruktsiya loyihalashtirildi va u o'simlik to'qimasiga transformasiya qilindi.

HY5 genining nukleotid ketma-ketligi O'zRFA Genomika va bioinformatika markazi olimlari tomonidan o'rganildi. Buning uchun g'o'zaning yosh barglaridan namunalar yig'ib olindi va STAB metodi yordamida genom DNK ajratildi. Maxsus praymerlar yordamida Polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR) ishlari amalga oshirildi. Olingan PZR mahsuloti TOPO TA klonlovchi vektori hujayrasiga klonlandi. PZR mahsulotlarini ko'paytirish maqsadida, *E. Coli* bakteriyasining TOP10 kompetent hujayralari ishlatildi (Invitrogen, AQSh). Klonlash va transformatsiya jarayoni ishlab chiqaruvchi yo'riqnomasiga mos ravishda amalga oshirildi. *E. Coli* bakteriyasining klonlari, kanamitsin qo'shilgan LB ozuqa muhitida bir sutka davomida o'stirildi. Ampilifikatsiya yo'li bilan *E. Coli* TOPO TA rekombinant plazmida klonlari saralandi. Rekombinantsiyalangan plazmidalar «Miniprep» usuli orqali ajratildi (Invitrogen», AQSh). BigDay terminatori yordamida Seq Studio sekvenatorida sekvens reaksiyalari amalga oshirildi.

Yuqorida ta'kidlaganimizdek, tuzilgan genetik vektor konstruksiya *Agrobacterium tumefaciens* LBA 4404 shtampi (HY5 geni fragmentiga ega pART27 plazmidasini o'z ichiga olgan) tarkibida rifampitsin va spektonomitsin antibiotiklari mavjud YEP ozuqasida 26°C haroratda minutiga 200 marta aylanuvchi sheykerli(chayqatgichli) termostatda o'stirildi. Shundan so'ng agrobakteriya suspenziyasini olish uchun agrobakteriyaga atsetoseringonli PIM ozuqasi qo'shildi. Bir haftalik g'o'za nihollaridan 5-7 mmli 100 ta gipokotellari kesib olindi. Ulardan 75 tasi HY5 konstruksiyasini transformatsiyasi uchun, 25 tasi nazorat uchun ishlatilindi.

Ikki tomoni kesilgan gipokotellarni ikki chetiga konstruksiya suyuqligi tomizildi va P1 muhitiga ekildi va 5 mkl bakterial suspenziya bilan qorong'u sharoitda 22°C haroratda 3 kun mobaynida o'stirildi. Uch kundan so'ng zararlangan gipokotellarni P1 seleksion muhitiga o'tkazildi va unga kanamitsin va tsefabol antibiotiklari qo'shib, yuqorida keltirilgan sharoitdan faqatgina yorug'lik kuchi 1000 lyuksgacha pasaytirilganligi bilan farqlanuvchi sharoitda o'stirildi. Uch haftalik seleksiyalashgan 3 mmlik kalluslarni P7 muhitiga o'tkazildi. Lekin, hajmi 3 mm dan kam bo'lgan kalluslarni R1 muhitida yana 3 haftaga qoldirildi. 16 haftadan so'ng somatik embriogeneza rivojlanishi uchun kalluslarni modifikatsiyalashtirilgan va tarkibida MS tuzi, Gamburj vitamini, 100 mg/l mioinnozitol, 0.75 mg/l magniy xlorid, ikki karra kontsentratsiyalangan kaliy nitrat, 3% maltoza, 0.2% fitogeli tutgan R5 muhitiga o'tkazildi. Bunday muhitda embrioidlar 12-16 hafta davomida ajralib rivojlanadi. Olingan embrioidlarni (6-7 mm hajmli) modifikatsiyalangan S1 muhitiga o'tkazildi va qorong'u muhitda 10 kun mobaynida saqlandi. Bu bosqichda embrionlar degidratatsiyasi, hamda ildiz initsiatsiyasi boshlanadi. Barg va ildizlari paydo bo'lishi uchun embrionlarni ER-2 muhitiga o'tqazildi va shu muhitda 10 kun davomida sakllandi. Yorug'lik kuchi esa 1000 lyuksga tenglashtirildi. Birlamchi barg va ildizlar paydo bo'lganidan keyin ular SH-3 muhitiga o'tkazildi va 10 kun davomida saqlandi. Bu ozuqa muhitida ko'chatlarda 4-5 ta barglar va qo'shimcha ildizlar shakllandi. 10 kundan so'ng o'simliklar tuprokli muhitga o'tkazildi va boshqariladigan issiqlik sharoitda o'stirildi



1-Rasm. Somatik embriogeneza jarayoni bosqichlari. A-P1 gipokoteldan kalluslar shakillanishi. B-P7 3 mmli kallus bo'lakchalari. C- R5 ajralish jarayoni shakillanadigan bosqich. D- ER-2 Barg va ildizlari (kurtaklanish)paydo bo'lishi. E- SH-3 shakillangan birlamchi o'simlik.

Tadqiqotlar natijasida RNK interfrensiya texnologiyasi va somatik embrogenez usuli orqali yangi T<sub>0</sub> liniyalar olinib, hozirda yangi liniyalarda RNKi hy5 konstruksiyasi mavjud ekanligini tekshirish ishlari va transgen va nazorat liniyalarida morfologik belgilarda qanday farqlanish borligi ustida ishlar davom ettirilmoqda. Kelajakda transgen liniyalarning T<sub>1</sub> va T<sub>2</sub> avlodlari olinib, o'simliklar dala maydonlarda sinaladi va morfologik belgilar ustida statistik tahlil ishlari davom ettiriladi.

## ДАНАКСИЗ УЗУМ НАВЛАРИНИНГ ЭМБРИОНАЛ РИВОЖЛАНИШИДА ФИТОГОРМОНЛАР МИҚДОРИ

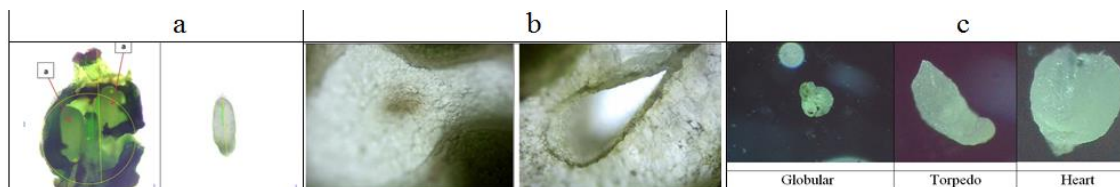
Абдуллаев С.А., Убайдуллаева Х.А., Болкиев А.А., Бабаджанова Ф.И.,  
Абдуллаев А.Н., Буриев З.Т.

Геномика ва биоинформатика маркази, 111215, Тошкент вилояти, Кибрай тумани,  
Университет кўчаси, 2-уй. E-mail: [sadullaabdullaevich@mail.ru](mailto:sadullaabdullaevich@mail.ru)

Узумчилик ўзининг сердаромадлиги билан қшлоқ хўжалиги тармоғида етакчи ўринда туради (1). Ҳозирги кунда дунё бозорида узум меваларига бўлган талаб юқори бўлсада, аммо унинг маркетинг тизимида бир қанча талаблар мавжуд (2). Шулардан бири узум мевасининг данаксиз бўлишидир (3,4).

Данаксиз узум навларининг данаксизлик сабаби, уларнинг ўз эмбрионларининг аборт қилиш хусусияти ҳисобланади (5). Шу сабабли ушбу навлар селекциясига “embryo rescue” услуги тадбиқ қилинган бўлиб, ушбу услуб эмбрионлар деградация муддатларини тўғри аниқлаб, турли фитогормонлар концентрацияси билан бойитилган сунъий озукларда эмбрионларни сақлаб қолишга қаратилган (6,7). Ушбу тадқиқотда маҳаллий узум навларининг эмбрионал ривожланишида фитогормонлар миқдорлари келтирилган.

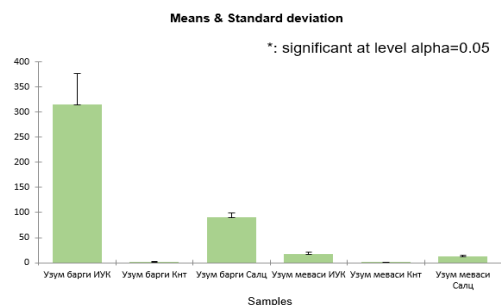
Тадқиқотда узумнинг данаксиз навлар (Кишмиш Суғдиёна/Розовий) навларининг гуллаш олди ва гуллашдан сўнг меваларининг ривожланиши кузатилди (1-расм). Стеноспермакарпик данаксиз узум навлари гуллашдан сўнг гул тўпламларидаги эмбрион қопчаларининг ўлчами 0.2 мм га катталашгани, эркак гаметофит уруғ найчаси орқали ўсиб, уруғчи гаметофитга етиб чанглангач тухум хужайралар сони кўпайиши кузатилди.



1-расм. Маҳаллий узум навларининг DAP кун интервалларидаги эмбрионлар  
ривожланиши

*a-гуллаш олди 0- DAP, b-гуллашдан сўнг 70 DAP, c- эмбрион 50-60/70-80 DAP кун  
интервалларида эмбриони турли шакллари*

Тухум хужайрада эмбрионлар 30 DAP (day after pollination) кун интервалларигча шаклланмади. Турли DAP кун интервалларида эмбрионлар турли шаклларга кириши кузатилди. Унга кўра тўлиқ ҳаётчанлик қобилятига эга эмбрионлар 60/70/80 DAP кун интервалларида кўп бўлиши кузатилди. Бу даврда эса узум меваларининг вазни ва уларнинг таркибидаги қанд миқдори ҳар бир DAP кун интерваллари орасида ортиб борди. Данаксиз узум навларидаги қанд миқдори 50 DAP кун интервалларида бутун вегетация даври давомида тўплайдиган қанд миқдорини қарийб 37% ( $7.5\% \text{ SD} \pm 0.27$ ) тўплаши кузатилди. Кейинги ўн кунликда (60 DAP) эса қанд миқдори 16% ( $53.11\% \text{ SD} \pm 0.27$ ) ошиши, узум мевалари ранглашидан олдин аниқланди. Узум мевалари 70 DAP интервал кунда қанд миқдори кескин кўтарилиши кузатилиб ўртача 16% ( $\text{SD} \pm 0.27$ )ни ташкил этди. Шунингдек узум мевалари ривожланиш даврида фитогормонлар тўпланиши ҳам кузатилди. Узум меваларининг рудиментлар ривожланиш даврида фитогормонларнинг миқдори ўрганилди.



Variable	Mean	Std. deviation
Узум барги ИУК	314.013	63.055
Узум барги Кнт	1.583	0.454
Узум барги Салц	89.237	9.255
Узум меваси ИУК	15.943	5.361
Узум меваси Кнт	0.340	0.552
Узум меваси Салц	12.419	2.963

*2-расм. Узум меваларининг ривожланиш даврида фитогормонларнинг миқдори ИУК (Индолил сирка кислота) Кнт (Кинетин), Салицил кислота, миқдорлар ўлчами-01мг/100г*

Ўрганилган узум навларида ИУК миқдори (314.01мг/100г, SD±63.05) баргларда кўп тўпланиши аниқланди (2-расм) . Барг ва мева таркибидаги кинетин миқдори фитогормонлар гуруҳида энг кам кўрсаткични кўрсатиб, улар орасида катта фарқ борлиги кузатилди. Барглардаги кинетин миқдори 1.583мг/100г (SD±0.454) ташкил этса, мева таркибидаги миқдори эса 0.340мг/100г (SD±0.552) бўлиши кузатилди. Баргдаги салицил кислота 89.237мг/100г (SD±9.255), меваларда эса бу миқдор 2.419мг/100г (SD±2.963) миқдорни. Ўз навбатида ИУК фитогормони узум баргида (314.013мг/100г) кўп бўлагани каби узум меваларида (15.943мг/100г, SD±5.361) кўп тўпланмасилиги аниқланди.

#### Адабиётлар

- [1] Bouquet, A. and Danglot, Y., 1996, Inheritance of seedlessness in grapevine (*Vitis vinifera* L.) *Vitis*, 35:35-42.
- [2] Burger, P., Gerber, C.A., Gerber, A., Ellis, P.J.L., Hajdu, E. and BORBAR, E., 2003, Breeding seedless grapes in South Africa by means of embryos rescue. *Acta. Hort.*, 603: 565-569
- [3] Bouquet, A. and Danglot, y., 1996, Inheritance of seedlessness in grapevine (*Vitis vinifera* L.) *Vitis*, 35:35-42.
- [4] Brinduse, E., Ionescu, M. and Tomescu, M., 2005, *Vinifera* genotype breeding for resistance to downy mildew by inter-specific hybridization using irradiated pollen. *Roman. Agril. Res.*, 22: 33-39.
- [5] Bharathy, P.V., Karibasappa, G.S., Biradar, A.B., Kulkarni, D.D., Solanki, A.U., Patil, S.G. and Agarwal, D.C., 2003, Influence of prebloom sprays of benzyl adenine on in vitro recovery of hybrid embryos from crosses of 'Thompson seedless' and 8 seeded varieties of grapes (*Vitis* spp.). *Vitis*, 42(4): 199-202.
- [6] Di Genova, A., Almeida, A. M., Muñoz-Espinoza, C., Vizoso, P., Travisany, D., Moraga, C., et al. (2014). Whole genome comparison between table and wine grapes reveals a comprehensive catalog of structural variants. *BMC Plant Biol.* 14:7. doi: 10.1186/1471-2229-14-7
- [7] Armijo, G., Espinoza, C., Loyola, R., Restovic, F., Santibáñez, C., Schlechter, R., et al. (2016a). "Grapevine biotechnology: molecular approaches underlying abiotic and biotic stress responses," in *Grape and Wine Biotechnology*, eds A. Morata and I. Loira (Rijeka: InTech).



**GOSSYPIMUM HIRSUTUM L. TURIGA MANSUB G'O'ZA  
GENOTIPLARINING SUV TANQISLIGI MUHITIGA MOSLANISHINING  
BIOKIMYOVIY TAHLILI**

**Muxammadaliyev R.I., Makamov A.X., Xusenov N.N., Norbekov J.Q., Normamatov I.S.,  
Boyqobilov U.A., Omonqulov U.M.**

*O'zR FA Genomika va bioinformatika markazi. Toshkent viloyati, Qibray tumani,  
Universitet ko'chasi, 2-uy [mravshanbe95@gmail.com](mailto:mravshanbe95@gmail.com)*

So'ngi yillarda butun dunyoda havo haroratining ko'tarilishi va ko'plab yer maydonlarni o'zlashtirilish natijasida suv tanqisligi yuzaga kelmoqda. Jahon miqyosida qurg'oqchilik stressi qishloq xo'jaligi ekinlari hosilining 50% gacha kamayishiga sabab bo'lgan [Lamaoui, M. va boshqalar]. O'zbekiston hududida ham Amudaryo va Sirdaryo kabi yirik daryolarning suv hajmining kamayishi oqibatida sug'orma dehqonchilik uchun suv tanqisligi muammosi yuzaga kelgan. Bu esa qishloq xo'jalik ekinlarining hosili kamayishiga olib kelmoqda. Shuningdek, suv tanqisligi muhitida paxta ekinini yetishtirish hosildorlikning miqdoriga katta ta'sir ko'rsatadi. Ma'lumki, paxta tolasi jahonda asosiy tabiiy tola manbai bo'lib, dunyo aholisining tolaga bo'lgan umumiy ehtiyojning 35 foizini tashkil etadi. Qurg'oqchilik stressi ekinlarning hosildorligini cheklovchi va yakuniy hosilni sezilarli darajada kamaytiradigan asosiy omil hisoblanadi [Abdelraheem A. va boshqalar]. G'o'za o'simligi qurg'oqchilik stressini yengish uchun turli biokimyoviy mexanizmlarni ishlab chiqadi. Xususan prolin, peroksidaza superoksiddismutaza, katalaza, malondialdegid kabilarni miqdoriy o'zgarishlari suv tanqisligi sharoitini yengillashtirishga yordam berib, o'simlikni omon qolishi va nasl berishiga imkon beradi.

Ushbu tadqiqotda optimal va sun'iy hosil qilingan suv tanqisligi muhitida g'o'zaning 20 xil genotiplaridan foydalanib, o'simliklarni 100, 75 va 50 ml hajmdagi suv bilan sug'orish orqali suv tanqisligiga chidamli g'o'za namunalari aniqlash ishi amalga oshirildi. Tadqiqotda namunalari uch takrorda ekildi. G'o'za namunalari uchinchi chin barg hosil bo'lgunicha barchasi normal sharoitda sug'orildi. So'ngra suv tanqisligi fonidagi o'simliklar 75 va 50 ml hamda nazorat foni esa 100 ml hajmdagi suv bilan sug'orish amalga oshirildi. O'simliklarda stress kuzatilgandan keyin biokimyoviy tahlil uchun barg namunalari olinib, superoksiddismutaza, katalaza, peroksidaza, malondialdegid hamda prolina tekshirildi.

Tadqiqot namunalari superoksiddismutaza miqdori tahlil qilinganda, nazorat fonidagi o'simliklarda yuqori ko'rsatkichlarni C-417 (2.23), SAD-35-11 (2.22), 0-30 (1.59) genotiplar, past qiymatlarni KK-1796 (0.85), L-45 (0.92), Zangi-Ota va KK-1795 (0.96) genotiplari namoyon qildi. 75 ml hajmda sug'orilgan sharoitda Catamarca-811 (1.42), C-417 (1.38), Zangi-Ota va KK-1796 (1.3) yuqori qiymatli genotiplar, Saenr pena 85, L-141 (1.06), C-9008 (1.07) genotiplar esa past qiymatlarda ekanligi aniqlandi. 50 ml hajmda sug'orilgan fonda eng yuqori qiymatlarni SAD-35-11 (1.4), C-417 (1.32), L-45 va KK-1086 (1.29) kabi genotiplar tashkil etgan bo'lsa, L-N1, L-141 (0.96) va C-9008 (0.98) genotiplar esa eng past ko'rsatkichni namoyon qildi.

Katalaza miqdori nazorat sug'orish rejimida L-141 (43.01), L-N1 (39.41), L-1000 (38.45) liniyalari yuqori qiymatlarni namoyon etgan bo'lsa, Hapicala-19 (15.42), 0-30 (19.45), KK-602 (22.45), C-4769 (22.75) genotiplar eng past qiymatlarga ega bo'ldi. 75 ml hajmda sug'orilgan fonda yuqori ko'rsatkichlar L-141 (36.98), L-N1 (33.16), Catamarca-811 (33.1), C-9008 (32.45) liniyalarda kuzatilgan bo'lsa, past qiymatlar esa KK-1796 (19.25), Hapicala-19 (20.15), Zangi-Ota (20.45) kabi genotiplarda aniqlangan. 50 ml sug'orilgan stressli sharoitda C-9008 (36.52), Zangi-Ota (32.08), L-N1 (32.04), C-9006 (32) yuqori qiymatga ega genotip hisoblangan bo'lib,



past qiymatlarni esa Saenr pena-85 (12.45), Hapicala-19 (16.45), C-2025 (16.74), 0-30 (19.52) kabi liniyalar ko'rsatgan.

Peroksidaza miqdori nazorat sug'orish rejimida yuqori qiymatli genotiplar L-45 (39.41), Zangi-Ota (37.12), C-4769 (36.95), 0-30 (36.85), past qiymatli genotiplar esa C-9006 (18.63), L-1000 (19.25), KK-1796 (19.53) kabi genotiplarda aniqlangan bo'lsa, 75 ml hajmda sug'orilgan sharoitda L-45 (36.47), C-9008 (36.15), Zangi-Ota (32.98), Hapicala-19 (32.15), KK-1795 va L-N1 (32.14) liniyalar yuqori va Catamarca-811 (12.85), L-141 (15.69), C-9006 (17.25) genotiplari esa past ko'rsatkichlarga ega bo'lgan. 50 ml hajmda sug'orilgan sharoitda yuqori qiymatli genotiplar KK-1795 (28.12), Catamarca-811 (27.63), L-N1 va C-2025 (26.85), Saenr pena 85 (26.84), past qiymatli genotiplar SAD-35-11 (16.25), KK-1796 (19.25), C-417 va 0-30 (19.25), C-4769 (19.68) ekanligi aniqlandi.

Tadqiqot naminalarida malondialdegid miqdori nazorat sug'orish rejimida tahlil qilinganda, SAD-35-11 (2.87), KK-602 (2.36), C-9006 (2.36), C-2025 (2.32), C-417 (2.3) yuqori qiymatga ega genotiplar, past ko'rsatkichli genotiplar esa Hapicala-19 (1.36), Namangan 77 (1.63), L-1000, Catamarca-811 va KK-1796 (1.85) kabi liniyalarda kuzatilgan. 75 ml hajmda sug'orilgan sharoitda yuqori qiymatli genotiplar KK-1795 (2.18), KK-1796 (2.13), L-45 (2.12), C-417 (2.09), Zangi-Ota (2.03), past qiymatli genotiplar esa Catamarca-811 (1.25), Saenr pena-85 (1.42), Namangan 77 va KK-1086 (1.63), C-4769 (1.65) kabi g'o'za genotiplarida aniqlangan. 50 ml hajmda sug'orilgan sharoitda L-45 (2.09), SAD-35-11 (2.03), KK-1086 (2.01) yuqori qiymatli genotiplar hisoblanib, L-1000 (1.2), C-9008 va 0-30 (1.25), Zangi-Ota (1.26) va L-141 (1.28) kabi genotiplarda esa past ko'rsatkichlar aniqlangan.

Prolin miqdori bo'yicha, nazorat sug'orish rejimida eng yuqori qiymatli genotiplar L-1000 (10.85), C-2025 (8.22), Saenr pena-85 (8.19), eng past qiymatlilari esa C-9006 (1.58), L-45 (1.67) genotiplarda kuzatilib, 75 ml hajmda sug'orilgan sharoitda SAD-35-11 (6.85), KK-1795 (6.75), Hapicala-19 (6.49), L-45 (6.49) yuqori qiymatli genotiplar, past ko'rsatkichlar esa C-2025 (1.85), C-9008 (2.56), C-417 (2.74) va C-9006 (2.85) liniyalarda kuzatilgan. 50 ml hajmda sug'orilgan stressli fonda yuqori qiymatga ega genotiplar Hapicala-19 (9.12), L-1000 (8.15), 0-30 (8.12) bo'lsa, eng past qiymatga ega bo'lgan namunalar sifatida esa L-141 (1.23), Namangan 77 (1.82), KK-1795, Catamarca-811 va KK-602 (2.85) liniyalari aniqlangan.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, Hapicala-19, C-417, Zangi-Ota, KK-1086, SAD-35-11 va L-45 kabi genotiplarda nazorat sug'orish rejimiga nisbatan 75 va 50 ml hajmda sug'orilgan stressli sharoitda superoksiddismutaza, katalaza, peroksidaza, malondialdegid hamda prolin qiymatlari yuqori ekanligi aniqlandi. Olingan natijalar ushbu g'o'za genotiplarida suv tanqisligiga bardoshlilik xususiyatlari yuqori ekanligini ko'rsatadi.

Suv tanqisligiga chidamli bo'lgan Hapicala-19, C-417, Zangi-Ota, KK-1086, SAD-35-11 va L-45 kabi g'o'za liniyalari qurg'oqchilikka chidamli yangi navlarni yaratish va ushbu stress omiliga javob beruvchi genlarni molekulyar-genetik usullar bilan aniqlashda qimmatli material genetic material bo'lib xizmat qiladi.

#### Adabiyotlar

- [1] Lamaoui, M.; Jemo, M.; Datla, R.; Bekkaoui, F. Heat and Drought Stresses in Crops and Approaches for Their Mitigation. *Front. Chem.* 2018, 19, 6–26.
- [2] Abdelraheem A, Esmaeili N, O'Connell M, Zhang J. Progress and perspective on drought and salt stress tolerance in cotton. *Ind Crops Prod.* 2019; 130:118–29.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ СОЛЕВОГО СТРЕССА В  
ЛИСТЯХ ПРОРОСТКОВ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО СОРТА  
ХЛОПЧАТНИКА «ПОРЛОК-4» В ЭКСПЕРИМЕНТАХ,  
ИМИТИРУЮЩИХ ЗАСОЛЕНИЕ ПОЧВЫ

<sup>1,2</sup> Узбеков В.В., <sup>1</sup> Рахматова Н.Р., <sup>1</sup> Имамходжаева, А.С., <sup>1</sup> Маматраимова Г.М.,  
<sup>1</sup> Кушаков Ш.О., <sup>1</sup> Тоғмуродов Ғ., <sup>1</sup> Буриев З.Т.

<sup>1</sup> Республика Узбекистан, Ташкентская обл., Кибрайский р-н, 111215,  
ул. Университетская, 2А, Центр геномики и биоинформатики АН РУз, [info@genomics.uz](mailto:info@genomics.uz)

<sup>2</sup> Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улугбека 83,  
Институт биоорганической химии АН РУз, [info@biochem.uz](mailto:info@biochem.uz)

В 2021 году FAO - Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций - назвала засоление почв одной из основных угроз ее продуктивности и глобальной продовольственной безопасности. На физиологическом уровне, являясь одним из абиотических стрессовых факторов, засоление влияет в растениях на ряд таких ключевых физиологических процессов, как фотосинтез, активность ферментов, поглощение и усвоение минеральных веществ, экспрессию белков и метаболизм гормонов, что, в конечном счете, угнетающе действует на рост и развитие растений и значительно снижает продуктивность сельскохозяйственных культур.

Предельное количество солей в почве, выше которого начинается заметное угнетение роста и развития растений, называют порогом токсичности. Почвы, содержащие легкорастворимые соли в количествах, превышающих порог токсичности, неспособны дать хороший урожай. Наиболее токсичны для растений катионы натрия и хлориды, наименее – сульфаты натрия и магния.

Хлопчатник относится к группе видов с умеренной солетолерантностью, однако его рост и урожайность всё же заметно снижаются при высоких уровнях засоления.

Как известно, в Центре геномики и биоинформатики АН РУз, на основе технологии РНК-интерференции создаются новые сорта хлопчатника серии «Порлок» с высоким качеством волокна и урожайностью, устойчивые к различным биотическим и абиотическим стрессам. Объектом исследования был РНК-интерферентный (РНК-и) сорт хлопчатника «Порлок-4» (Cocker-312 x Наманган-77), в качестве контроля выступал родительский сорт «Cocker-312» (C-312, вид *Gossypium hirsutum* L.).

Нами проводились эксперименты по выращиванию данных сортов в условиях, имитирующих солевой стресс при концентрациях NaCl 50-200 мМ (2,9-11,7 г/л), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – 1-2,5% (10-25 г/л). В качестве маркеров солеустойчивости были выбраны свободные салициловая кислота и иминокислота пролин.

Содержание свободной салициловой кислоты (СК) в листьях определяли методом ОФ-ВЭЖХ со спектрофотометрической детекцией элюатов при 235 нм после ее экстракции органическими растворителями. Содержание пролина определяли спектрофотометрически по концентрации его нингидринового производного.

В результате экспериментов было показано, что содержание пролина в тканях биотехнологического сорта и контроля C-312 росло монотонно и прямо пропорционально концентрации соли в почве, значительно (до 250% к бессолевому контролю) увеличиваясь при достижении концентрации NaCl 200 мМ. При этом у родительского генотипа наблюдался несколько больший уровень пролина, чем у «Порлок-4», что свидетельствовало о состоянии более сильного стресса, чем у РНК-интерферентного сорта.

Динамика уровня пролина при засолении сульфатом натрия имела похожую тенденцию, однако в абсолютном выражении (мкг/г или мкМ/г) концентрация пролина в тканях была в разы меньше, чем в случае засоления хлоридом натрия.

Анализ содержания салициловой кислоты в тканях биотехнологического (РНК-и) и родительского генотипов хлопчатника в процессе модельного засоления хлоридом натрия показало, что ни контрольный, ни исследуемый сорт не испытывают сильного стресса до концентрации NaCl порядка 150 мМ. Однако, при концентрации 200 мМ в обоих сортах наблюдается резкое увеличение ее содержания, причем это более заметно в родительском сорте, и значительно меньше (15-30% к бессолевому контролю) в биотехнологическом сорте «Порлок-4».

В целом можно констатировать, что изменение уровня обоих маркеров в биотехнологическом сорте носит менее драматический характер, чем в родительском.

Таким образом, мы на уровне биохимических маркеров подтвердили внешние, визуально наблюдаемые физиологические изменения в растении, испытывающем солевой стресс (угнетение роста, замедление развития). Это позволило нам сделать следующие выводы:

1) Достоверно наблюдается разница в уровнях маркеров при изменении концентрации соли в одном сорте и между родительским и биотехнологическим сортами.

2) Порог токсичности при засолении хлоридом натрия наблюдается в районе 200 мМ. Сульфат натрия не вызывает столь сильного стресса, он остается умеренным до предельной концентрации 2,5%. По-видимому, его порог токсичности в наших экспериментах не был достигнут.

3) Уровень пролина растет монотонно до концентрации 150 мМ NaCl и 2% Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, резко увеличиваясь в обоих сортах при 200 мМ NaCl и 2,5% Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, но более умеренно в биотехнологическом сорте.

На основании результатов данных экспериментов можно заключить, что биотехнологический сорт «Порлок-4» в меньшей степени подвержен солевому стрессу, т.е. обладает большей (лучшей) солеустойчивостью, чем исходный родительский сорт.

Описанный метод количественной оценки уровней биохимических стрессовых маркеров может найти применение в характеристике солеустойчивости новых селекционных или генно-инженерных сортов, их сравнении, либо в процессе адаптации к засоленным почвам.

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ СЕСКВИТЕРПЕНОИДОВ, ПРОДУЦИРУЕМЫХ ЛИСТЬЯМИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ОБРАЗЦОВ ХЛОПЧАТНИКА

<sup>1</sup> Мухаматханова Р.Ф., <sup>1</sup> Ганиев А.А., <sup>1</sup> Дусматова Д.Э., <sup>1</sup> Охундедаев Б.С., <sup>1</sup> Шамьянов И.Д., <sup>2,3</sup> Узбеков В.В., <sup>2</sup> Имамходжаева А.С., <sup>2</sup> Рахманов Б.К., <sup>2</sup> Усманов Д.Э., <sup>2</sup> Буриев З.Т.

<sup>1</sup> Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100170, ул. Мирзо Улугбека 77,  
Институт химии растительных веществ АН РУз, [rfm8@yandex.ru](mailto:rfm8@yandex.ru)

<sup>2</sup> Республика Узбекистан, Ташкентская область, 111215, Кибрайский район, ул.  
Университетская 2, Центр геномики и биоинформатики АН РУз, [info@genomics.uz](mailto:info@genomics.uz)

<sup>3</sup> Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улугбека 83,  
Институт биоорганической химии АН РУз, [info@biochem.uz](mailto:info@biochem.uz)

В Центре геномики и биоинформатики АН РУз ведутся работы по реконструкции метаболических путей биосинтеза биологически активных сесквитерпеноидов, в частности, артемизинина и родственных ему соединений, а также созданию соответствующих векторных конструкций и их экспрессированию в модельные сельхозкультуры (например, хлопчатник), с целью их продуцирования в практически значимых количествах.

Артемизинин – природный сесквитерпеновый лактон надземной части (н/ч) полыни однолетней *Artemisia annua* L., на основе которого, а также его производных созданы и применяются эффективные лекарственные средства для лечения малярии. Установлена, также противоопухолевая и антигельминтная активность артемизинина.

Экстракты листьев хлопчатника получали по разработанной в Институте химии растительных веществ АН РУз методике, первоначально разработанной для анализа н/ч *A. annua*, которая обеспечивает наиболее полное извлечение артемизинина и его производных из растительного сырья.

Анализ полученных экстрактов проводили на газовом хроматографе Agilent 7890A GC с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975C inert MSD в качестве детектора. Масс-спектры, полученные экспериментальным путем, сравнивали с таковыми данными масс-спектров электронных библиотек W9N11.L и NIST08.

Хромато-масс спектральный анализ экстрактивной суммы н/ч *A. annua* показал, что основными продуцируемыми сесквитерпеновыми лактонами являются артемизинин, артеаннуин В и артемизиновая кислота, а также сесквитерпеноиды *транс*-β-кариофиллен, (-)-β-селинен, (-)-гермакрен D и α-селинен.

Основными сесквитерпеноидами нативного образца хлопчатника являются *транс*-β-кариофиллен, α-кариофиллен и тритерпеноиды *транс*-скавален и α-токоферол.

Основными сесквитерпеноидами генетически модифицированных форм хлопчатника являются *транс*-β-кариофиллен, *транс*-скавален и α-токоферол.

При этом, сесквитерпеноид *транс*-β-кариофиллен присутствует во всех проанализированных образцах – как в экстракте полыни, так и в экстрактах листьев нативного и генно-модифицированного хлопчатника.

Необходимо отметить, что, в отличие от нативного образца, в генетически модифицированных образцах хлопчатника наблюдается наличие следующих, ранее не обнаруженных, сесквитерпеноидов: **аромадендрена**, **α-бергамотена** и **(-)-α-цедрена**. Отмеченные сесквитерпеноиды не продуцируются в нативном образце хлопчатника.

Присутствие указанных сесквитерпеноидов во всех трансгенных образцах, возможно, связано с проводимыми экспериментами по модифицированию генома нативного хлопчатника.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПУТИ БИОСИНТЕЗА АРТЕМИЗИНИНА

<sup>1,2</sup> Узбеков В.В., <sup>1</sup> Рахматова Н.Р., <sup>1</sup> Имамходжаева А.С., <sup>1</sup> Рахманов Б.К.,  
<sup>1</sup> Усманов Д.Э., <sup>1</sup> Буриев З.Т.

<sup>1</sup> Республика Узбекистан, Ташкентская обл., Кибрайский р-н, 111215,  
ул. Университетская, 2А, Центр геномики и биоинформатики АН РУз, [info@genomics.uz](mailto:info@genomics.uz)

<sup>2</sup> Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100125, ул. Мирзо Улугбека 83,  
Институт биоорганической химии АН РУз, [info@biochem.uz](mailto:info@biochem.uz)

Артемизинин – природный сесквитерпеновый лактон надземной части полыни однолетней *Artemisia annua* L., являющейся его единственным природным продуцентом. На его основе созданы и широко используются эффективные лекарственные средства для лечения малярии. Исследования *in vitro* и *in vivo*, проведенные в последние два десятилетия, показали его противоопухолевую активность. Наконец, артемизинин эффективен против второй по распространённости после малярии паразитарной инфекции - гельминтозу. Однако, содержание артемизинина в полыни относительно невелико (около 1%), что ограничивает мировое производство артемизинина и не удовлетворяет реальные потребности медицины.

В то же время, доля лекарственных средств, получаемых методами биотехнологии в общем объеме выпускаемых фармацевтических препаратов, неуклонно возрастает. Поэтому разработка биотехнологий получения лекарственных веществ является весьма актуальной: так, интенсивно развиваются технологии по внедрению генов метаболического пути биосинтеза артемизинина в геном других родов и видов биологических объектов (прочих видов полыни, хризантему, дрожжи).

Центр геномики и биоинформатики АН РУз располагает достаточной научной и материально-технической базой в применении методик биотехнологии и генной инженерии. В исследованиях используются методы биоинформатического анализа, метод создания генетических конструкций с искомым геном, метод трансформации и культуры ткани, а также метод выявления и изучения экспрессии генов.

Таким образом, разработка данной биотехнологии состоит из следующих основных этапов:

- биоинформатический анализ генов метаболического пути биосинтеза артемизинина, идентификация и характеристика генов-ортологов;
- разработка генетических конструкций, несущих различные потенциальные гены предшественников артемизинина;
- трансформация растительных клеток генно-инженерными экспрессионными векторами;
- регенерация растений, несущих векторы через соматический эмбриогенез;

В ходе биоинформатического анализа генома хлопчатника на предмет выявления ортологов генов метаболического пути биосинтеза артемизинина было выявлено, что в геноме хлопчатника вида *G. hirsutum* имеются гены FPS2 и HMGR. Для этого гены A.t\_FPP (AY117354.1) и A.t\_HMGR (AY488113.1), которые являются основными активными генами в продукции артемизинина, но выделенными из генома модельного организма арабидопсиса *Arabidopsis thaliana*, сравнивали с геномом *G. hirsutum*, используя раздел

BLASTn базы данных генов NCBI. В результате сравнения выявлено FPS2 (78%) и HMGR (77,26%) сходство с геномом хлопчатника.

В настоящее время, на базе полученных данных проводятся дизайнерские работы по созданию генетических конструкций, несущих гены ферментов биосинтетических предшественников артемизинина для последующей трансформации растительных клеток и получению *регенерантов*, синтезирующих эти предшественники, а в перспективе и сам артемизинин в растениях, не относящихся к роду *Artemisia*.

Создание данной технологии позволит одновременно производить качественное хлопковое волокно и получать дефицитное сырье для фармацевтики. В перспективе разработанная технология может быть применена и для других культур. Следует также отметить, что на сегодняшний день это первая в Узбекистане работа по метаболомной инженерии.



## ARTEMIZININ MODDASINI ISHLAB CHIQRISH BO'YICHA TADQIQOTLAR

**Raxmanov B.K., Imamxodjayeva A.S., Ubaydullayeva X.A., Usmonov D.E., Shermatov Sh.E., Buriyev Z.T., Abdurahmonov I.Y.**

*111215, O'zbekiston Respublikasi, Toshkent viloyati, Qibray tumani, Universitet ko'chasi, 2,  
O'zR FA Genomika va bioinformatika markazi  
[bakhtiyor.rakhmanov@gmail.com](mailto:bakhtiyor.rakhmanov@gmail.com)*

*Artemisia* L. xilma-hil bo'lib, geografik jihatdan Antarktidadan tashqari barcha qit'alarda keng tarqalgan, hamda besh yuzdan ortiq turlardan iboratdir. *Artemisia annua* 40 dan ortiq turli xil o'zgaruvchan birikmali efir moylari va monoterpenlar, sesquiterpenlar va fenol birikmalar kabi ikkilamchi metabolitlarga juda boy bo'lib, ularning biologik xususiyatlari keng o'rganilgan.

*Artemisia annua* L., ya'ni bir yillik shuvoq o'simligi tarkibidan qimmatli artemizinin endoperoksid seskviterpen lakton ekstraksiya qilib ajratib olinadi. *Artemisia* o'simligi barglari ming yillar davomida shamollash, imunitetni ko'taruvchi, isitma va boshqa salomatlik bilan muammoli holatlarda xalq tabobatida dorivor o'simlik sifatida keng foydalanib kelingan. Artemizinin asosan ko'plab insonlarning hayotiga zomin bo'layotgan va boshqa preparatlarga nisbatan chidamlilik xususiyatiga ega bo'lgan bezgak (malaria) yuqumli kasalligiga qarshi samarali shifo vositasi sifatida 1972 yilda kashf etildi va ayni shu davrdan boshlab artemizinin moddasi bo'yicha turli tarmoqlarda ilmiy ishlar avj oldi, hamda ushbu modda eng muvaqqiyatli topilma sifatida qayd etildi. Shu sababli ham artemizinin kashfiyoti 2015 yilda Xalqaro Nobel mukofotiga sazovor bo'ldi.

Aksariyat tropik mamlakatlarda eng jiddiy muammolaridan biri bo'lgan bezgak har yili <200 million inson hayotiga xavf solib 800 000 dan ortiq o'limga sabab bo'ladi. Jahon Sog'liqni Saqlash tashkiloti tomonidan bezgakka qarshi kurashish uchun artemizinin dorivor moddasi asosidagi preparatlarni qo'llash tavsiya etilgan.

*A. annua* L. o'simligi tarkibidagi artemizinin miqdori juda past (quruq massa hisobida 0,01-1,0%), bu esa mahsulotni tibbiyotda keng foydalanishni cheklaydi. Ushbu modda yuqori talab bo'lgan mamlakatlarda artemizininning tanqisligi va qimmatli narxi uni butun dunyo bo'ylab qaynoq tadqiqot mavzusiga aylantirdi. *A. annua* o'simliklaridagi artemizinin miqdori pastligi va artemizinin ekstraksiyasining asosiy manbai bo'lganligi va uning ustidagi turli yo'nalishdagi tadqiqotlar ortib borganligi sababli, artemizininga bo'lgan talabi va narxi keskin ko'tarilishiga sabab bo'ldi.

*Artemisia annua* o'simligida qimmatli artemizinin moddasi kashf etilgach ushbu o'simlik va modda ustida dunyo olimlari tomonidan turli ilmiy tadqiqotlar olib borish avj oldi. Xususan, artemizinin moddasining tibbiyot sohasida qo'llash bo'yicha tadqiqotlari: hozir dunyoda eng havfli hisoblangan saraton kasalligining turli formalarida, global pandemiyaga sabab bo'lgan o'g'ir o'tkir respirator sindromli koronavirus 2 (SARS-CoV-2) shtammining COVID-19 koronavirus kasalligi, gepatit B, C, va boshqa ko'plab parazitlar va odam setomegalovirusi va boshqa virusli kasalliklarda keng qamrovli tadqiqotlar olib borilib samarali va ijobiy natijalar olishga erishildi, va bu sohada yangi izlanishlar davom etmoqda.

*A. annua* L. va boshqa o'simliklarda, shuningdek bakteriya va achitqilarda artemizinin moddasini ishlab chiqarish bo'yicha gen muxandisligi, sintetik biologiya, biotexnologiya usullari yordamida izlanishlar amalga oshirilmoqda va kutilgan natijalarga ham erishilmoqda.

Ilmiy tadqiqotlarimizda biz artemizinin biosintezida ishtirok etuvchi qator genlarni o'rgandik va ular asosida genetik vektor konstruktsiyalar tuzdik. Ushbu genetik konstruktsiyalarni

o'simlik eksplantlariga transformatsiyasi tajribalarini aseptik va in vitro sharoitlarda amalga oshirdik. Hozirgi kunda eksplantlarning maxsus selektiv ozuqa muhitlarida transformant o'simliklarning saralash bosqichlari davom etmoqda. Keyingi bosqichlarda eksplantlarning kallus to'qimalari hosil qilish darajalari va ularning shakllari va shuningdek regeneratsiya qobiliyatlari tadqiq etiladi.

Yakunda artemisinin biosintezida ishtirok etuvchi genlarni o'zida tutgan transformant o'simliklar olinadi va navbatdagi tadqiqotlar ular chuqur o'rganiladi.

ЎЎЗАНИНГ ФУЗАРИОЗ ВИЛТ КАСАЛЛИГИГА ЧИДАМЛИЛИК  
БЎЙИЧА АЛОҚАДОР ДНК-МАРКЕРЛАРИНИНГ  
БИОИНФОРМАТИК ТАҲЛИЛИ

Н.Н. Хусенов, Ж.К. Норбеков, Н.С. Нормаматов, У.А. Бойқобилов, У.М. Омонкулов,  
Р.И. Мухаммадалиев, А.Х. Мамамов

111215, Тошкент вилояти, Қибрай тумани, Университет кўчаси, 2-уй.  
naimxusenov@gmail.com

Генларни аннотациялаш – бу *In silico* усулларида фойдаланиб, генларни идентификация қилиш, генлар ёки оқсиллар кетма-кетлиги таҳлили асосида уларнинг функцияларини башорат қилиш ёки аниқлаш жараёнидир.

Ўсимликнинг геноми тўлиқ секвенирлаш 2000 йил *Arabidopsis thaliana* модель ўсимлигида амалга оширилган бўлиб, бошқа ўсимлик геномлари ҳам секвенирлана бошланди [1]. Ҳозирги кунда, кўпгина маъданий ўсимлик турларининг геноми тўлиқ секвенирланиб, NCBI маълумотлар базасига жойлаштирилган. Хусусан, дунё олимлари томонидан ўзанинг *Gossypium* L. туркумига мансуб 29 та тур, жумладан *G.anomalum*, *G.arboreum*, *G.aridum*, *G.armourianum*, *G.australe*, *G.bickii*, *G.davidsonii*, *G.gossypoides*, *G.harknessii*, *G.herbaceum*, *G.klotzschianum*, *G.laxum*, *G.lobatum*, *G.longicalyx*, *G.raimondii*, *G.rotundifolium*, *G.schwendimanii*, *G.stocksii*, *G.sturtianum*, *G.thurberi*, *G.trilobum* ва *G.turneri* каби диплоид турлари ҳамда *G.hirsutum*, *G.barbadense*, *G.tomentosum*, *G.mustelinum*, *G.darwinii*, *G.ekmanianum*, *G.stephensii*, тетраплоид турлари геномларининг секвенирланганлиги ҳақида кўплаб маълумотлар илмий мақолаларида эълон қилинган бўлиб, уларнинг геномлари NCBI маълумотлар базасига жойлаштирилган [2, 3].

Тадқиқот доирасида BC<sub>3</sub>F<sub>2</sub> [(R-M-2200×Las Brenas-347)×R-M-2200] беккросс дурагай комбинациясининг намуналари ўртасида фузариоз вилт касаллигига генетик бириккан JESPR220, BNL3255, BNL3977, BNL4082, NAU1014 микросателлит маркерлар (QTL локуслари) номзод генларни башорат қилиш (candidate gene prediction) таҳлилларига жалб этилди. Бунинг учун энг аввало, [www.cottongen.org](http://www.cottongen.org) ўза маълумотлар базасидан ушбу маркерларнинг forward (тўғри тартибдаги) ҳамда reverse (тескари тартибдаги) праймер кетма-кетликлари юклаб олинди (1-жадвал).

1-жадвал

*In silico* ПЗР учун фойдаланилган праймер жуфтлари

№	Маркер номи	Тўғри тартибдаги праймер кетма-кетлиги	Тескари тартибдаги праймер кетма-кетлиги
1	JESPR220	CGAGGAAGAAATGAGGTTGG	CTAAGAACCAACATGTGAGACC
2	BNL3255	GACAGTCAAACAGAACAGATATGC	TTACACGACTTGTTCCACG
3	BNL3977	ATCCAAACCAACCATGCAAT	GAAGGGGTTTTGCATTTCAA
4	BNL4082	GTAATAATGAAATAAAATAAAGGAGAGA	TTCAACACCGCCAAACATAA
5	NAU1014	GCCTCCACTTGTTTTCTACC	GGCACCCATATCAGAAGAAG

*In silico* ПЗР таҳлили UGENE 1.20 биоинформатик дастурий пакети ёрдамида амалга оширилди. Маркерларнинг ўза геном ҳудудидаги жойлашувини аниқлаш учун TM1 ва 3-79 ўза тизмаларининг тўлиқ секвенс маълумотидан фойдаланилди. Таҳлил натижаларига биноан *in silico* ПЗР учун фойдаланилган жами 5 та маркердан барчаси ўзанинг турли хромосомаларидан ўрин олди. Масалан, JESPR220 праймер жуфти кетма-кетлиги асосида *in silico* ПЗР таҳлили амалга оширилганда, маркер D04-хромосомадан 161 нуклеотид

виртуал ампликони ташкил этди ва шу тарика барча маркерларнинг хромосомадаги жойлашуви ҳамда позицияси тўғри тартибдаги праймер кетма-кетлиги жойлашган координат бўйича аниқланди (2-жадвал).

2-жадвал

Идентификацияланган маркер ҳудудларининг хромосомалардаги жойлашуви бўйича  
 маълумот

№	SSR маркер номи	<i>In silico</i> ПЗР маҳсулоти аниқланган хромосома	<i>In silico</i> ПЗР маҳсулоти ўлчами (нуклеотид)	5' уч (upstream) бўйлаб 100 минг нуклеотид	3' уч (downstream) бўйлаб 100 минг нуклеотид
1	JESPR220	D04	161	57786195	57986355
2	BNL3255	A08	231	117935188	118135418
3	BNL3977	D05	130	24284739	24484868
4	BNL4082	D01	171	43422498	43422668
5	NAU1014	A11	164	84196342	84396505

Фузариоз вилт касаллигига чидамликка жавоб берувчи номзод генларни башорат қилиш мақсадида, геномнинг *in silico* ПЗР маҳсулотлари аниқланган ҳудудидан чап қисмига (upstream, яъни 5' йўналиши бўйлаб) – 100000 нуклеотид ҳамда ўнг қисмига (downstream, яъни 3' йўналиши бўйлаб) – 100000 нуклеотид қўшилган ҳолда ампликонлар кесиб олинди.

Генларни структуравий жиҳатдан аниқлаш мақсадида TM1 ва 3-79 ғўза тизмаларининг геномидан ажратиб олинган нуклеотид кетма-кетликлари AUGUSTUS (version 3.3.3) веб-илоvasи қидирув бўлинмасига жойланди ва эҳтимолий генлар аниқланди. Бунда веб-илованинг маълумотлар базасида мавжуд модель-ўсимлик *Theobroma cacao* геномидан фойдаланилди. Таҳлил натижаларига кўра, амплификацияланган 5 та виртуал ПЗР маҳсулотининг барчасида эҳтимолий ген ва транскриптлар аниқланди. Умумий ҳисобда, 5 та SSR маркер ҳудудларида жойлашган нуклеотид кетма-кетликлари асосида 69 та эҳтимолий генлар ҳамда уларга таълуқли бўлган 77 та транскрипт вариантлар аниқланди.

Шунингдек, кейинги таҳлил ишларида, AUGUSTUS (version 3.3.3) веб-илоvasи ёрдамида аниқланган 69 та тахминий генларнинг 77 та транскрипт вариантлари ғўзада номзод генларни аниқлаш учун жалб этилди. Бунинг учун, транскрипт вариантларнинг аминокислота кетма-кетликлари, NCBI BLAST маълумотлар базасидаги “protein blast” алгоритми ёрдамида қидирув амалга оширилди. Қидирув натижаларига кўра маркерларнинг ёндош ҳудудларида 15 та ҳақиқий номзод ген ва оқсил мавжудлиги аниқланди.

Адабиётлар

[1] Kaul, S., Hean L. K., Jenkins J, Rizzo M., Rooney T., Tallon L.J., Feldblyum T., Nierman W., Benito M-I., Lin X-Y., et al. Arabidopsis Genome Initiative. Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana* Nature. 408. – 2000. – Vol. 408. – P. 796-815. 73.

[2] Li, F. Fan, G., Lu, C. et al. Genome sequence of cultivated Upland cotton (*Gossypium hirsutum* TM-1) provides insights into genome evolution Nature biotechnology. – 2015. – Vol. 33. – P. 33-48.

[3] Huang, G. Wu, Z., Percy, R., Bai, M., Li, Y., Frelichowski, J., Hu, J., Wang, K., Yu, J., Zhu, Y. Genome sequence of *Gossypium herbaceum* and genome updates of *Gossypium arboreum* and *Gossypium hirsutum* provide insights into cotton A-genome evolution Nature Genetics. – 2020. – Vol. 52. – P. 52-64.

## РИЛ ПОПУЛЯЦИЯСИНИНГ СУВ ТАНҚИСЛИГИ МУҲИТИДА ТОЛА СИФАТ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ БАҲОЛАШ

Н.Н. Хусенов, Ж.К. Норбеков, Н.С. Нормаматов, У.А. Бойқобилов, У.М. Омонкулов,  
Р.И. Мухаммадалиев, А.Х. Мамамов

111215, Тошкент вилояти, Қибрай тумани, Университет кўчаси, 2-уй.

[genbioinfo@genomics.uz](mailto:genbioinfo@genomics.uz)

Сув танқислиги стресси дунёдаги экин майдонларининг катта қисмида зарар келтириб [1], ўсимликларнинг ўсиши, риволаниши ва ҳосилдорлигини кескин камаяшига сабаб бўлмоқда [2]. Ғўза (*Gossypium hirsutum* L.) юқори ҳарорат ва қурғоқчилик ҳукмрон бўлган субтропик иқлимга мослашган бўлсада, у қурғоқчиликка чидамли экин ҳисобланмайди [3], ва турлар ичида ирсий ўзгарувчанликни тутиб бўлмайдиган генотипларини қайта дурагайлаш, турли белгилар асосида танлов олиб бориш туфайли у паст даражадаги генетик хилма-хилликка эга ҳисобланади [4]. Ҳозирги кунгача, ғўзанинг қурғоқчиликка чидамли навлар ва генотиплар аниқлаш мақсадида кўплаб илмий тадқиқотлар олиб борилган бўлиб, фарқини бир нечта тадқиқотларда сув танқислигига бардошли ва генетик базага бой популяциялар саралаб олинган [5, 6].

Мазкур тадқиқотда ғўза популяцияларида сув танқислиги муҳитида, уларнинг тола сифат кўрсаткичларини баҳолаш ва қурғоқчилик муҳитида ушбу белгилар бўйича юқори самарадорликка эга тизмаларни танлаб олиш мақсад қилинди.

Тадқиқот ишларида ғўзанинг Занги Ота ва Наманган-77 навлари, улар иштирокида оддий чатиштириш усули асосида олинган F<sub>8</sub> (Наманган-77× Занги Ота) рекомбинант инбред линия (РИЛ) популяциясидан фойдаланилди. Тадқиқот намуналарининг тола сифат кўрсаткичларини баҳолаш High Volume Instrumentation ускунаси ёрдамида амалга оширилди. Маълумотларни статистик таҳлил қилиш NCSS 2017 статистик дастурларининг Пирсон Корреляцияси, ANOVA ва GLM пакетларидан фойдаланиб амалга оширилди.

Қурғоқчилик муҳитида ғўза популяцияси тола микропейри ўртача 4.3 ни, Наманган-77 ғўза навида 5.3 ни ва Занги-Ота донор линиясида ўртача 5.0 ни ҳамда оптимал муҳитда популяциясида 4.1 ни ташкил этиб, ота – она генотипларига қараганда яхшиланганини кузатиш мумкин. Намуналарнинг тола узунлиги белгиси бўйича ўта катта фарқликлар кузатилмади. Лекин оптимал ва қурғоқчилик муҳитида намуналар ўртасида 10-25 фоиз фарқланиши ва қурғоқчилик муҳитида ғўзанинг тола узунлигида пасайиш борлиги аниқланди.

Асосий катта фарқланиш қурғоқчилик муҳитида синалган Наманган-77 ва унинг ғўза популяцияларида қайд этилди. Аммо қурғоқчилик муҳитидаги F<sub>8</sub> Наманган-77×Занги Ота популяциялари реципиент Наманган-77 ғўза навида нисбатан 10 фоизга яхшилангани аниқланди.

Шунингдек, қурғоқчилик муҳитида ғўза намуналарининг тола узунлигини бир хиллик индекси Наманган-77 ғўза навида 80.6 фоизни, қолган намуналарда 82-83 фоизни ташкил этди. Тола элонгация кўрсаткичи бўйича ғўза намуналарида жуда катта фарқликлар кузатилмади. Ушбу белги қурғоқчилик муҳитида Занги-Ота донор линиясида 6.2 фоизни, Наманган-77 ғўза навида 6.04 фоизни ва ғўза популяциясида ўртача 5.96 фоизни ташкил этди. Ўз навбатида ушбу икки белги бўйича оптимал муҳитда кўрсаткичлар баландроқ бўлди.

Тадқиқотда ўрганилган ғўза намуналари ичидан донор Занги-Ота линияси қурғоқчилик муҳитида тола сифат кўрсаткичлари бўйича барқарор ҳолатда бўлиб, оптимал

муҳитга нисбаттан қўп пасайиб кетмаган. Ушбу донор линия иштирокида олинган F<sub>8</sub>(Наманган-77×Занги-Ота) ғўза популяциясида тола сифат кўрсаткичлари сув танқислиги муҳитида реципиент Наманган-77 ғўза навидан яхшиланган рекомбинант инбред тизмалар сони 45-55 фоизни ташкил этди.

Ғўзанинг Занги-Ота нави қўрғоқчилик муҳитида тола сифат кўрсаткичлари бўйича барқарор ҳолатда бўлиб, оптимал муҳитга нисбаттан кам пасайиш аниқланди. Ушбу донор тизма иштирокида олинган F<sub>8</sub>(Наманган-77×Занги-Ота) ғўза популяциясида тола сифат кўрсаткичлари сув танқислиги муҳитида реципиент Наманган-77 ғўза навига нисбатан яхшиланган рекомбинант инбред линиялар олинди.

#### Адабиётлар

- [1] Massacci, A., Nabiev, S. M., Pietrosanti, L., Nematov, S. K., Chernikova, T. N., Thor, K., & Leipner, J. (2008). Response of the photosynthetic apparatus of cotton (*Gossypium hirsutum*) to the onset of drought stress under field conditions studied by gas-exchange analysis and chlorophyll fluorescence imaging. *Plant Physiology and Biochemistry*, 46, 189–195
- [2] Kramer, P. J., & Boyer, J. S. (1995). *Water relations of plants and soils*. San Diego, CA: Academic Press.
- [3] Dabbert, T.A., Gore, M.A. (2014). Challenges and perspectives on improving heat and drought stress resilience in cotton. *J. Cotton Sci.* 18, 393–409.
- [4] Brubaker, C.L., Bourland, F.M., Wendel, J.F. (1999). The origin and domestication of cotton. In: Smith, C.W., Cothren, J.T. (Eds.), *Cotton: Origin, History, Technology, and Production*. Wiley, New York, pp. 3–32.
- [5] Abdelraheem, A., Esmaeili, N., O'Connell, M., Zhang, J.F. (2019). Progress and perspective on drought and salt stress tolerance in cotton. *Ind. Crops Prod.* 130, 118–129.
- [6] Abdelraheem, A., Fang, D.D., Zhang, J.F., 2018. Quantitative trait locus mapping of drought and salt tolerance in an introgressed recombinant inbred line population of Upland cotton under the greenhouse and field conditions. *Euphytica* 214, 8.



## РАЗМНОЖЕНИЕ И РАЗВИТИЕ РАСТЕНИЯ *STEVIA REBAUDIANA IN VITRO*

Абдуллаев А.Н., Эшмурзаев Ж.Б., Абдуллаев С.А., Болкиев А.А., Бабаджанова Ф.И.,  
Убайдуллаева Х.А.

111215, Центр геномики и биоинформатики Академии наук Республика Узбекистан,  
Ташкентская область, Кибрайский район, ул. Университетская, 2  
[adhamnomozovich@gmail.com](mailto:adhamnomozovich@gmail.com)

Листья *Stevia rebaudiana Bertoni* содержат питательные вещества и фитохимические вещества, что делает их подходящим источником для экстракции и производства функциональных пищевых ингредиентов. Доклинические и клинические исследования предполагают терапевтическое и фармакологическое применение стевии и ее экстрактов, поскольку они не токсичны и проявляют несколько видов биологической активности. Представлена биологическая активность *Stevia rebaudiana Bertoni* и ее связь с антидиабетическим, противокариозным, антиоксидантным, гипотензивным, антигипертензивным, антимикробным, противовоспалительным и противоопухолевым действием. Также были рассмотрены потребление и побочные эффекты [1].

Верхушечные, узловые и листовые экспланты *Stevia rebaudiana Bertoni* могут регенерировать побеги при культивировании на среде Мурасиге и Скуга (MS) с добавлением 6-бензиладенина (БА; 8.87 мкМ) и индол-3-уксусной кислоты (5.71 мкМ). Укоренение побегов, полученных *in vitro*, может быть достигнуто после пересева на среду, содержащую ауксин. В фазе закаливания на субстрате кокоторф зарегистрирована приживаемость 70%. Присутствие сладких дитерпеновых гликозидов, т. е. стевиозида и ребаудиозида, было подтверждено в тканях стевии, полученных *in vitro*, с использованием методов ВЭЖХ. Каллус, культивируемый на отвержденной агаром среде МС с добавлением БК (8.87 мкМ) и индол-3-масляной кислоты (9.80 мкМ), показал самое высокое содержание подсластителя [2]. Развитие растения Стевия (*Stevia rebaudiana Bertoni*), количество его синей биомассы во многом зависит от качества посадочного материала. Однако стоит отметить, что выращивание стевии традиционным способом имеет несколько проблем и занимает много времени. Для преодоления вышеперечисленных проблем сегодня широко применяется размножение лекарственных растений с помощью биотехнологических методов, одним из которых является метод *in vitro*. Этот метод связан с удивительной особенностью реализации тотипотентности, присущей только растительной клетке, т. е. растительный организм возникает под влиянием экзогенных факторов. Метод *in vitro* имеет ряд преимуществ перед традиционными методами размножения растений: получение генетически идентичного посадочного материала, обезвреживание растений с помощью культуры меристем, сокращение продолжительности селекционного процесса, размножение трудновоспроизводимых традиционными методами растений и возможность работать в течение всего года.

Экспериментальная часть. Для исследования было выбрано растение Стевия (*Stevia rebaudiana Bertoni*). В процессе исследования метод адаптации реализовывался в три этапа. Первый этап подбор почвенных субстратов и пересадка в субстраты микроклональных растений. Второй этап высадка эксплантов в защищенный грунт. Микроклональные растения, пересаженные на субстраты, содержали в условиях фитотрона, относительную влажность и освещенность поддерживали на одном уровне, а через 10 сут экспланты переводили в тепличные условия. Такая температура, свет и влажность считаются

оптимальными для микрорастений. Влажность важна для всех растений, поэтому микроклональные растения стевии искусственно опрыскивали, чтобы поддерживать относительную влажность на одном уровне. Все данные были записаны с ежедневными результатами. Третий этап направлен на оптимизацию процесса адаптации микроклональных растений к условиям *in vivo*. При этом микроклональные растения на разных субстратах защищали от микрогнилей и вредителей, а также путем совмещения здоровых стадий роста.

**Результаты исследования.** В наших исследованиях почва:песок (1:1) в качестве контроля и почва:песок:навоз (2:1:1), биогумус:почва:песок (2:1:1) в опытном варианте хорошо адаптировались микроклональные растения. в начальные фазы субстратов начала развиваться корневая часть и акклиматизировались всходы в среднем на 45.0-55.0%. Но начиная с 15-го дня нестерильных условий появляются трещины в результате малой пористости почвы, неспособности удерживать влагу, потери влаги песком, повышения температуры субстрата и Увеличение количества почвенных патогенов приводит к повреждению корневой части. Для того, чтобы этого не допустить, в основание необходимо добавлять материалы с высокой пористостью, способной длительное время удерживать влагу, и высокой водопроницаемостью. Саженьцы или ветки, выращенные в пробирке, содержатся в искусственных условиях с оптимальными для роста растений условиями, свободными от стресса. Рассадку выращивают в доращивании при слабом освещении в асептических условиях, в среде, содержащей достаточное количество сахаров и питательных веществ, и в атмосфере с повышенной влажностью, подкармливают гетеротрофно. В результате этих условий развиваются ростки с необычными морфологическими, анатомо-физиологическими особенностями. При переносе микроклональных проростков из инкубаторов в фитотроны и теплицы отсутствие достаточных условий для их адаптации приводит к их гибели в результате изменения внешней среды.

**Выводы.** Доказано, что показатели роста и развития микроклональных растений на субстрате выше по сравнению с контрольным вариантом и он является оптимальным субстратом для эксплантов стевии.

#### Литература

- [1] Jeffrey Goettemoeller and Alejandro Ching // Seed Germination in Stevia rebaudiana Perspectives on new crops and new uses. 1999
- [2] LATHA SIVARAM AND USHA MUKUNDAN // *IN VITRO CULTURE STUDIES ON STEVIA REBAUDIANA*, DOI: 10.1079/IVP2003438 q 2003 Society for *In vitro* Biology.

МИКРОРАЗМНОЖЕНИЕ РАСТЕНИЙ *CLIMACOPTERA*  
*LONGISTYLOSA* ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ  
NaCl В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

Халбекова Х.У., Холмуратов Э.Г., Насырова Г.Б.

Институт Биоорганической химии АНРУз, Республика Узбекистан,  
г.Ташкент 100125, ул.Мирзо Улугбека 83

Согласно последним исследованиям, соленость воды Аральского моря достигла  $>200$  г/л, по катионному составу это:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ , and  $\text{Fe}^{2+}$ , а анионному составу:  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{HCO}_3^-$  [11]. Причем, по анионному составу вода Аральского моря относится преимущественно к хлоридно-сульфатному и сульфатно-хлоридному типам засоления:  $\text{SO}_4^{2-}$  до 1572 мг/л,  $\text{Cl}^-$  до 1326 мг/л, содержание катионов  $\text{Na}+\text{K}$ : 209–710 мг/л,  $\text{Ca}$  до 410 мг/л,  $\text{Mg}$  до 210 мг/л [1].

В связи с этим, актуальным является проведение сравнительных исследований по выявлению корреляции между повышением концентрации солей при культивировании *in vitro* и повышением содержания продукции первичных метаболитов у растений, размножаемых, для определения их участия в защитных механизмах организма растений, таких как образование пролина, который влияет на функционирование антиоксидантной системы у растений, предохраняя их от солевых стрессов.

Среди перспективных аридных растений *C. longistylosa* предложен для использования в селекции соле- и засухоустойчивых растений для реабилитации засоленных пустынных песчаных земель Узбекистана [2; 3]. Также это растение относится к числу потенциально лекарственных растений, так как содержит алкалоиды, флавоноиды, сапонины, кумарины [4].

В связи с тем, что в условиях Узбекистана одним из основных типов засоления является хлоридно-сульфатное, изучалось влияние различных концентраций NaCl на рост и развитие растений-регенерантов гипергалофита *Climacoptera longistylosa* Botsch., семена которого были собраны в условиях Сырдарьинской области в сезон созревания плодов в начале октября 2022 г.

Для введения в культуру вида *C. longistylosa* использовали зрелые семена по 50 шт. в четырех повторностях, в качестве основной питательной среды была использована среда МС [5]., в которую добавляли возрастающие концентрации NaCl (50, 100, 200, 300 mM).

Процесс введения растительного объекта в культуру *in vitro* проводился двумя этапами:

а) стерилизация (деконтаминация) растительного материала жесткими стерилизующими агентами с целью получения очищенного от бактериальных и грибных инфекций материала: обработка 0,001% раствором тимерасала с последующим многократным промыванием в стерильной воде;

б) непосредственно культивирование экспериментального материала *in vitro* на основе стандартных методик, общепринятых в биотехнологии растений. В конце каждого пассажа, на 28 день культивирования учитывались результаты экспериментов.

В результате экспериментов было показано, что *Climacoptera longistylosa* является солеустойчивым видом и в условиях *in vitro*, где увеличение числа побегов было зарегистрировано на средах, содержащих до 200 mM NaCl, а более высокие концентрации NaCl (300 mM) ингибировали рост растений *in vitro*. Этот результат согласуется с данными,

которые отметили незначительное ингибирование роста проростков *A. griffithi* на среде, содержащей до 180 мМ NaCl, тогда как 360 мМ NaCl практически полностью ингибировали рост растений [6].

Наше исследование показало, что *Climacoptera longistylota*, является высоко солеустойчивым видом, выживающим при концентрации NaCl в 300 мМ (соленость морской воды). NaCl в концентрации 200 мМ наиболее благоприятствовала росту растений, у которых размер листьев был больше, чем в контроле. Аналогичные результаты были получены при исследовании *A. nummularia*, которое показало, что прирост роста растений стимулировался на 22% при использовании NaCl в концентрации 300 мМ, а затем значительно снижался при концентрации 600 мМ на 26% относительно контроля [7]. *Climacoptera longistylota* поглощает  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в больших количествах, но, по-видимому, эффективно сохраняет их только до внешнего уровня 300 мМ NaCl. Однако при превышении этой концентрации такой механизм перестает действовать и отрицательно влияет на рост тканей побегов.

Вероятно, реакция роста при умеренной солености может быть в значительной степени следствием увеличения пропускной способности растворенных веществ, необходимых для расширения клеток [8].

Важным открытием является то, что растения могут выжить при концентрации NaCl в 600 мМ, которая может быть рекомендована для отбора растений с высокой солеустойчивостью. Более высокая концентрация NaCl вызвала гибель почти всех побегов,

Галофиты отличаются своей способностью производить высокие концентрации осмотических веществ, с которыми можно бороться, и переносить засоление за счет увеличения накопления ионов [9]. На основе культивированных кончиков побегов была разработана эффективная система клонального размножения и органогенеза побегов, которую можно использовать для крупномасштабного размножения, чтобы способствовать смягчению воздействия опустынивания на окружающую среду.

Настоящее исследование показывает, что тысячи здоровых проростков этого важного кормового вида *Climacoptera longistylota* можно успешно получить за короткий период времени. Этот высокосолеустойчивый галофит способен выживать при высоких концентрациях соли, что делает его доступным для распространения и выращивания в засушливых и пустынных территориях Республики Узбекистана.

#### Литература

- [1] Breckle S. W. An Ecological Overview of Halophytes from the Aralkum Area// In book: Handbook of Halophytes. Springer. 2021. pp. 393-451.
- [2] Акжигитова Н.И. Галофильная растительность Средней Азии и ее индикационные свойства. Ташкент: Фан, 1982. 192 с.
- [3] Grigore Marius-N., Toma C. Structural Adaptations of Halophytes: Morphology, Anatomy and Ultrastructure of Halophytes. In book: Handbook of Halophytes. Springer. 2021. p.1079-1223. doi:10.1007/978-3-030-57635-6
- [4] Сейтимова Г. А., Ескалиева Б. К., Чаудри И. М., Бурашева Г. Ш. Сравнительный компонентный анализ некоторых видов растений рода *Climacoptera*. Лекарственные растения: фундаментальные и прикладные проблемы. Материалы I Международной научной конференции (2013 г., г. Новосибирск), с.225-227.
- [5] Murashige T. and Skoog F. A revised medium for rapid growth and bio-assays with tobacco tissue cultures. 1962. Physiol. Plant. 15(3): 473 - 497.

[6] Khan M, Ungar I, Showalter A Effects of salinity on growth, water relations and ion accumulation of the subtropical perennial halophyte *Atriplex griffithi* var *stocksii*. *Annals Botanic Fennici* 2000. 85, pp. 225-232.

[7] Araújo S, Silveira J, Almedia T, Rocha I, Morais D, Viegas R Salinity tolerance of halophyte *Atriplex nummularia* L. grown under increasing NaCl levels. *Revista Brasileira de Engenharia Agricola Ambiental*. 2006. 10, pp. 848-854.

[8] Khan M, Ungar I, Showalter A Salt stimulation and tolerance in an intertidal stem succulent halophyte. *Journal of Plant Nutrition*. 2005. 28, pp. 1365-1374.

[9] Omar Aldahhak<sup>1</sup>, Salim Zaid<sup>1</sup>, Jaime A., Teixeira da Silva, Ahmad M. Abdul-Kader. In Vitro Approach to the Multiplication of a Halophyte Species Forage Shrub *Atriplex halimus* L. and in Vitro Selection for Salt Tolerance. *International Journal of Plant Developmental Biology*. 2010 Global Science Books. pp. 8-14.

**СТРУКТУРОЗАВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ  
ЦИТОКИНИНОВ НА ИНИЦИАЦИЮ ПРОЦЕССА  
КЛУБНЕОБРАЗОВАНИЯ ИЗ АПИКАЛЬНОЙ ЧАСТИ РАСТЕНИЯ,  
РАЗМНОЖАЕМОГО *IN VITRO***

**Холмуратов Э.Г., Насырова Г.Б., Сабинова М.Ш.**

*Институт Биоорганической химии АН РУз, Республика Узбекистан, г.Ташкент 100125,  
ул. Мирзо Улугбека 83, Институт биоорганической химии АН РУз, biorast50@mail.ru*

Незаменимость цитокининов в практике биотехнологии растений обуславливается тем, что эти фитогормоны обладают такими свойствами, как способность инициировать деление и дифференциацию клеток, закладку и развитие побегов [1]. Следует подчеркнуть, что в целом биотехнология растений базируется на способах культивирования изолированных клеток, тканей и органов и для каждого объекта культивирования подбираются условия, максимально обеспечивающие реализацию специфических морфофизиологических программ в зависимости от целей культивирования. Реализация морфофизиологических программ в требуемом направлении в первую очередь зависит от правильно сбалансированных соотношений в средах для культивирования таких фитогормонов, как цитокинины и ауксины. Одними из наиболее широко практикуемых в настоящее время биотехнологических методов являются методы микроклонального размножения, базирующиеся на прямой регенерации растений из узловых эксплантов [2]. В мировой практике эти методы продолжают разрабатываться по отношению ко все возрастающему числу культур, так как они, в отличие от методов, основанных на инициации процессов регенерации из каллусных тканей, максимально обеспечивают стабильность генома размножаемого материала. Способность цитокининов инициировать к росту побеги в наибольшей степени важна при разработке способов микроклонального размножения, основанных на инициации к росту побегов из уже заложенных почек.

К настоящему времени известно, что все природные цитокинины являются производными аденина, различающимися замещением в N<sup>6</sup>-группе, и представлены большим структурным разнообразием, что может обуславливать широкий спектр их биологической активности [3].

С другой стороны, следует отметить, что по отношению к такой культуре как картофель по сей день ведутся разработки способов, интенсифицирующих не только процессы роста и развития, но и, в первую очередь, способов получения микроклубней в условиях *in vitro*. Это обуславливается тем, что микроклубни по своим свойствам неидентичны клубням, полученным в полевых условиях, хорошо переносят длительный период хранения и, в отличие от растений, полученных *in vitro*, легко адаптируются к условиям грунта. Однако практически все разрабатываемые на сегодняшний день способы получения микроклубней состоят из двух этапов: первый этап – первоначальное размножение растений, а второй этап – инициация у размноженных растений процесса клубнеобразования [4]. Эти способы малоэффективны, так как растения выводятся из процесса микроразмножения. Отсюда очевидна необходимость разработки способов, позволяющих получать микроклубни, не выводя растения из процесса микроразмножения. В этом случае наиболее целесообразно использование только одного экспланта, изолированного из размножаемого растения, на получение микроклубня, а остальные экспланты, изолированные из того же растения, дальше использовать для микроразмножения.



В связи с этим, изучалось влияние экзогенных цитокининов, различающихся по замещению в N<sup>6</sup>-группе аденина – фурфууроламинопурина (кинетин), 6-бензиламинопурина (БАП) и 2-изопентиламинопурина (2-ИПА) на инициацию процесса клубнеобразования у изолированной апикальной части растений картофеля, размножаемых *in vitro*.

В эксперименте использовались растения картофеля сортов Сарнав, Пском, Кайсар (подана патентная заявка), поддерживаемые в биотехнологической коллекции. Для определения влияния цитокининов на инициацию процесса клубнеобразования изолированные апексы культивировались на средах, минеральную основу которых составляли макро- и микросоли по прописи Мурасиге и Скуга, куда добавлялись сахароза – 80 г/л, иннозитол – 100 мг/л, аденин – 40 мг/л. Условия культивирования: температура 22<sup>0</sup>С, фотопериод – 16/8 (день/ночь) и 24 ч ночь. Используемые концентрации экзогенных цитокининов: 1x10<sup>-8</sup>, 1x10<sup>-6</sup>, 1x10<sup>-4</sup>М.

В результате было показано, что по отношению к апикальным узлам четко проявлялась, как зависимость от структуры экзогенного цитокинина, так и от его концентрации. Так, наличие в структуре цитокинина изопентильной группы (2-ИПА) даже при самой высокой концентрации не оказывало заметного влияния на изолированный апекс. При изменении фотопериода наблюдалось исключительно развитие этиолированных побегов. Наличие в структуре экзогенных цитокининов фурфурильной и бензольной групп обуславливало заметное влияние на развитие изолированной апикальной части. В плане переключения процесса развития растения на процесс образования микроклубня наиболее эффективной концентрацией как для кинетина, так и для БАП оказалась 1x10<sup>-4</sup>М. В этих случаях при культивировании эксплантов в условиях полной темноты начинался процесс клубнеобразования, при этом полностью ингибировались процессы развития побега и корневой системы. Была выявлена еще одна особенность зависимости влияния высокой концентрации на процесс клубнеобразования от структуры цитокинина. Было отмечено, что сорт Сарнав образовывал микроклубни, как под влиянием кинетина, так и под влиянием БАП, сорт Кайсар образовывал микроклубни только под влиянием БАП, а сорт Пском образовывал микроклубни только под влиянием кинетина.

Таким образом, в результате было показано, что инициация процесса клубнеобразования из изолированной апикальной части растения зависит как от структуры, прежде всего по отношению к генотипу, так и от концентрации экзогенного цитокинина. Возможность иницировать процесс клубнеобразования только у экспланта, изолированного из апикальной части растения, позволяет не прерывать процесс микроразмножения растений и, тем самым не снижать интенсивности производства исходного безвирусного материала.

#### Литература

- [1] Werner, T., Motyka, V., Strnad, M., and Schmülling, T. (2001). Regulation of plant growth by cytokinin. /Proc. Natl. Acad. Sci. //USA 98, 10487–10492.
- [2] Gregory C. Phillips. In vitro Morphogenesis in Plants: Recent Advances / *In Vitro Cellular & Developmental Biology. Plant*// (Jul. - Aug., 2004), Vol. 40, No. 4 (Jul. - Aug., 2004), pp. 342-345.
- [3] Mok DW and Mok MC (2001) Cytokinin metabolism and action. /Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol //89: 89–118.
- [4] S L Asmono, V K Sari and Djenal. The effects of different concentration of sucrose and various auxin on in vitro shoot and microtuber formation of red potato (*Solanum tuberosum*, L. var Desiree). /1st International Conference on Food and Agriculture 2018. IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science// **207** (2018) 012002.

## КАРТОШКА ЎСИМЛИГИНИ МИКРОКЛОНАЛ КЎПАЙТИРИШДА ЎСИШ РЕГУЛЯТОРЛАРИДАН ФОЙДАЛАНИШ

<sup>1</sup>Бакеев Р., <sup>2</sup>Сайдуллаева Х.Т., <sup>3</sup>Хўжаназарова Б., <sup>2</sup>Юлдашев Х.А., <sup>2</sup>Гафуров М.Б.,  
<sup>1</sup>Исмоилова К.

<sup>1</sup>Гулистон давлат университети

<sup>2</sup>ЎзР ФА О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти

<sup>3</sup>Бухоро давлат университети, e-mail:khulkarsxt@gmail.com

Ўсимликларни кўпайтиришнинг энг қулай ва замонавий усуллари ишлаб чиқиш биотехнологиянинг долзарб муаммоларидан биридир. Ўсимликларни микроклонли кўпайтириш патогенсиз ўсимлик материални чекланмаган миқдорда олиб, ўсимлик етиштиришга ортиб бораётган талабларни қондиришда жуда муҳим.

*In vitro* шароитида ўсимликларнинг микроклонал кўпайтириш технологияси анъанавий усулларга нисбатан юқори кўпайиш коэффициенти таъминлайди. Микроклонал кўпайиш усули билан кўпайиш коэффициенти битта она ўсимлигидан йилига юз минглаб ва ҳатто миллионлаб регенерант ўсимликларга ошириш мумкин бўлади. Ўсимликларни микроклонал кўпайтиришда ўсиш регуляторларини роли муҳим бўлиб, уларнинг экзоген таъсири туфайли ўсимлик хужайраси бутун бир ўсимлик организмни ҳосил қилади. Сон жиҳатидан ўсиб бораётган аҳолини сифатли қишлоқ хўжалиги маҳсулотларига, тўйимли озиқ-овқатга, ўсимликлардан олинган табиий дори воситаларига бўлган эҳтиёжини қондиришда ўсиш регуляторларини қўллаш асосида ўсимликларни микроклонли кўпайтириш мақсадга мувофиқдир [1-7].

Кўплаб тадқиқотчилар [8] томонидан ўсимликларни микроклонли кўпайтиришда озукавий муҳитни қўшимча фитогормонлар билан бойитиш ҳисобига юқори натижалар олинган, бироқ бу усул фитогормонларни узлуксиз микроклонли кўпайтириш режалаштирилган қишлоқ хўжалиги экинлари учун катта ҳаражатлар сарфланишига олиб келади. Шунинг эътиборига олган ҳолда Гулистон давлат университети “Экспериментал биология” лабораториясида культураланган картошка ўсимлигини микроклонли кўпайтиришда ЎзР ФА О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти олимлари томонидан ўсимлик хом-ашёсида олинган ХТ-7, ХТ-10, ХТ-13 ўсиш регуляторларининг янги авлодидан фойдаланилди.

Таҷриба давомида ўсимликларни культуралаш ва микроклонли кўпайтиришда MS озукавий муҳити қўлланилди. Микроклонли кўпайтириш учун қўлланилган MS озукавий муҳити таркибига ХТ-7, ХТ-10, ХТ-13 ўсиш регуляторларининг  $10^{-6}$ М ва  $10^{-7}$ М концентрацияли эритмалари киритилди, назоратда эса MS озукавий муҳити таркиби сақланди. Изоляцияланган ўсимлик тўқимасини *in vitro* да культуралаш умумқабул қилинган биотехнология усули тавсияларга мувофиқ ўзимиз томонимиздан ишлаб чиқилган вариант асосида амалга оширилди. Культурага олиб кирилган картошка ўсимлиги микроклонли кўпайтирилди.

*In vitro* шароитида кўпайтириладиган регенерант ўсимликларнинг куртаклари бирламчи эксплантадан ажратилиб, “қаламча”ларга бўлиниб, озукавий муҳитга ўтказилди. Картошка ниҳолларини етиштириш 16 соатлик фотодаврда, люминесцент лампалар остида 18°C да амалга оширилди. Поя узунлиги ва барг пластикаси сони кузатиб борилди. Олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, микроклонли кўпайтирилган 10 - кунда ХТ-7 регулятори билан бойитилган озукавий муҳитда картошка ниҳоллари пояси 5,8 см ни, барг пластинкалари сони 5,0 донани ташкил этди. ХТ-10 регуляторли озукавий муҳитдаги

натижаларда поя узунлиги 3,4 см, барг пластинкалари сони 4,5 дона эканлиги қайд этилди. ХТ-13 регулятори бойитилган озука муҳитидаги картошка поясининг узунлиги 4,9 см, барг пластинкалари сони 7,5 донани ташкил этди. Назоратда қолган вариантларга нисбатан паст кўрсаткич кузатилиб, поя узунлиги 2,55 см га, барг пластинкасини сони 3,0 тага тенг бўлди.

Кузатувнинг 15-кунида ХТ-7 регулятори билан бойитилган озукавий муҳитда ўсаётган картошка пояси 8,6 см га тенг бўлиб, поя узунлиги назоратга нисбатан 4,5 см, барг пластинкаси сони 8,5 дона бўлиб, назоратга нисбатан 3,5 донага ортган. Ушбу вариантда тажриба давомида баргларни ранги бошқаларига нисбатан сарғиш рангга кирганлиги қайд этилди.

ХТ-10 регуляторли озукавий муҳитдаги олинган натижаларда поя узунлиги 4,25 см, назоратга нисбатан поядаги фарқ 0,875 см га тенг. Барг пластинкаси сони 7,5 дона бўлиб, назоратга нисбатан барг сони 2,5тага ортган. Ушбу регулятор қўлланган вариантда ҳам илк баргларни сарғайиши кузатилди. Ушбу регулятор қўлланган вариантда поя узунлигидаги фарқ катта эмас, бироқ, барг пластинкаси сонини ортиши, ер устки яшил масса ортишига, фотосинтетик сатҳ ортишига олиб келади.

ХТ-13 регулятори бойитилган озука муҳитидаги картошка культураси билан назоратдаги культура ўртасида сезиларли фарқ қайд этилди, поя узунлиги мос равишда 6,5см ва 3,85см, барг пластинкаси сони 9,0 ва 5,0 дона. Ушбу вариантда микроклонли кўпайтирилган поя сегментларида кўшимча пояларнинг ҳосил бўлиши кузатилди. Бу ҳолат узлуксиз микроклонал кўпайтириладиган ўсимликдан сон жиҳатдан кўп кўчатлар олиш имконини бериши мумкин. Шунингдек олдинги вариантларда кўзга ташланган сарик барглар қайд этилмади. Олинган натижаларга кўра, тадқиқотлар давомида *in vitro* шароитида картошка ўсимлигининг микроклонли кўпайтириш учун қўлланган ХТ-7, ХТ-10, ХТ-13 ўсиш регуляторларидан ХТ-13 регулятори энг самарали таъсир этиш хусусиятига эга деган хулосага келиш мумкин.

Юқорида таъкидланганидек, эришилган натижалар айнан ўсимликнинг хусусияти ва ХТ-13 регуляторининг кимёвий таркибига чамбарчас боғлиқ. Регулятор томонидан бир вақтнинг ўзида ўсимлик хужайрасини бўлиниши ва ўсишини бошқаралишини ўсимликка эндоген таъсир этувчи ауксин ва цитокинин фаоллиги билан таққослаш мумкин. Демак, ўсимликларни узлуксиз микроклонли кўпайтиришда самарали таъсир этувчи, иқтисодий тежамкор ХТ-13 каби ўсиш регуляторларини қўллаш мақсадга мувофиқдир.

#### **Адабиётлар**

- [1] Бутенко Р.Г. Биология клеток высших растений *in vitro* и биотехнологии на их основе. – М. : ФБК-ПРЕСС, 1999. – 160 с.
- [2] Висящева Л.В., Соколова Т.А. Промышленное цветоводство. – М.: Агропромиздат, 1991. – 386 с.
- [3] Козицкий Ю.Н., Борукаева М.Ф., Смирнова Н.С. Регуляторы роста и микроразмножение цветочных культур // Цветоводство. – 1980. – №2. – С. 13-15.
- [4] Мазур А.М., Калашникова Е.А. Клональное микроразмножение ценных гибридов лилий // Сельскохозяйственная биотехнология. Избранные работы. – М.: Евразия, 2000. – С. 126-149.
- [5] Мокшин Е.В., Лукаткин А.С. Масс-клональное размножение ценных гибридов лилий // Вісник Харківського національного аграрного університету. Серія «Біологія». – 2002. – №9(1). – С. 77-81.
- [6] Мокшин Е.В., Лукаткин А.С. Масс-клональное размножение гладиолуса *in vitro* // Биотехнология. – 2005. – №1. – С. 19-26.

[7] Мокшин Е.В., Лукаткин А.С. Культура клеток и тканей растений: учеб. пособие. – Саранск: Изд-во Мордовского ун-та, 2012. – 104 с.].

[8] Salehzadeh Sh., Daneshvar M.H., Moallemi N. Indirect Organogenesis from Scale, Leaf Primordia and Immature Floret Explants of *Hyacinth* (*Hyacinthus orientalis* L.) // American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci. – 2008. – V. 4, № 5. – P. 640-645

МАРКЕРЛАРИГА АСОСЛАНГАН СЕЛЕКЦИЯ УСУЛИДА ТОЛА  
СИФАТ БЕЛГИЛАРИГА БИРИККАН ЛОКУСЛАРНИ БИР  
ГЕНОТИПГА ЖАМЛАШ

Дарманов М.М., Макамов А.Х., Буриев З.Т., Абдурахмонов И.Ю.

111215, Тошкент вилояти, Қибрай тумани Университет кўчаси, 2-уй. Геномика ва  
биоинформатика маркази, e-mail: [muxtordarmanov@gmail.com](mailto:muxtordarmanov@gmail.com)

Дунё бўйича ғўза етиштириладиган майдонларнинг 95% ни ўрта толали ғўза (*G. hirsutum*) тури ташкил этиб, унинг тола сифат кўрсаткичларини яхшилаш дунё ғўза селекцияси дастурининг муҳим муаммоларидан бири ҳисобланади. Шу сабабли янги навларни яратишда ғўза селекциясига ДНК маркерларига асосланган селекция (МАС) технологиясини тадбиқ этган ҳолда тадқиқотларни олиб бориш муҳим. Ғўзанинг ҳосилдорлик, тола сифати ва ташқи таъсирларга чидамлилиги каби белгиларини яхшилашда ҳамда генларни интрогрессия қилишда ДНК маркерларининг аҳамияти катта. МАС технологияси янги навлар яратишда кам вақт талаб қилиши жиҳатидан анъанавий селекция усуллариغا нисбатан бирмунча самарадорлиги, асосийси яратилаётган навлар фақатгина фенотип бўйича эмас, балки генотип бўйича ҳам танлаб борилиши билан муҳим саналади.

Тадқиқотимизда аввалги LD карталаштириш бўйича олиб борилган ишларимизда МАС дастури учун тақдим этилган тола сифат белгиларига бириккан ДНК маркерлари ҳамда мақсадли QTL ни танланган навга ўтказиш учун тола сифат белгиларига генетик бириккан QTL га эга бўлган донор генотиплар жалб қилинди.

Биз донор линияларни реципиент сифатида олинган *G. hirsutum* турига мансуб “Андижон-35” ва “Оққўрғон-2” маҳаллий элита навлари билан ўзаро чатиштирдик. Сўнг олинган F<sub>1</sub> дурагайлари (Андижон-35 x Saenr Pena85) ва (Оққўрғон-2 x C-419) бир-бири билан ўзаро чатиштириб, биринчи авлод мураккаб дурагай F<sub>1</sub> [(Андижон-35 x Saenr Pena85) x (Оққўрғон-2 x C-419)] олинди. F<sub>1</sub> дурагайлари реципиент Андижон-35 нави билан бешинчи авлодгача такрорий беккросс чатиштирилди. Ҳар бир авлод BC<sub>1-5</sub>F<sub>1</sub> популяцияларида мақсадли LD блоклари/QTL ларнинг узатилиши юқори полиморфик SSR маркерлари BNL1604 ва NAU2277 ёрдамида текшириб борилди. Кейинги босқичларда юқори тола сифати ва мақсадли LD блокига эга бўлган, маркер локуслари бўйича гомозигота ҳолатидаги, агрономик белгилари реципиент навларга нисбатан яхшилланган генотипларни танлаб олинди. Натижада, биз BC<sub>5</sub>F<sub>5</sub> авлодига мансуб линиялардан янги “Заковат” ғўза навини яратишга эришдик.

“Заковат” янги ғўза навининг тола узунлиги, қўсак оғирлиги, 1000 дона уруғининг вазни, тола ҳосилдорлиги каби микдорий кўрсаткичлари лабораторияда таҳлил қилинди. Лаборатория таҳлили шуни кўрсатдики, реципиент Андижон-35 ва Наманган-77 назорат навида толасининг ўртача штапел узунлиги 34,0 ва 32,0 мм, “Заковат” навида эса 38 мм ни ташкил этди. Ўтказилган QTL ларнинг ижобий таъсири туфайли “Заковат” ғўза нави тола узунлиги реципиент Андижон-35 нави толаси узунлиги ўртасида сезиларли фаркни кўрсатди.

Тола сифат натижалари шуни кўрсатдики, ҳар иккала QTL локуслари бўйича гомозигота ҳолатида бўлган янги “Заковат” ғўза нави тола узунлиги (Len) 1,20 дюйм, тола мустаҳкамлиги (Str) 36,0 гс/текс, тола чўзилувчанлиги (Elg) 7,0% ва микронеър (Mic) 4.3 кўрсаткичга эга бўлди. Андижон-35 навида эса бу кўрсаткичлар анча паст бўлиб, тола узунлиги - 1,13 дюйм, мустаҳкамлиги - 32,0 гс/текс, чўзилувчанлиги -6,4% микронеър (Mic) 4,8 кўрсаткични намоён этди.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ.....</b>	<b>3</b>
<b>ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ</b> <b>Салихов Ш.И., Абдурахманов И.Ю., Егоров А.М., Ощепкова Ю.И.,</b> <b>Зиявитдинов Ж.Ф., Бердиев Н.Ш., Зияев Х.Л.....</b>	<b>4</b>
<b>КОМБИНАТОРНАЯ ХИМИЯ И БИОЛОГИЯ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ</b> <b>БИОМЕДИЦИНЫ</b> <b>Габибов А.Г.....</b>	<b>7</b>
<b>РЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ</b> <b>И ЕЕ ПОДАВЛЕНИЕ ИНГИБИТОРАМИ</b> <b>Егоров А.М.....</b>	<b>8</b>
<b>АДРЕСНЫЕ СТРУКТУРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ РАКА</b> <b>Деев С.М.....</b>	<b>9</b>
<b>ОСОБЕННОСТИ ХИМИКО-ФЕРМЕНТАТИВНОГО СИНТЕЗА</b> <b>МОДИФИЦИРОВАННЫХ НУКЛЕОЗИДОВ</b> <b>Константинова И.Д., Фатеев И.В., Елецкая Б.З., Берзина М.Я., Смирнова О.С.,</b> <b>Кнорре В.Д., Уранская Е.А., Мирошников А.И.....</b>	<b>11</b>
<b>КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПРЕПАРАТ</b> <b>БИОМАЙРИН НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ</b> <b>Шомуротов Ш.А., Ахмедов О.Р., Тураев А.С.....</b>	<b>13</b>
<b>MOLECULAR BASIS FOR MAMBALGIN-2 SELECTIVITY AMONG</b> <b>HETEROTRIMERIC AND HOMOTRIMERIC ACID-SENSING CHANNELS</b> <b>Lyukmanova E.N., Zaigraev M.M., Kulbatskii D.S., Isaev I.B., Kukushkin I.D.,</b> <b>Bychkov M.L., Shulepko M.A., Chugunov A.O., Kirpichnikov M.P.....</b>	<b>16</b>
<b>BUILD-UP OF HYBRID NANOSTRUCTURED MATERIALS PLATFORM FOR</b> <b>NANO CONVERGENCE RESEARCH</b> <b>Seunghyun Lee.....</b>	<b>18</b>
<b>ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ ДЛЯ КОНТРОЛЯ БОЛЕЗНЕЙ</b> <b>РАСТЕНИЙ</b> <b>Мирошников К.А., Лукьянова А.А., Токмакова А.Д., Евсеев П.В.....</b>	<b>20</b>
<b>ULTRASENSITIVE OPTICAL SENSING SYSTEMS FOR TOXIC BIOCHEMICAL</b> <b>MOLECULES USING FUNCTIONALIZED HYBRID NANOMATERIALS</b> <b>Sharipov M., Azizov S., Turaev A., Lee Y.I.....</b>	<b>21</b>
<b>NON-TARGET METABOLITE SCREENING FOR BIOACTIVE COMPOUNDS IN</b> <b>TROPICAL AND POLAR AREA USING ULTRA-HIGH-RESOLUTION AND</b> <b>CYCLIC ION MOBILITY MASS SPECTROMETRY</b> <b>Sunghwan Kim.....</b>	<b>23</b>
<b>ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛКАЛОИДОВ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ</b> <b>ПРОИЗВОДНЫХ. ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ</b> <b>Азимова Ш.С., Терентьева Е.О., Хамидова У.Б., Умарова М.У., Пиякина Г.А.,</b> <b>Виноградова В.И., Журакулов Ш. Н., Кадирова Д.Б., Арипова С.Ф., Алимов</b> <b>Т.Р., Бобоев К.Т.....</b>	<b>26</b>
<b>ПЕПТИДНЫЕ ТОКСИНЫ ДЛЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В</b> <b>МЕДИЦИНЕ И СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ</b> <b>Козлов С.А.....</b>	<b>27</b>



HUMAN PROTEIN SLURP-1 AND ITS SYNTHETIC PEPTIDE MIMETIC PROVIDE EFFICIENT AND PROLONGED THERAPY OF EPIDERMOID CARCINOMA <i>IN VIVO</i>	
Shenkarev Z.O., Shlepova O.V., Shulepko M.A., Bychkov M.L., Shipunova V.O., Deyev S.M., Kirpichnikov M.P., Lyukmanova E.N.....	29
РАЗРАБОТКА ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ МЕХАНОХИМИИ	
Халиков С.С.....	30
РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ МЕСТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ( <i>LAGOSCHILUS INEBRIANS</i> , <i>GLYCYRRHIZA GLABRA</i> )	
Матчанов А.Д, Собирова Ф.А, Бекпулатова Б.М, Давлатбоева Д.О., Эсанов Р.С.....	33
УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ.....	35
ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОГО ПОТЕНЦИАЛА АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ В ОТНОШЕНИИ SARS-COV-2	
Хандажинская А.Л., Матюгина Е.С., Маслова А.А., Кезин В.А., Кочетков С.Н.....	36
ВЛИЯНИЕ ЧАСТИЦ, ПОКРЫТЫХ БЕЛКОМ RBD SARS-COV-2, НА НЕЙТРОФИЛ-ОПОСРЕДОВАННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ У МЫШЕЙ	
Охрименко И.С., Болховитина Е.Л., Вавилова Ю.Д., Загрядская Ю.А., Сапожников А.М., Богородский А.О., Борщевский В.И., Шевченко М.А.....	38
РАДИКАЛЬНОЕ ДЕГАЛОГЕНИРОВАНИЕ И ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗА <i>E. coli</i> : КАК ПРИМЕСЬ 2',3'-АНГИДРОИНОЗИНА ПРЕПЯТСТВУЕТ СИНТЕЗУ 2-ФТОРКОРДИЦЕПИНА	
Каюшин А.Л., Арнаутова А.О., Константинова И.Д., Мирошников А.И.....	40
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДОВ $\beta$ -АМИЛОИДОВ, КАК НЕУПОРЯДОЧЕННЫХ БЕЛКОВ И ПЕРСПЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	
Охрименко И.С., Волынский П.Е., Бершацкий Я.В., Злобина В.В., Долотова С.М., Кузьмичев П.К., Камынина А.В., Загрядская Ю.А., Павлов К.В., Ефремов Р.Г., Бочаров Э.В.....	42
НОВЫЕ ФЛЕКСИМЕРНЫЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ: ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	
Матюгина Е.С., Елецкая Б.З., Фатеев И. В., Константинова И.Д., Кочетков С.Н., Хандажинская А.Л.....	44
БЕЛОК LYSTAR5 ИЗ МОРСКОЙ ЗВЕЗДЫ <i>ASTERIAS RUBENS</i> – СТРУКТУРНЫЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ГОМОЛОГ НЕЙРОМОДУЛЯТОРА МЛЕКОПИТАЮЩИХ LYNX2	
Черников А.М., Шулепко М.А, Парамонов А.С., Махонин А.М., Бычков М.Л., Кульбацкий Д.С., Шабельников С.В., Шенкарев З.О., Люкманова Е.Н.....	46
STRUCTURAL BASIS FOR THE TRANSMEMBRANE SIGNALING AND DRUG-INDUCED ACTIVATION OF THE TRK RECEPTORS	
Kot E.F., Goncharuk S.A., Vasilieva E.V., Shabalkina A.V., Franco M.L., Arseniev A.S., Benito-Martínez A., Mario Costa, Cattaneo A., Vilar M., Mineev K.S.....	48
ANALGETIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS IN VIVO, SPATIAL STRUCTURE, AND TRPA1 MODULATION OF THE KUNITZ-TYPE PEPTIDE HCIQ2C1	

Kulbatskii D.S., Mironov P.A., Oreshkov S.D., Paramonov A.S., Menshov A.S., Kvetkina A.N., Klimovich A.A., Pislyagin E.A., Leichenko E.V., Lyukmanova E.N., Shenkarev Z.O.....	49
STRUCTURE, FUNCTION, AND MEMBRANE INTERACTION OF THE PHA1B CTENITOXIN, A TRPA1 MODULATOR FROM THE BRAZILIAN ARMED SPIDER	
Mironov P.A., Chernaya E.M., Zaigraev M.M., Kulbatskii D.S., Shulepko M.A., Paramonov A.S., Lyukmanova E.N., Shenkarev Z.O.....	50
STUDY OF FUNCTIONAL ACTIVITY AND STRUCTURAL-DYNAMIC FEATURES OF THE HUMAN THREE-FINGER NEUROMODULATOR LYNX2	
Paramonov A.S., Bychkov M.L., Kulbatskii D.S., Zaigraev M.A., Kocharovskaya M.V., Shulepko M.A., Chugunov A.O., Kirpichnikov M.P., Shenkarev Z.O., Lyukmanova E.N.....	51
СТРУКТУРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ ЗАЩИТНЫХ ПЕПТИДОВ РАСТЕНИЙ	
Рогожин Е.А.....	53
ТРИТЕРПЕНОВЫЕ КИСЛОТЫ ЧАШЕЛИСТИКОВ МОРОШКИ <i>RUBUS CHAMAEMORUS L.</i>	
Гончарова В.А., Иванова Е.В., Чайникова-Вахрушева Т.Н., Ведерников Д.Н....	54
ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ЛИШАЙНИКОВ: ВЫДЕЛЕНИЕ, ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И СИНТЕЗ НА ИХ ОСНОВЕ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	
Лузина О.А., Филимонов А.С., Салахутдинов Н.Ф.....	56
ФИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОРНЕЙ <i>FERULA FOETIDA (BUNGE) REGEL</i>	
Хоснутдинова Т.С., Гемеджиева Н.Г., Султанова Н.А., Каржаубекова Ж.Ж.....	58
FEATURES OF THE ACTION OF BACTERIAL MELANIN ON THE ORGANOGENESIS OF SOME SPECIES OF THE NATIVE FLORA OF BELARUS PROMISING FOR GREENING OF URBAN AREA	
Bashylau A.V., Lapchanka E.A., Spiridovich E.V.....	60
БЕТА 1-АДРЕНОРЕЦЕПТОР, СОЛЮБИЛИЗИРОВАННЫЙ В ФОРМЕ НАНОДИСКОВ: СКРИНИНГ РАЗЛИЧНЫХ АМФИПАТИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРОВ	
Пекло М.М., Липатова Л.Н., Каширина Н.М., Шарф Т.В., Кузнецова И.Б., Ефремов Е.Е., Янушевская Е.В., Руткевич П.Н., Рыбалкин И.Н., Власик Т.Н....	62
ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ НУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗ РНР, ТР И УР В ДРОЖЖАХ <i>PICHA PASTORIS</i> И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ СУБСТРАТНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ	
Сасмаков С.А., Абдурахманов Ж.М., Долимов Х.Х., Хасанов Ш.Ш., Аширов О.Н., Садуллаев Т.Х., Насриддинов Х.З., Боймирзаев А.Б., Эшбоев Ф.Б., Азимова Ш.Ш.....	64
ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛИРОВАНИЯ ГЛИОМ ПО КОЛИЧЕСТВЕННОМУ АНАЛИЗУ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ТКАНЕЙ ОПУХОЛИ И ПРЕТУМОРАЛЬНОЙ ЗОНЫ	
Кочаровская М.В., Парамонов А.С., Медяник И.А., Яшин К.С., Шенкарев З.О.	66
ВЛИЯНИЕ ТОКСИНОПОДОБНЫХ ЭНДОГЕННЫХ БЕЛКОВ ЧЕЛОВЕКА LYRD6A И LYRD6B НА СИНАПТИЧЕСКУЮ И НЕЙРОНАЛЬНУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ МОЗГА	

<b>Исаев А.Б., Кульбацкий Д.С., Бычков М.Л., Андреев-Андреевский А.А., Кирпичников М.П., Люкманова Е.Н.....</b>	<b>68</b>
<b>МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТА ПРОСТАГЛАНДИН-Н-СИНТАЗЫ С СУБСТРАТНЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ</b>	
<b>Кривошей А.В., Вржеш П.В.....</b>	<b>70</b>
<b>СЕКРЕТИРУЕМЫЙ БЕЛОК ЧЕЛОВЕКА SLURP-2 УСКОРЯЕТ МИГРАЦИЮ КЕРАТИНОЦИТОВ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЯ С НИКОТИНОВЫМ РЕЦЕПТОРОМ <math>\alpha 7</math> ТИПА</b>	
<b>Шлепова О.В., Бычков М.Л., Шулепко М.А., Шенкарев З.О., Кирпичников М.П., Люкманова Е.Н.....</b>	<b>72</b>
<b>ОНКОПРОТЕКТОРНЫЙ БЕЛОК ЧЕЛОВЕКА SLURP-1 СОВМЕСТНО С ИНГИБИТОРАМИ EGFR И ERK ТОРМОЗИТ МИГРАЦИЮ КЛЕТОК МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ</b>	
<b>Кириченко А.В., Михайлова И.Н., Люкманова Е.Н., Бычков М.Л.....</b>	<b>74</b>
<b>DESIGN AND FABRICATION OF SUPERHYDROPHOBIC MEMBRANES FOR SEPARATION PROCESS</b>	
<b>Zhexenbek Toktarbay, Aida Ardaykyzy, Talshyn Yetish.....</b>	<b>77</b>
<b>МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФИТОМЕДИЦИНА – КЛЮЧ К РЕГРЕССИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА</b>	
<b>Ундрицов И.М., Ундрицов М.И., Ундрицов В.М.....</b>	<b>79</b>
<b>ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ОБРАЗОВАНИИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ СИСТЕМ ХИТОЗАНА</b>	
<b>Нургалиев И.Н., Бурханова Н.Ж., Рашидова С.Ш.....</b>	<b>81</b>
<b>KALIAM 3.0: БАЗА ДАННЫХ ПРИРОДНЫХ, ИСКУССТВЕННЫХ И МЕЧЕНЫХ ПОЛИПЕПТИДОВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ</b>	
<b>Кузьменков А.И., Крылов Н.А., Табакмахер В.М., Юрьева Д.А., Василевский А.А.....</b>	<b>83</b>
<b>ВЫЗЫВАЮЩИЙ БОЛЬ ПЕПТИД НОВОГО СТРУКТУРНОГО КЛАССА ИЗ АКТИНИИ <i>METRIDIUM SENILE</i> ЯВЛЯЕТСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИМ МОДУЛЯТОРОМ КИСЛОТОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО ИОННОГО КАНАЛА 1A</b>	
<b>Осмаков Д.И., Хасанов Т.А., Минеев К.С., Дьяченко И.А., Козлов С.А., Андреев Я.А.....</b>	<b>85</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ФЕРОМОНИТОРИНГА В УЗБЕКИСТАНЕ</b>	
<b>Ходжаев Ш.Т., Эшматов О.Т., Абдувахабов А.А., Салихов Ш.И., Абдукахаров В.С., Холбеков О.Х., Шакирзянова Г.С., Касымжанова М.М.....</b>	<b>86</b>
<b>ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ D-ГЛЮКОНОЛАКТОНА НА ТЕРМИТАХ</b>	
<b>Шакирзянова Г.С., Холбеков О.Х., Тогаев У.Р., Бабаев Б.Н., Тилябаев З., Абдукахаров В.С.....</b>	<b>88</b>
<b>СТРАТЕГИЯ ВЫВОДА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА МИРОВОЙ РЫНОК</b>	
<b>Мурашев А.Н.....</b>	<b>91</b>
<b>ПОСТЕРНЫЕ ДОКЛАДЫ.....</b>	<b>95</b>
<b>CHIMERIC PROTEINS HSP70-BARSTAR AND BARSTAR-HSP70 FOR TARGETED DELIVERY OF HSP70 TO THE SURFACE OF TUMOR CELLS</b>	
<b>Ovsyanikova O.V., Alekseeva L.G., Shulga A.A., Grechikhina M.V., Shustova O.A., Kovalenko E.I., Deev S.M., Sapozhnikov A.M.....</b>	<b>96</b>

N-ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИНЫ С АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ, ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ	
<b>Афанасьева Е.Ю., Калдыркаева О.С., Арзамасцев Е.В., Борисова Е.Я.....</b>	<b>97</b>
ПРИРОДНЫЙ ПРИНЦИП РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ – N-ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ И КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ – КАК ПРИЕМ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ	
<b>Афанасьева Е.Ю., Калетина Н.И.....</b>	<b>100</b>
SUCCESSES AND PROSPECTS IN CREATION OF NEW DOSAGE FORMS OF WELL-KNOWN ANTIARRHYTHMIC DRUGS	
<b>Uzbekov V.V., Oshchepkova Yu.I., Salikhov Sh.I.....</b>	<b>103</b>
CHEMO-ENZYMATIC SYNTHESIS OF NEW RIBAVIRIN ANALOGS	
<b>Smirnova O.S., Konstantinova I.D.....</b>	<b>104</b>
ISOLATION OF ACHE AND ACHI ACTIVITE PEPRIDES FROM SHEEP BRAIN	
<b>Kelaimu R., Wali A., Aili Y., Gao Y.H., Yang Z., Wang Y.H., Berdiev N., Mirzaakhmedov Sh., YiliA., Aisa H.A.....</b>	<b>105</b>
COMPARISON OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND BIOACTIVITY OF EXTRACTION FROM TIANSHAN RED DEER ABOMASUM MUCOSA BY DIFFERENT EXTRACTION METHODS	
<b>Yang Z., Wali A., Aili Y., Gao Y.H., Wang Y.H., Berdiev N., Mirzaakhmedov Sh., Yili A., Aisa H.A.....</b>	<b>106</b>
DETERMINATION AND ISOLATION OF LICHEN FUNGI INTO CULTURE OF AKMOLA REGION OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN	
<b>Mamytbekova G.K., Naekova S.K., Kataeva O.A., Serikbai G., Aikeshev B.M., Suleimen Ye.M.....</b>	<b>107</b>
INFLUENCE OF COMPLEX MINERAL FERTILIZERS (NPK) OF DIFFERENT PROPORTIONS ON PHYTOCHEMICAL CONTENT AND BIOMORPHOLOGICAL PARAMETERS OF <i>SILYBUM MARIANUM (L.) GAERTN</i>	
<b>Abduazimova D.Sh., Gayibova S.N., Gayibov U.G., Makhmudov A.V., Zaripova M.R.....</b>	<b>109</b>
ИЗУЧЕНИЕ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ <i>LOPHANTHUS SCHTSCHUROWSKIANUS</i>	
<b>Аскаррова О.К., Ганиев А.А., Бобакулов Х.М., Сиддигов Д.Р., Ботиров Э.Х.....</b>	<b>111</b>
АЛКАЛОИД ТРИХОДЕСМИН ИЗ РАСТЕНИЯ <i>RINDER A OBLONGIFOLIA</i> M.ROP	
<b>Рузибаева Р.М., Окманов Р.Я., Мукаррамов Н.И., Боймуродов Б.М., Ешимбетов А.Г.....</b>	<b>114</b>
ANALYSIS OF SECONDARY METABOLITES OF THE ENDOPHYTIC FUNGUS OVATOSPORA SENEGALENSIS FROM FLOWERS OF <i>VERNONIA ANTHELMINTICA</i>	
<b>Ning H., Abdulladjanova N., Mavlonov G., Abdulla R., Rustamova N., Wali A., Yili A.....</b>	<b>116</b>
OPTIMIZATION OF THE FERMENTATION PROCESS, CHARACTERIZATION, AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF EXOPOLYSACCHARIDES PRODUCED FROM AZOTOBACTER AS101	
<b>Paerhati P., Yili A.....</b>	<b>118</b>
ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ РИБОЗИДОВ 3,5-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ	

<b>Фатеев И.В., Сасмаков С.А., Абдурахманов Ж.М., Зияев А.А., Фролова В.Д., Есипов Р.С., Азимова Ш.С., Мирошников А.И., Константинова И.Д.....</b>	<b>121</b>
CHONDROITIN SULFATE-BASED NANOMATERIALS FOR CANCER DRUG DELIVERY	
<b>Sindarov B.A., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Amonova D.M., Huang Y., Boydedayev A.A., Mehmanov I.Y., Wang H.....</b>	<b>122</b>
SYNTHESIS OF NEW PARA-SUBSTITUTED ANILINE DERIVATIVES AS POTENTIAL HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS	
<b>Lisouskaya M., Mikhalechuk A.....</b>	<b>124</b>
SYNTHESIS OF THE HYDROPHILIC PART OF DRUG DELIVERY NANOPARTICLE	
<b>Suyundikov M.K., Abdusalamov J.T., Azizov Sh.I., Sharipov M.A., Khusainova R.A., Tillaeva U.M., Turaev A.S.....</b>	<b>126</b>
STEVIA REBAUDIANA O'SIMLIGI XOMASHYOSI DITERPEN GLIKOZIDLAR TARKIBINI O'RGANISH	
<b>Saidova G.E., Botirov R.A., Mutalova D.K., Sadikov A.Z., Sagdullayev Sh.Sh.....</b>	<b>128</b>
BIS (QUOLIN-8-OLATO) DINITRATO- DIAKVA NICKEL(II) KOMPLEKSI SINTEZI VA XIRSHFELD SIRTI TAHLILI	
<b>Nazarov Y.E., Turayev X. X., Ashurov J.M.....</b>	<b>130</b>
CRYSTAL SYNTHESIS OF THE 8-OXYQUINOLINE COMPLEX IN THE PRESENCE OF Fe (II) AND HYDROCHLORIC ACID AND HIRSCHFELD SURFACE ANALYSIS	
<b>Nazarov Y.E., Turaev Kh.Kh., Ashurov J.M.....</b>	<b>133</b>
NORFLOKSASINING Cu (I) XLORID BILAN HOSIL QILGAN YANGI KOMPLEKSINING SINTEZI VA TUZILISHI	
<b>Rasulov A.A., Yeshimbetov A.G., Ashurov J.M., Ibragimov B.T.....</b>	<b>136</b>
ISOLATION OF CURCUMIN AND HYPERICIN EXTRACTS FROM CURCUMA LONGA AND HYPERICUM PERFORATUM L PLANTS	
<b>Qilichev Z.O., Suyundikov M.K., Abdusalamov J.T., Azizov Sh.I., Sharipov M.A., Azizov I.K., Turaev A.S.....</b>	<b>138</b>
GANODERMA LUCIDUM БАЗИДИАЛ ЗАМБУРУҒИДАН МЕЛАНИН АЖРАТИБ ОЛИШ ВА УНИНГ ФИЗИК-КИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИНИ ЎРГАНИШ	
<b>Халилова Г.А., Хайтметова С.Б., Мухитдинов Б.И., Маккамбоева С.Р., Тураев А.С.....</b>	<b>140</b>
SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TOSYLATED GALACTOMANNAN DERIVATIVES	
<b>Mehmanov I.Y., Amonova D.M., Muhitdinov B.I., Turaev A.S., Kirgizbaev H.H., Amonova N.M., Boydedayev A.A., Sindarov B.A.....</b>	<b>142</b>
ФЛАВОНОИДЫ ЛЕПЕСТКОВ CROCUS SATIVUS И ИХ АНТИГИПОКСИЧЕСКАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТИ	
<b>Махмудова Ш.Р., Нарбутаева Д.А., Охундедаев Б.С., Нишанбаев С.З.....</b>	<b>143</b>
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ФЛАВОНОИДОВ В КОРНЯХ РАСТЕНИЯ KOROLKOVA SEVERZOVII	
<b>Хужаева Н.Т., Хужаев В.У., Умархонов Х.В.....</b>	<b>145</b>
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛАБРИДИНА В КОРНЯХ СОЛОДКИ МЕТОДОМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ	
<b>Саноев А.И., Муталова Д.К., Жураев О.Т., Сагдуллаев Ш.Ш.....</b>	<b>147</b>



РАЗРАБОТКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКИММИАНИНА В СЫРЬЕ <i>HAPLOPHYLLUM PERFORATUM</i> МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ Саноев А.И., Ботиров Р.А., Жураев О.Т., Нигманова Ш.М., Садиков А.З., Сагдуллаев Ш.Ш.....	149
TRITERPENE SAPONIN FROM <i>DIANTHUS HELENAE</i> Yusupova U.Yu.....	152
ПОЛУЧЕНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ <i>MEDICAGO SATIVA</i> ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТЕРОКАЛЬЦИНОЗА Филатова А.В., Шомуратов Ш.А., Джурабаев Д.Т., Мамадрахимов А.А., Тураев А.С.....	154
<i>RUBIA TINCTORUM</i> L O'SIMLIGINI ILDIZIDAN QURUQ EKSTRAKTNI OLISH USULI Ishmuratova A.S., To'raev A.S., Ibragimov B.T., Ashurov J.M., Xajibaev T.A., Islomov A.X.....	156
<i>BETULA TURKESTANICA</i> ROTH COMPARATIVE STUDY OF EXTRACTS OF SUBSTANCES IN THE COMPOSITION OF PLANTS Boboyorova Sh.M., Gafurov M.B., Baykhanova N.H., Boboyev B.N., Berdiyev E.T., Khaitov F.J., Yuldashev Kh.A.....	158
ВЫДЕЛЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ ОБОЛОЧЕК <i>AESCLUS HIPPOCASTANUM</i> L. Филатова А.В., Шомуратов Ш.А., Азимова Л.Б., Джурабаев Д.Т., Тураев А.С....	160
OPTIMISATION OF ISOLATION OF PEPTIDES FROM <i>BUFO VIRIDIS</i> VENOM Mukhamedov N.R., Kayumov M.B., Ortikov S, Tashmukhamedov M.S., Mirzaakhmedov Sh.Ya.....	162
BESHYAPROQLI <i>PARTHENOCÍSSUS QUINQUEFOLIA</i> MEVASIDAGI FLAVONOIDLAR MIQDORINI ANIQLASH Asqarov I.R., Isaev Yu.T., Rustamov S.A., Malikova I.....	164
<i>MACLURA POMIFERA</i> MEVASIDAN OLINGAN PREPARATLARNING ANTIOKSIDANTLIK FAOLLIGINI ANIQLASH Nazarova S.B., Mustafakulov M.A, Normatov A.M.....	166
<i>PISTACIA VERA</i> O'SIMLIGINING FENOL BIRIKMALARI Maxmudov R., Lutpillaev G', Abdulladjanova N., Salixov Sh., Ziyavitdinov J.....	168
КОМПОНЕНТНЫЙ И ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ СЕМЯН ЧЕРНУШКИ ПОСЕВНОЙ <i>NIGELLA SATIVA</i> Худойбердиев Т.А., Ощепкова Ю.И.....	170
<i>TANACETUM VULGARE</i> O'SIMLIGI GULLARI TARKIBIDAGI VITAMINLARI MIQDORINI ANIQLASH To'raqulov A.U., To'raev A.S., Ibragimov B.T., Ashurov J.M., G'aybullaeva O.O., Islomov A.X.....	172
UZUMDAN SHINNI TAYYORLASH VA VITAMINLARI MIQDORINI ANIQLASH Azimova A.Q., Islomov A.X., Jalmurodova D.D., To'raev A.S., Ibragimov B.T., Ashurov J.M., Bobaev B.N.....	174
INVESTIGATION OF THE ELEMENTAL COMPOSITION OF THE UNDERGROUND PART OF <i>CURCUMA LONGA</i> BY THE ICP-MS METHOD Tursunova M.R., Soliev A.B., Inogamov U.K.....	176
ISOLATION, ANTI-VIRAL ACTIVITY AND HIRSCHFELD SURFACE ANALYSIS OF THE GERANIIN Salikhov Sh.I., Berdiev N.Sh., Ziyavitdinov J.F., Ashurov J.M., Oshchepkova Yu.I....	178



НЕПОЛЯРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ <i>ARTEMISIA PROLIXA</i> Охундедаев Б.С., Бобакулов Х.М., Мухаматханова Р.Ф., Дусматова Д.Э., Шамьянов И.Д., Нигматуллаев А.М., Абдуллаев Н.Д.....	180
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОМПОНЕНТОВ ЛИСТЬЕВ И КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЫ <i>GINKGO BILOBA</i> Охундедаев Б.С., Бобакулов Х.М., Абдуллаев А.Н., Шамьянов И.Д., Узбеков В.В., Убайдуллаева Х.А., Буриев З.Т.....	182
ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРЕПАРАТА РУТАН С ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗОЙ ВИРУСА SARS-COV МЕТОДОМ AUTODOCK Салихов Ш.И., Ешимбетов А.Г., Ашуров Ж.М., Зиявитдинов Ж.Ф., Бердиев Н.Ш., Ощепкова Ю.И.....	184
<i>RUBUS CAESIUS</i> L NING KIMYOVIY TARKIBI VA FARMOKOLOGIK XUSUSIYATLARI Хо‘jayev V.U., Muxtorova Sh.M.....	186
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КОРНЕВОЙ СИСТЕМЫ РАСТЕНИЯ <i>L. RUTHENICUM</i> MURR ПРИАРАЛЬСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТАВА ПОЧВЫ ПРОРАСТАНИЯ Абдирахимова С.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф.....	187
ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РАСТЕНИЯ <i>NITRARIA SCHOBERI</i> L. ЮЖНОГО АРАЛКУМА Аманова Г.И., Ишимов У.Ж., Зиявитдинов Ж.Ф.....	189
FERROTSIN ASOSIDA SINTEZ QILINGAN BIOLOGIK FAOL BIRIKMALAR Asqarov I.R., Kirgizov Sh.M., Xojimatov M.M., Madraximov G‘.N.....	192
SYNTHESIS AND CHARACTERISTICS OF SULFATE FUNCTIONALIZED DERIVATIVES OF HYALURONIC ACID Boydedayev A.A., Muhitdinov B.I., Amonova D.M., Turaev A.S., Huang Y., Normakhamatov N.S., Mehmanov I.Y., Sindarov B.A., Wang H.....	195
SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TOSYL DERIVATIVES OF GALACTOMANNAN Amonova D.M., Mexmonov I.Y., Muhitdinov B.I., Boydedayev A.A., Turaev A.S., Amonova N.M., Kirgizbaev N.H., Sindarov B.A.....	197
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ЭТИЛ-2-АМИНО-1,3,2-ТИАДИАЗОЛА Турагелдиев Ш., Бабаев Б.Н., Хайтбаев Х.Х., Зиявитдинов Ж.Ф.....	198
Cu (I) НИНГ НОРФЛОКСАЦИН БИЛАН ҲОСИЛ ҚИЛГАН АРАЛАШ ЛИГАНДЛИ КОМПЛЕКСИНИНГ ХИРШФЕЛЬД СИРТИ ТАҲЛИЛИ Расулов А.А., Ешимбетов А.Г., Ашуров Ж.М., Ибрагимов Б.Т.....	200
Cu (II) НИНГ НОРФЛОКСАЦИН БИЛАН ҲОСИЛ ҚИЛГАН ЯНГИ КОМПЛЕКСИНИНГ СИНТЕЗИ ВА ТУЗИЛИШИ Расулов А.А., Ешимбетов А.Г., Ашуров Ж.М., Ибрагимов Б.Т.....	203
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БЕЛКОВЫХ КОМПОНЕНТОВ ВЕГЕТАТИВНЫХ И ГЕНЕРАТИВНЫХ ОРГАНОВ БУЗИНЫ ЧЕРНОЙ <i>SAMBUCUS NIGRA</i> Орипова М.Ж., Курбонова Н., Корабоева Б.Б., Карабаева С.Б., Ощепкова Ю.И.	206
ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕТУЧИХ КОМПОНЕНТОВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ <i>PEROVSKIA BOTSCHANTZEVII</i> Аскарлова О.К., Бобакулов Х.М., Ботиров Э.Х., Жураев М.У., Сасмаков С.А., Азимова Ш.С.....	

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОКИСЛЕННЫХ ВИСКОЗНЫХ ВОЛОКОН	208
Хабибуллаев Ж.А., Ахмедов О.Р., Абдурахманов Ж.А., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С.....	211
ПОЛИСАХАРИДЫ ДЫНИ <i>Melo mill</i> , ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В КАРАКАЛПАКСТАНЕ	
Балтабаева С.Д., Мирзаахмедов Ш.Я., Бердимбетова Г.Е.....	213
<i>INULA HELENIUM</i> O'SIMLIGINI ILDIZI TARKIBIDAGI MINERAL ELEMENTLAR MIQDORINI ANIQLASH	
Gaybullaeva O.O., Islomov A.X., To'raev A.S., Ashurov J.M., Qo'shiev N.N.....	215
КАЧЕСТВЕННОЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛИЦЕРАМА В ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ МЕТОДОМ ВЭЖХ	
Расулов А.Х., Ибрагимов А.С. Матчанов А.Д.....	217
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКЕ	
Филатова А.В., Шомуратов Ш.А., Джурабаев Д.Т., Мамадрахимов А.А., Тураев А.С.....	219
<i>SAPPARIS SPINOSA</i> ЎСИМЛИГИНИНГ ЭРКИН АМИНОКИСЛОТАЛАРИ ВА УГЛЕВОДЛАРИ МИҚДОРИНИНГ ҚИЁСИЙ ТАХЛИЛИ	
Курбонов К.Ч, Фазлиддинов Ш.Ж, Ишимов У.Ж, Зиявитдинов Ж.Ф.....	221
<i>STEVIA REBAUDIANA</i> ЎСИМЛИГИ ЕР УСТКИ ҚИСМИДАН ДИТЕРПЕН ГЛИКОЗИДЛАРИНИ ЭКСТРАКЦИЯ ЖАРАЁНИ	
Ботиров Р.А., Саидова Г.Э., Садиков А.З., Сагдуллаев Ш.Ш.....	224
СКИММИАНИН АЛКАЛОИДИНИ АЖРАТИБ ОЛИШ ВА ТОЗАЛАШ	
Ботиров Р.А., Нигманова Ш.Р., Муталова Д.К., Садиков А.З., Сагдуллаев Ш.Ш.....	226
ИССЛЕДОВАНИЕ ХИТОЗАНА ИЗ ЛИЧИНОК <i>TENEbrio MOLITOR</i> И ЕГО СВОЙСТВА	
Авазова О.Б., Рашидова С.Ш., Отажонов А.Ш., Хужамшукуров Н.А.....	229
МАНАЛЛИЙ ХОМАСНУО ТАРКИБИДАН ХИТОЗАН ВА УНДАН ГЛЮКОЗАМИН ГИДРОХЛОРИД ОЛИШ ВА МОДИФИКАТСИЯЛАШ	
Xabibullayeva N.F., Mansurov D.A., Xaitbaev A.X.....	231
ОСОБЕННОСТИ ХИТОЗАНА, ПРОЯВЛЯЕМЫЕ В РЕНТГЕНОФАЗОВОМ АНАЛИЗЕ	
Ашуров Ж.М., Мамадрахимов А.А., Хожиев Ш.Т., Косимов И.О., Менглиева Ш.Ю.....	234
NATRIY KARBOKSIMETILSELLULOZA ASOSIDA DIALDGI DKARBOKSIMETILSELLULOZA SINTEZ QILISH	
G'oyibnazarov I.Sh., Yo'ldoshev Sh.A., Sarimsoqov A.A.....	236
ХИТОЗАН АСОСИДАГИ ПОЛИМЕР КОМПОЗИЦИОН МАТЕРИАЛЛАРИНИНГ СОРСБИОН ХОССАЛАРИ	
Maxkamova N.O., Xaitbayev A.A., Maxkamov B.G.....	239
ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНОГО СОСТАВА ЛИСТЬЕВ <i>ACER SEMENOVII</i>	
Раимова К.В., Абдулладжанова Н.Г., Махмудов Р.Р., Ощепкова Ю.И.....	242
ОБРАЗОВАНИЕ БИОАКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ В СЫРЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЛОЧНОКИСЛЫХ БАКТЕРИЙ	
Габрильянц Э.А., Алибеков Р.С.....	244

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВЕРБЛЮЖЬЕГО ШУБАТА	
<b>Саитмуратова О.Х., Расулов Х.А.</b> .....	<b>246</b>
EFFECT OF HEAT TREATMENT OF PLANT MILK RAW MATERIALS ON MILK ORGANOLEPTIC PARAMETERS	
<b>Eshonturayev A.A., Sagdullayeva D.S.</b> .....	<b>247</b>
СУРКОВ ЭМУЛЬСИЯЛАРИНИ БИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ	
<b>Салиханова Д.С., Исмоилова М.А., Сагдуллаева Д.С.</b> .....	<b>249</b>
ПОЛУЧЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ СЫРЬЯ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	
<b>Абдурахимов Х.А.</b> .....	<b>251</b>
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА, СВЯЗАННЫХ С ПЕКТИНОВЫМИ ПОЛИСАХАРИДАМИ РАЗЛИЧНЫМИ ПУТЯМИ	
<b>Ахмедов О.Р., Шомуротов Ш.А., Тураев А.С., Сидоренко А.В., Савич В.В., Гилевская К.С., Куликовская В.И.</b> .....	<b>253</b>
НЕКОТОРЫЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ ЛИСТЬЕВ ШЕЛКОВИЦЫ	
<b>Абдурахимов Х.А., Ташбаева Ф.К.</b> .....	<b>256</b>
ИССЛЕДОВАНИЕ АДАПТОГЕННОЙ И АНАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ТРИАЦЕТАТА 20- ГИДРОКСИЭКДИЗОНА С $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ	
<b>Кожанова А.М., Тулеуов Б.И., Темиргазиев Б.С., Сейдахметова Р.Б., Драшар П., Адекенов С.М.</b> .....	<b>258</b>
ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF EXTRACTS OF ENDOPHYTIC FUNGI ISOLATED FROM <i>ZIZIPHORA CLINOPODIOIDES</i>	
<b>Mardieva K.M., Ubaydullaeva Sh.X., Abdurashidov A.A., Dolimov Kh.Kh., Eshboev F.B., Azimova Sh.S.</b> .....	<b>260</b>
ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF EXTRACTS OF ENDOPHYTIC FUNGI ISOLATED FROM <i>ACHILLEA MILLEFOLIUM</i> AND <i>INULA HELENIUM</i>	
<b>Ubaydullaeva Sh.X., Mardieva K.M., Abdurashidov A.A., Dolimov Kh.Kh., Eshboev F.B., Azimova Sh.S.</b> .....	<b>262</b>
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ПОИЗВОДНЫХ ГОССИПОЛА	
<b>Гаипов У.Г., Якубова Н.Х., Абдуллаев А.А., Режепов К.Ж., Гафуров М.Б.</b> .....	<b>264</b>
АНТИГИПОКСАНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА РУТАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	
<b>Асраров М.И., Абдуллаева Г.Т., Шкинев А.В., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.</b> .....	<b>266</b>
F-4, F-36 ИЗОХИНОЛИН АЛКАЛОИДЛАРИ СР $\text{Ca}^{2+}$ -ТРАНСПОРТ ТИЗИМГА ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ	
<b>Бобоев С.Н., Жумаев И.З., Усманов П.Б., Журакулов Ш.Н.</b> .....	<b>268</b>
АЙРИМ ИЗОХИНОЛИН АЛКАЛОИДЛАРИНИНГ РЕЛАКСАНТ ТАЪСИРИДА $\text{Ca}^{2+}$ ФАОЛЛАШТИРУВЧИ $\text{K}_{\text{Ca}}$ -КАНАЛЛАРИНИНГ РОЛИНИ ЎРГАНИШ	
<b>Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Усманов П.Б., *Жўракулов Ш.Н.</b> .....	<b>269</b>
12-ГИДРОКСИНОРФЛУОРОСУРАРИН ЙОДМЕТИЛАТ ИНДОЛ АЛКАЛОИДИНИНГ КАРДИОМИОЦИТ ПОСТ-РЕСТ ПОТЕНЦИАЦИЯ ҚИЙМАТИГА ТАЪСИРИНИ БАҲОЛАШ	
<b>Ибрагимов Э.Б., Жумаев И.З., Усманов П.Б., Адизов Ш.М.</b> .....	<b>270</b>

РАДИОЛА ЭКСТРАКТИНИ КАЛАМУШ АОРТА ПРЕПАРАТИ ЭНДОТЕЛИЙГА БОҒЛИҚ ТАЪСИРИ	
<b>Омонтурдиев С.З., Иномжонов Д.Р., Абдуллаев А.А., Гайибов У.Г.</b> .....	<b>271</b>
РАДИОЛА ЭКСТРАКТИНИ АОРТА ПРЕПАРАТИ САРКОПЛАЗМАТИК РЕТИКУЛУМ $\text{Ca}^{2+}$ -КАНАЛЛАРИГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ	
<b>Омонтурдиев С.З., Иномжонов Д.Р., Гайибов У.Г., Абдуллаев А.А.</b> .....	<b>272</b>
ВАЗОРЕЛАКСАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛКАЛОИДА 14-О-БЕНЗОИЛКАРАКОЛИНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ АОРТЫ КРЫСЫ	
<b>Мирзаева Ю.Т., Зарипов А.А., Усманов П.Б., Абраева З.Ч.</b> .....	<b>273</b>
<i>SYLIBUM MARIANUM</i> (РАСТОРОПША ҚУШҚЎНМАС) ЭКСТРАКТИНИ АОРТА ПРЕПАРАТИ L-ТИП $\text{Ca}^{2+}$ -КАНАЛЛАРИГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ	
<b>Иномжонов Д.Р., Омонтурдиев С.З., Гайибов У.Г., Абдуллаев А.А.</b> .....	<b>274</b>
ВИНКАНИН ВА ПИРОЗАЛИН ИНДОЛ АЛКАЛОИДИНИНГ ЮРАК МУСКУЛ ҲУЖАЙРАЛАРИ $\text{SERCA}2\alpha$ ФАОЛЛИГИГА ТАЪСИРИНИ ТАВСИФЛАШ	
<b>Жумаев И.З., Усманов П.Б., Бобоев С.Н., Адизов М.Ш.</b> .....	<b>275</b>
КЕМПФЕРОЛ-7-РАМНОЗИД ВА АФЗЕЛИН ФЛАВОНОИДЛАРИНИНГ ЖИГАР МИТОХОНДРИЯЛАРИ МЕГАПОРАСИГА ТАЪСИРИ	
<b>Йўлдошев Б.Ғ., Эргашев Н.А., Комилов Э.Ж., Д.Р.Сиддиқов, Асраров М.И.</b> .....	<b>277</b>
F-18 АЛКАЛОИДИНИНГ $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -АЛМАШИНУВИ ТИЗИМИГА ТАЪСИР МЕХАНИЗМИНИ БАҲОЛАШ	
<b>Рустамов Ш.Ю., Жумаев И.З., Усманов П.Б., Жўрақулов Ш.Н.</b> .....	<b>278</b>
THE STUDY OF INHIBITION EFFECT OF <i>RHODIOLA HETERODONTA</i> EXTRACT ON LIPID PEROXIDATION <i>IN VIVO</i> CONDITION	
<b>Abdullaev A.A., Gayibov U.G., Gayibova S.N.</b> .....	<b>280</b>
ВЛИЯНИЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ D-38 И K-39 НА АЧТВ И ДРУГИЕ ТЕСТЫ ГЕМОСТАЗА	
<b>Насиров К.Э., Ортиков М.М., Раимова Г.М., Мусаева М.К., Шомуротов Ш.А., Абдурахмонов Ж.А.</b> .....	<b>282</b>
ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КОНЬЮГИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ГАЛАКТОРУБИЦИН ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИМ МЕТОДОМ <i>IN VIVO</i>	
<b>Якубова Р.А., Тагайалиева Н.А., Рахмонова Г.Г., Баратов К.Р., Выпова Н.Л., Абдугафурова Д.Г., Мухитдинов Б.И., Амонова Д., Тураев А.С.</b> .....	<b>284</b>
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ХРОМОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ <i>IN VIVO</i> ПРИ ДЕЙСТВИИ ПРЕПАРАТОВ ДОКСОРУБИЦИН И ГАЛАКТОРУБИЦИН	
<b>Тагайалиева Н.А., Якубова Р.А., Рахмонова Г.Г., Баратов К.Р., Выпова Н.Л., Абдугафурова Д.Г., Мухитдинов Б.И., Амонова Д., Тураев А.С.</b> .....	<b>287</b>
ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ КОМПОЗИЦИИ «СОЯФЛАН»	
<b>Ибрагимов Ф.А., Береснева Ю.В., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И., Петрова Т.А.</b> .....	<b>289</b>
THE EFFECT OF CERTAIN GOSSYPOL DERIVATIVES ON BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD SERUM IN THE TOXIC HEPATITIS MODEL WITH PARACETAMOL	
<b>Makhmudov L.U., Yakubova N.Kh., Usmanov Sh.T., Yakubova R.A., Vipova N.L., Rakhmanova G.G., Rezhepov K.Zh., Gafurov M.B., Tagayalieva N.A.</b> .....	<b>291</b>

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	
Аскарров И.Р., Исаев Ю.Т., Рустамов С.А.....	293
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ СУБСТАНЦИЙ <i>BRASSICA RAPA</i> , <i>NIGELLA SATIVA</i> , <i>SAMBUCUS NIGRA</i>	
Абдугафурова Д.Г., Аманликова Д.А., Орипова М.Ж., Корабоева Б.Б., Кузиева З.Н., Ощепкова Ю.И.....	295
ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИСАХАРИДА ВРР ИЗ СЕМЯН РЕПЫ <i>BRASSICA RAPA</i> ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ	
Абдугафурова Д.Г., Аманликова Д.А., Орипова М.Ж., Корабоева Б.Б., Кузиева З.Н., Ощепкова Ю.И.....	297
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА АФЛАН НА МОДЕЛЯХ ОСТРОГО ЭКСУДАТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ	
Ишимов У.Ж., Гафурова Н.Д., Выпова Н.Л., Хамидов Ш.А., Зиявитдинов Ж.Ф., Олимжонов Ш.С., Ощепкова Ю.И.....	299
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ И АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА КАРДИН НА МОДЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА СОННОЙ АРТЕРИИ	
Гафурова Н.Д., Выпова Н.Л., Хамидов Ш.А., Ишимов У.Ж., Олимжонов Ш.С., Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И.....	301
ЭРИКСИН ПРЕПАРАТИНИНГ СИЧҚОНЛАРДА ПЕРИФЕРИК ҚОННИНГ ҲУЖАЙРА ТАРКИБИГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ	
Акбаралиев М. А., Баратов К. Р., Рахмонова Г.Г., Иногамов У. К.....	303
<i>R. GLABRA</i> ЎСИМЛИГИДАН ОЛИНГАН ПОЛИФЕНОЛЛАР СУРУНКАЛИ КИРИТИЛГАНДА КАЛАМУШЛАРНИНГ ПЕРИФЕРИК ҚОН ҲУЖАЙРА ТАРКИБИГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ	
Рахмонова Г.Г., Рахимов Р.Н., Баратов К.Р., Якубова Р.А., Тагайалиева Н.А., Абдулладжанова Н.Г.....	306
СУРУНКАЛИ КИРИТИЛГАН ГЛАБТАННИНГ КАЛАМУШЛАР ЖИГАР ФАОЛИЯТИНИНГ БИОКИМЁВИЙ КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ	
Рахмонова Г.Г., Рахимов Р.Н., Баратов К.Р., Якубова Р.А., Тагайалиева Н.А., Абдулладжанова Н.Г.....	308
ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, КУМУЛЯТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА РУТАН ИЗ СУМАХА <i>RHUS CORIARIA</i>	
Выпова Н.Л., Рахмонова Г.Г., Баратов К.Р., Якубова Р.А., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И., Тагайалиева Н.А.....	311
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ) ПРЕПАРАТА РУТАН, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ СУМАХА ДУБИЛЬНОГО <i>RHUS CORIARIA</i>	
Баратов К.Р., Рахмонова Г.Г., Якубова Р.А., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Выпова Н.Л., Тагайалиева Н.А., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.....	313
РЕПРОДУКТИВНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРЕПАРАТА РУТАН ИЗ СУМАХА ДУБИЛЬНОГО <i>RHUS CORIARIA</i>	
Рахмонова Г.Г., Якубова Р.А., Баратов К.Р., Выпова Н.Л., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И., Тагайалиева Н.А.....	315
<i>IN VITRO</i> ИЗУЧЕНИЕ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА РУТАН ИЗ СУМАХА ДУБИЛЬНОГО <i>RHUS CORIARIA</i>	



<b>Якубова Р.А., Рахмонова Г.Г., Баратов К.Р., Выпова Н.Л., Бердиев Н.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И., Тагайалиева Н.А.....</b>	<b>317</b>
КОЛЛАГЕН АСОСИДА ОЛИНГАН БИОМАТЕРИАЛЛАРИНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ	
<b>Раджабов О.И., Усманова Д.Р., Отажонов А.Ю., Шомуродов Қ.Э., Тураев А.С...</b>	<b>319</b>
ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРИ ТОКСИЧЕСКОЙ МЕТТЕМОГЛОБИНЕМИИ	
<b>Шевченко Л.И., Хужахмедов Ж.Д.....</b>	<b>321</b>
КОВРАК ( <i>FERULA TADSHIKORUM</i> ) СМОЛАСИ ЭКСТРАКТИНИНГ ОДАМ ҚИЗИЛ ҚОН ХУЖАЙРАЛАРИГА ТАЪСИРИ	
<b>Файзиев Д.Д., Нетьматова С.Х., Хамидова О.Ж., Курбанназарова Р.Ш., Мерзляк П.Г., Сабиров Р.З.....</b>	<b>322</b>
СИНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕЛКОВ <i>CUSCUTA EUROPEAE</i>	
<b>Хашимова З.С., Кахарова К.А., Салахутдинова М.К., Каланова М.А., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.....</b>	<b>323</b>
ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ТИЕНОПИРИМИДИНОВ	
<b>Тошева Н.А., Умарова М.Р., Хамидова У.Б., Бердиев А.У., Ортиков И.С., Элмуратов Б.Ж., Азимова Ш.С.....</b>	<b>326</b>
ПРОИСХОЖДЕНИЕ И БИОХИМИЧЕСКОЕ ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО (ОЖИРЕНИЯ) СИНДРОМА	
<b>Зарипова М.Р., Рахмонова Г.Г., Гайинова С.Н., Гайинов У.Г.....</b>	<b>327</b>
INVESTIGATIONS OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF <i>CURCUMA</i> <i>LONGA</i> TURMERIC ESSENTIAL OIL GROWN IN SURKHANDARYA REGION	
<b>Tursunova M.R., Soliev A.B., Inogamov U.K.....</b>	<b>330</b>
ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF EXTRACTS OF ENDOPHYTIC FUNGI ISOLATED FROM <i>CYNARA CARDUNCULUS</i>	
<b>Dolimov Kh.Kh., Mardieva K.M., Ubaydullaeva Sh.X., Abdurashidov A.A., Eshboev F.B., Azimova Sh.S.....</b>	<b>331</b>
СКРИНИНГ ПРОДУЦЕНТОВ ПРОТЕАЗНОЙ АКТИВНОСТИ И РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ИХ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ	
<b>Ишанходжаев Т.М., Рахмонов Р.А., Холиков А.Ф., Муртазоев А.К., Саъдуллаев Ш.Т., Алимова Б.Х., Махсумханов А.А.....</b>	<b>333</b>
ИММУНОГИСТОКИМЕ ТЕКШИРУВИ ЎТКАЗИЛГАН КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ БЕМОРАЛИДА HER2NEU РЕЦЕПТОРИ ВА TP53 ГЕНИ PRO47SER ПОЛИМОРФИЗМНИ БОҒЛИҚЛИК МЕХАНИЗМЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ	
<b>Авезов Н.Ш., Қодирова Д.А., Тўраев А.С., Максудова А.Н., Усманова Ш.Т., Султанбекова И.А., Абдуллаева М.М., Худойбердиева Н.В., Алимов Т.Р., Бобоев К.Т. ....</b>	<b>336</b>
ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ 3d МЕТАЛЛОВ НА ОСНОВЕ ГЛЮТАМИНА	
<b>Ганиев Б.Ш., Холикова Г.К., Мардонов У.М., Ашуров Ж.М.....</b>	<b>339</b>
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НОВОГО СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ПРОИЗВОДНЫМ КОЛХИЦИНА НА ОПУХОЛИ КРЫС ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ И ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ	



<b>Зиявитденова С.С., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Холтураева Н.Р., Ибрагимов А.А.....</b>	<b>341</b>
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС ПРИ ИЗУЧЕНИИ ТОКСИКОЛОГИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА «ДЭКОГЛИЦ»	
<b>Нишанов Д.А., Мадалиев А.А. Еникеева З.М. Зиявиденова С.С.....</b>	<b>342</b>
СРАВНЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРЕПАРАТА КОЛХИЦИНОЛ-2 НА СИНТЕЗ ДНК/РНК ОПУХОЛИ ПОЧКИ ЧЕЛОВЕКА И ОПУХОЛИ САРКОМЫ	
180	
<b>Салихов Ф.С., Ибрагимов А.А., Еникеева З.М., Агзамова Н.А., Камышов С.В...</b>	<b>343</b>
ДНК-АПТАМЕРЫ ТАРГЕТНО ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ДЕСТРУКЦИЮ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ	
<b>Ибрагимов А.А., Кадирова Д.А., Еникеева З.М., Бойко Е.В., Гафур-Ахунов М.А., Набиева Д.У., Тё Е.М., Максудов М.З.....</b>	<b>345</b>
ИЗУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНОГО АЛКАЛОИДА АНАБАЗИНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗЫ M <sub>PRO</sub> SARS-COV-2	
<b>Тойгамбекова Н.Н., Мукушева Г.К., Жаналиева С. А., Нурмаганбетова М.С....</b>	<b>347</b>
МОНИТОРИНГ РАЗМЕРОВ ЧАСТИЦ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ ДИНАМИЧЕСКОГО РАССЕЙЯНИЯ СВЕТА	
<b>Узбеков В.В., Ощепкова Ю.И., Салихов Ш.И.....</b>	<b>350</b>
FAVIRAVIR VA LAMIVUDIN ORGANIK TUZINING AYRIM VIRUS OQSIL MOLEKULALARIGA BOG'LANISHINI MOLEKULAR DOKING USULIDA O'RGANISH	
<b>Choriyev O.I, Ashurov J.M., Yeshimbetov A.G., Ibragimov B.T.....</b>	<b>352</b>
2-ТРИФТОРАЦЕТИЛЦИКЛОГЕКСАНОН БЕНЗОИЛГИДРАЗОНИНГ PASS ONLINE ДАСТУРИДА АНАЛИЗИ ВА МОЛЕКУЛЯР ДОКИНГИ	
<b>Авезов Қ.Ғ., Умаров Б.Б., Ганиев Б.Ш., Холикова Г.Қ.....</b>	<b>355</b>
SYNTHESIS OF NEW AMIDES OF 18B-H GLYCYRRHETINIC ACID AND THEIR MOLECULAR DOCKING	
<b>Khamdamova M.A., Baikhanova N.X., Gafurov M.B., Babaev B.N., Yuldashev Kh.A.....</b>	<b>357</b>
IN SILICO STUDY THE COMPLEX OF TELOCINOBUFAGIN AND M <sub>PRO</sub> OF SARS-COV-2	
<b>Rajabov M.R., Mirakhmetova Z.Zh., Kayumov M.B., Tashmukhamedov M.S., Mirzaakhmedov Sh.Ya.....</b>	<b>359</b>
GAMABUFOTALIN AS A 3CL-PROTEASE INHIBITOR: A COMPUTATIONAL APPROACH	
<b>Rajabov M.R., Mirakhmetova Z.Zh., Kayumov M.B., Tashmukhamedov M.S., Mirzaakhmedov Sh.Ya.....</b>	<b>361</b>
P300 ENZYME INHIBITORY ACTIVITY OF LATRODECTUS MACTANS VENOM AND ITS FRACTIONS	
<b>Mukhamedov N.R., Kayumov M.B., Azammatkhojayev A.A., Tashmukhamedov M.S., Mirzaakhmedov Sh.Ya.....</b>	<b>363</b>
ИЗУЧЕНИЕ ТРАНСКРИПЦИОННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЙОДИНАЗЫ 2-ГО ТИПА МЕТОДОМ IN SITU ГИБРИДИЗАЦИИ	
<b>Артыкбаева Г.М.....</b>	<b>366</b>

PHYSICOCHEMICAL PARAMETERS OF CHOCOLATE PRALINS WITH ADDITION OF MEDICINAL PLANTS AND PLANT ESSENTIAL OILS	
<b>Ivanišová E., Urbánková A., Kolesárová A., Grygorieva O., Gabríny L.....</b>	<b>369</b>
PHYSICOCHEMICAL PARAMETERS OF GINGERBREADS WITH THE ADDITION OF STIMULATING CROPS	
<b>Dávidová K., Ivanišová E., Kunecová D., Árvay J., Harangozo E.....</b>	<b>370</b>
ИНФРАКРАСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ СУБСТАНЦИИ ПРАМИПЕКСОЛА ДИГИДРОХЛОРИД МОНОГИДРАТ	
<b>Умаров Д.Б., Набижонов А.Н., Шадманов К.К., Махмудов С.Д., Атамуратов Ф.Н., Отамуродов М.М., Турабоев Ш.М., Сагдуллаев Б.Т.....</b>	<b>371</b>
ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН	
<b>Маматмусаева Н.Э., Зияев Х.Л., Сагдуллаев Б.Т.....</b>	<b>373</b>
МОНИТОРИНГ И АНАЛИЗ ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН	
<b>Маматмусаева Н.Э., Зияев Х.Л., Сагдуллаев Б.Т.....</b>	<b>375</b>
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛОДОВ ВИНОГРАДА	
<b>Авазова О.Б., Абдукаримова З. Т., Азатов Ф. Р., Хужамшукуров Н.А.....</b>	<b>377</b>
PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS AND ANTIOXIDANT ANALYSIS OF CYCLODEXTRIN-ENCAPSULATED FORMS OF <i>RHODIOLA HETERODONTA</i> L. ETHANOLIC EXTRACT	
<b>Abdullaeva M.O., Gayibova S.N., Izotova L.Y.....</b>	<b>379</b>
АДАПТАЦИЯ СОЛЕУСТОЙЧИВЫХ РАСТЕНИЙ <i>LYCIUM RUTHENICUM</i> И <i>NITRARIA SCHOBERI</i> К СОЛЕВОМУ СТРЕССУ В УСЛОВИЯХ <i>IN VITRO</i> С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИЗВЛЕЧЕННЫХ СОЛЕЙ ИЗ ПОЧВ ВЫСОХШЕГО ДНА АРАЛЬСКОГО МОРЯ	
<b>Аманова Г.И., Абдирахимова С.Ш., Зиявитдинов Ж.Ф., Олимжонов Ш.С., Хожиев Ш.Т.....</b>	<b>381</b>
АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ В ПРОРОСТКАХ ХЛОПЧАТНИКА, ОБРАБОТАННЫХ БИОПЕСТИЦИДАМИ В УСЛОВИЯХ ЗАСОЛЕНИЯ	
<b>Бабаева Д.Т., Хашимова Н.Р., Наврузов С.Б., Ахунов А.А., Ишимов У.Ж.....</b>	<b>384</b>
EFFECT OF PARA-AMINOBENZOIC ACID DERIVATIVES ON SOME PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PROCESSES OF POTATO PLANTS	
<b>Lisouskaya M., Mikhailchuk A., Goncharuk V., Zotova G., Popova M., Stingachi A...</b>	<b>385</b>
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ТЕРПЕНОИДОВ В СЕЛЬСКОМ ХОЗЯЙСТВЕ	
<b>Мухидова З.Ш., Закиров С. Х.....</b>	<b>387</b>
ОЦЕНКА ОТКЛИКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ВОДНЫХ РАСТЕНИЙ ПРИ ДЕЙСТВИИ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ	
<b>Бондарева Л.Г.....</b>	<b>389</b>
ВЛИЯНИЕ ФИТОГОРМОНОВ НА АКТИВНОСТЬ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ХЛОПЧАТНИКА ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ NaCl	
<b>Кулдошова К.М., Ахунов А.А., Хашимова Н.Р.....</b>	<b>391</b>
ВЛИЯНИЕ ФИТОГОРМОНОВ НА СОДЕРЖАНИЕ РЕДУЦИРУЮЩИХ САХАРОВ ХЛОПЧАТНИКА ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ И	

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ NaCl	
<b>Кулдошова К.М., Ахунов А.А., Хашимова Н.Р.</b> .....	<b>393</b>
CONCENTRATION DEPENDENCE OF THE INFLUENCE OF GLYCYRRHIZIC ACID COMPLEX WITH 6-BENZYLAMINOPURINE ON THE GROWTH OF SHOOTS DURING MICROPROPAGATION POTATO PLANT <i>IN VITRO</i>	
<b>Saydullaeva Kh.T, Gafurov M.B., Yuldashev Kh.A., Kholmuratov E.G., Nasirova G.B.</b> .....	<b>395</b>
ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ <i>CLIMACOPTERA INTRICATA</i> В УСЛОВИЯХ ЗАСОЛЕНИЯ	
<b>Халбекова Х.У, Насырова Г.Б., Холмуратов Э.Г., Зиявитдинов Ж.Ф.</b> .....	<b>397</b>
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРООРГАНИЗМОВ С БОБОВЫМИ РАСТЕНИЯМИ	
<b>Умаров Б.Р.</b> .....	<b>400</b>
REGULATION OF RESISTANCE OF COTTON TO THE CAUSATIVE AGENT OF VERTICILLIUM WILT BY INDUCTORS OF VARIOUS NATURE	
<b>Hotamov M.M., Akhmedzhanov I.G.</b> .....	<b>402</b>
VITAMIN COMPOSITION OF <i>SUAEDA ARCUATE</i> UNDER <i>IN VITRO</i> CONDITIONS	
<b>Khalbekova Kh.U., Ziyavitdinov J.F.</b> .....	<b>404</b>
ВЛИЯНИЕ ТЕПЛОВОГО СТРЕССА НА АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В РАЗЛИЧНЫХ СОРТАХ ХЛОПЧАТНИКА	
<b>Нурматова М.И., Отаева З.М., Ахунов А.А.</b> .....	<b>407</b>
СОДЕРЖАНИЕ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА И МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА СОРТАХ ХЛОПЧАТНИКА ПРИ ГИПЕРТЕРМИИ	
<b>Нурматова М.И., Отаева З.М., Ахунов А.А.</b> .....	<b>409</b>
БУҒДОЙНИНГ ЎСИШИ ВА РИВОЖЛАНИШИГА ГЛИЦИРРИЗИН КИСЛОТАСИ ТУЗЛАРИНИНГ ТАЪСИРИ	
<b>Саидзода М.С., Хўжамбердиев Ч.Т., Қўшиев Х.Х.</b> .....	<b>412</b>
РАЗРАБОТКА БАД «РУТАВИР» НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ <i>RHUS CORIARIA L</i> И <i>GLYCYRRHIZA GLABRA L.</i>	
<b>Салихов Ш.И., Бердиев Н.Ш., Турабоев Ш.М, Матчанов А.Д., Зиявитдинов Ж.Ф., Тагайалиева Н.А.</b> .....	<b>415</b>
ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ (БАД) НА ОСНОВЕ БЕЛКА ФИБРОИНА	
<b>Сарымсаков А.А., Ярматов С.С.</b> .....	<b>418</b>
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ С ПОМОЩЬЮ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ	
<b>Ибрагимов А.Б., Дусматов А.Ф., Ашуров Ж.М.</b> .....	<b>421</b>
CONJUGATE BASED ON CELLULOSE NANOPARTICLES AND SNAKE VENOMS FOR THE PRODUCTION OF ANTIVENOM SERUMS	
<b>Inogamov U.K., Davranova R.K., Abdullayev X.A., Babahanov O.</b> .....	<b>423</b>
ОЦЕНКА ПРЕССУЕМОСТИ, СЫПУЧЕСТИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРИСТОСТИ СУБСТАНЦИИ ОРИГИНАЛЬНОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО СРЕДСТВА СУЛЬФАПЕКТ ПО ВЕЛИЧИНАМ ИНДЕКСОВ КАРРА И ХАУСНЕРА	
<b>Бекназарова Н.С., Сагдуллаев Б.Т.</b> .....	<b>424</b>
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ГИГРОСКОПИНОСТИ СУБСТАНЦИИ ОРИГИНАЛЬНОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО СРЕДСТВА СУЛЬФАПЕКТ	

Бекназарова Н.С., Абрекова Н.Н., Турабоев Ш.М., Махмудов С.Д., Сагдуллаев Б.Т.....	426
“GENE PYRAMIDING” ТЕХНОЛОГИЯСИ АСОСИДА ОЛИНГАН ВС <sub>3</sub> F <sub>4</sub> ГЕНОТИПЛАРИНИНГ МОРФОБИОЛОГИК БЕЛГИЛАРИНИ ТУЗ СТРЕССИ МУЎИТИДА БАЎОЛАШ	
Бойқобиллов У.А., Хусенов Н.Н., Номаматов И.С., Норбеков Ж.К., Хошимов С.К., Омонқулов У.М., Мухаммадалиев Р.И., Юлдашова З.З., Рахматова Н.Р., Макамов А.Х.....	428
ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПОДДЕРЖАНИЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КОЛЛЕКЦИИ КАРТОФЕЛЯ	
Холмуратов Э.Г., Насырова Г.Б., Сабирова М.Ш.....	431
ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СТРАТЕГИИ МЕТАБОЛОМНОЙ ИНЖЕНЕРИИ	
Рахманов Б.К., Убайдуллаева Х.А., Усманов Д.Э., Мирзахмедов М.Х., Имамходжаева А.С., Буриев З.Т.....	433
HALOXYLON ARHYLLUM ЎСИМЛИГИНИНГ DREB2A ТРАНСКРИПЦИЯ ОМИЛИ	
Ризаев Д.М., Зиявитдинов Ж.Ф., Адиллов Б.Ш., Курганов С.К., Шеримбетов С.Г.....	434
G’O’ZA ( <i>GOSSYPIUM HIRSUTUM</i> L.)DA HY5 ( <i>ELONGATED HYPOCOTYL 5</i> ) GENI ESPRESSIYASINI PASAYTIRISH ORQALI NOSILDOR VA ERTAPISHAR YANGI LINIYALAR OLISH	
Mamajonov B.O., Ayubov M.S., Yusupov A.N., Obidov N.Sh., Bashirxonov Z.X., Murodov A.A., Kamalova L.X.....	437
ДАНАКСИЗ УЗУМ НАВЛРАРИНИНГ ЭМБРИОНАЛ РИВОЖЛАНИШИДА ФИТОГОРМОНЛАР МИҚДОРИ	
Абдуллаев С.А., Убайдуллаева Х.А., Болкиев А.А., Бабаджанова Ф.И., Абдуллаев А.Н., Буриев З.Т.....	440
GOSSYPIUM HIRSUTUM L. TURIGA MANSUB G’O’ZA GENOTIPLARINING SUV TANQISLIGI MUHITIGA MOSLANISHINING BIOKIMYOVIY TAHLILI	
Muxammadaliyev R.I., Makamov A.X., Xusenov N.N., Norbekov J.Q., Normamatov I.S., Boyqobilov U.A., Omonqulov U.M.....	442
ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ СОЛЕВОГО СТРЕССА В ЛИСТЯХ ПРОРОСТКОВ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО СОРТА ХЛОПЧАТНИКА «ПОРЛОК-4» В ЭКСПЕРИМЕНТАХ, ИМИТИРУЮЩИХ ЗАСОЛЕНИЕ ПОЧВЫ	
Узбеков В.В., Рахматова Н.Р., Имамходжаева А.С., Маматраимова Г.М., Кушаков Ш.О., Тоғмуродов Ғ., Буриев З.Т.....	444
ИДЕНТИФИКАЦИЯ СЕСКВИТЕРПЕНОИДОВ, ПРОДУЦИРУЕМЫХ ЛИСТЬЯМИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ОБРАЗЦОВ ХЛОПЧАТНИКА	
Мухаматханова Р.Ф., Ганиев А.А., Дусматова Д.Э., Охундедаев Б.С., Шамьянов И.Д., Узбеков В.В., Имамходжаева А.С., Рахманов Б.К., Усманов Д.Э., Буриев З.Т.....	446
ПЕРСПЕКТИВЫ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПУТИ БИОСИНТЕЗА АРТЕМИЗИНИНА	
Узбеков В.В., Рахматова Н.Р., Имамходжаева А.С., Рахманов Б.К., Усманов Д.Э., Буриев З.Т.....	447
ARTEMIZININ MODDASINI ISHLAB CHIQRISH BO’YICHA TADQIQOTLAR	
Rahmanov B.K., Imamxodjayeva A.S., Ubaydullayeva X.A., Usmonov D.E., Shermatov Sh.E., Buriyev Z.T., Abdurahmonov I.Y.....	449

ЎЎЗАНИНГ ФУЗАРИОЗ ВИЛТ КАСАЛЛИГИГА ЧИДАМЛИЛИК БЎЙИЧА АЛОҚАДОР ДНК-МАРКЕРЛАРИНИНГ БИОИНФОРМАТИК ТАҲЛИЛИ Н.Н. Хусенов, Ж.К. Норбеков, Н.С. Нормаматов, У.А. Бойқобиллов, У.М. Омонкулов, Р.И. Мухаммадалиев, А.Х. Мамамов.....	451
РИЛ ПОПУЛЯЦИЯСИНИНГ СУВ ТАНҚИСЛИГИ МУҲИТИДА ТОЛА СИФАТ КЎРСАТКИЧЛАРИНИ БАҲОЛАШ Н.Н. Хусенов, Ж.К. Норбеков, Н.С. Нормаматов, У.А. Бойқобиллов, У.М. Омонкулов, Р.И. Мухаммадалиев, А.Х. Мамамов.....	453
РАЗМНОЖЕНИЕ И РАЗВИТИЕ РАСТЕНИЯ <i>STEVIA REBAUDIANA IN VITRO</i> Абдуллаев А.Н., Эшмурзаев Ж.Б., Абдуллаев С.А., Болқиев А.А., Бабаджанова Ф.И., Убайдуллаева Х.А.....	455
МИКРОРАЗМНОЖЕНИЕ РАСТЕНИЙ <i>CLIMACOPTERA LONGISTYLOSA</i> ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ NACL В УСЛОВИЯХ <i>IN VITRO</i> Халбекова Х.У., Холмуратов Э.Г., Насырова Г.Б.....	457
СТРУКТУРОЗАВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ЦИТОКИНИНОВ НА ИНИЦИАЦИЮ ПРОЦЕССА КЛУБНЕОБРАЗОВАНИЯ ИЗ АПИКАЛЬНОЙ ЧАСТИ РАСТЕНИЯ, РАЗМНОЖАЕМОГО <i>IN VITRO</i> Холмуратов Э.Г., Насырова Г.Б., Сабирова М.Ш.....	460
КАРТОШКА ЎСИМЛИГИНИ МИКРОКЛОНАЛ КЎПАЙТИРИШДА ЎСИШ РЕГУЛЯТОРЛАРИДАН ФОЙДАЛАНИШ Бакеев Р., Сайдуллаева Х.Т., Хўжаназарова Б., Юлдашев Х.А., Гафуров М.Б., Исмоилова К.....	462
МАРКЕРЛАРИГА АСОСЛАНГАН СЕЛЕКЦИЯ УСУЛИДА ТОЛА СИФАТ БЕЛГИЛАРИГА БИРИККАН ЛОКУСЛАРНИ БИР ГЕНОТИПГА ЖАМЛАШ Дарманов М.М., Мамамов А.Х., Буриев З.Т., Абдурахмонов И.Ю.....	465