

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ

ФАРҒОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

**FarDU.
ILMIY
XABARLAR-**

1995 йилдан нашр этилади
Йилда 6 марта чиқади

6-2018
Декабрь

**НАУЧНЫЙ
ВЕСТНИК.
ФерГУ**

Издаётся с 1995 года
Выходит 6 раз в год

Аниқ ва табиий фанлар

МАТЕМАТИКА

А.ЎРИНОВ, А.СОТВОЛДИЕВ Параболо - гиперболик типдаги модель тенглама учун учинчи чегаравий шартли нолокал масала	5
Э.МАДРАҲИМОВ, М.МИРЗАКАРИМОВА Математик статистика таҳлил қилиш усулининг бир масаласага татбиғи	11
Д.ОРИПОВ Қаср тартибли бир оддий дифференциал тенглама учун локал ва нолокал масалалар	17
М.АБДУМАННОПОВ Мавҳум аргументли бессель функцияси қатнашган ўзгармас коэффициентли интегро-дифференциал тенглама учун интеграл шартли масала	21

ФИЗИКА, ТЕХНИКА

Р.Х.МАКСУДОВ, А.ДЖУРАЕВ, Ш.ШУХРАТОВ Пахта тозалаш агрегатининг аррачали барабан секцияси конструкциясини ишлаб чиқиш	25
М.НАБИЕВ, К.ГАЙНАЗАРОВА, Я.УСМОНОВ, И.ЮЛДОШЕВА Сезгир элементлардаги термоэлектрик тармоқлар сифатида қўлланиладиган <i>n-PbTe</i> пардалар баъзи хоссаларининг экспериментал тадқиғи ва уларни тузатиш	32

КИМЁ

А.ИБРАГИМОВ, А.ИБРОХИМОВ <i>Nitragia</i> индолли алкалоидлар ва уларнинг сунъий аналоглари физиологик фаоллигининг кимёвий структурага боғлиқлиги	36
---	----

ГЕОГРАФИЯ, ТУПРОҚШУНОСЛИК

Р.КУЗИЕВ, Г.ЮЛДАШЕВ Ўзбекистоннинг баланд тоғли тупроқлари қоплами	39
М.ИСАҒАЛИЕВ, Х.АБДУХАКИМОВА, М.ОБИДОВ Суғориладиган ўтлоқи саз тупроқлар геокимёси	43
В.ИСАҚОВ, У.МИРЗАЕВ Арзиқ-шухли ўтлоқи саз тупроқларнинг суғориш таъсиридаги динамикаси	47

Ижтимоий-гуманитар фанлар

ИҚТИСОДИЁТ

А.ҒОФУРОВ, Г.ХОЛМАТЖОНОВА Даромадлар ва аҳолининг банкдаги пул жамғармалардан манфаатдорлигини ошириш муаммолари	51
--	----

ТАРИХ

Т.ЭГАМБЕРДИЕВА, И.СИДДИҚОВ, А.НИШОНОВ Диний бағрикенгликни таъминлаш борасида Ўзбекистон ва ЮНЕСКО ҳамкорлиги	55
Ж.ҲАЙИТОВ Туркистонда манзарали дарахтлар янги турларининг тарқалиш тарихи (XIX аср охири - XX аср бошлари)	61
Н.РЕЖАББОЕВ Фарғона очларига ёрдам (1923-1924 йиллар)	64
З.РАХМАНОВ, М.ХОМИДЖОНОВА Қадимги Фарғонанинг маданиятларини даврлаштириш борасида айрим фикр-мулоҳазалар	69

ФАЛСАҒА, СИЁСАТ

Б.ГАНИЕВ, С.ЭВАТОВ, М.НЕЪМАТОВА Имом Бухорий ҳадисларидаги ахлоқ-одоб қоидаларининг тадбиркорлик маданиятига алоқадорлиги	74
А.КОМИЛОВ Ёшлар турмуш маданиятини юксалтиришда таълим-тарбиянинг ўрни	77

АДАБИЁТШУНОСЛИК

С.ХЎЖАЕВ “Панчатантра” эпоси ва ўзбек адабиёти	80
--	----

УДК: 547.944/945

ЗАВИСИМОСТЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДОЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ NITRARIA И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ**А.Ибрагимов, А.Иброхимов****Аннотация**

Nitraria туркуми буталаридан ажратиб олинган индол тузилишли алкалоидлар ва уларнинг синтезланган аналоглари қаторида кимёвий тузилиш ҳамда физиологик фаоллик орасида боғлиқлик қонуниятлари тадқиқ этилиб, хулосалар чиқарилган. Бунда гипотензив, спазмолитик хусусиятлари ҳамда заҳарли таъсири асос қилиб олинган.

Аннотация

Изучена взаимосвязь химической структуры и физиологической активности в ряду индольных алкалоидов *Nitraria* и их синтезированных аналогов. В основу анализа положены данные по токсичности, а также гипотензивной и спазмолитической активности.

Annotation

Relationship between chemical structure and physiological activity of *Nitraria* indol alkaloids and their synthesized analogists are studied. As a basis of analysis the data on toxicology as well as on hypotensiv and spasmolitic activity is taken.

Таянч сўз ва иборалар: алкалоидлар, индол, тузилиш, таъсир, физиологик фаоллик, гипотензив, спазмолитик, *Nitraria*.

Ключевые слова и выражения: алкалоиды, индол, структура, влияние, физиологическая активность, токсичность, гипотензивный, спазмолитический, *Nitraria*.

Keywords and expressions: alkaloids, indol, activity-structure, relationship, toxicoloji, hipotensiv, spasmolitik, *Nitraria*.

Интерес к работам, связанным с поиском и установлением зависимости физиологической активности от структуры для различных классов соединений остаётся неизменно высоким [1-4]. Результатом таких исследований является целенаправленный поиск и создание лечебных препаратов с заданными свойствами. Достаточно вспомнить разработанные по аналогии с кокаином местные анестетики – новокаин и лидокаин, которые не обладают нежелательными побочными действиями кокаина, такими как привыкание и эйфория [5]. Ниже описана предпринятая нами попытка дать качественную оценку изменению токсичности, а также гипотензивной и спазмолитической активности в ряду индольных алкалоидов кустарников селитрянки и их синтетических аналогов в зависимости от строения.

Токсичность и фармакологическая активность алкалоидов и их синтетических аналогов изучались в лаборатории фармакологии Института химии растительных веществ им. С.Ю.Юнусова докторами медицинских наук А.А.Вахабовым и С.Д.Аминовым. В таблице 1 приведены структуры изученных веществ, средняя

смертельная доза (LD_{50}) в мг/кг при внутривенном введении белым мышам; средняя доза в мг/кг, снижающая артериальное давление на 30% (ED_{30} - опыты на кошках), а также показатель спазмолитической активности pA_{10} , найденный в изолированном тонком кишечнике крысы. Увеличение значения pA_{10} указывает на возрастание спазмолитического действия.

Рассмотрим зависимость токсичности от строения в незамещенных производных. Все частично гидрированные производные (вещества под номерами 2, 3, 8, 10, 15 в табл.1) являются более токсичными соединениями, чем соответствующие их ароматические аналоги. В последних в свою очередь уменьшение токсичности наблюдается в ряду: 7 —1—9 —14—19, то есть в целом связано с увеличением сопряжения. Следовательно, можно констатировать, что наименее токсичные в данной серии нитрамарин и комаровидинин (табл.1) имеют полосы поглощения в видимой области (вплоть до 450 нм), то есть являются окрашенными соединениями.

Таким образом, по УФ-спектру незамещенных производных можно делать первоначальные выводы о возможной токсичности в ряду

А.Ибрагимов – ФерГУ, доктор химических наук, профессор.

А.Иброхимов – ФерГУ, студент 1-го курса методики преподавания

хинолинил-β-карболинов.

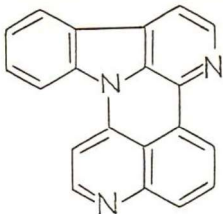
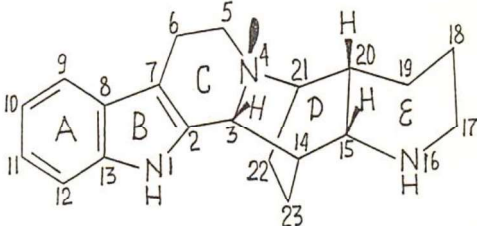
Аналогичная тенденция сохраняется в 6-оксипроизводных (см. пары 5—4, 12—11, 17—16, табл.1). Влияние самой гидроксильной группы не так однозначно и не подчиняется определенной закономерности. Введение карбоксильной группы в третье положение тетрагидрохинолинил-β-карболинов приводит к значительному снижению токсичности (см. пары: 3—6, 10—13, 15—18). В целом с

уменьшением токсичности в зависимости как от степени сопряжения, так и от наличия карбоксильного заместителя наблюдается тенденция к уменьшению активности, но имеются некоторые отклонения. В частности, относительно малотоксичный нитраридин обладает высокой гипотензивной и спазмолитической активностью (9 в табл. 1).

Таблица 1

Изменение токсичности и активности в зависимости от строения

1	Соединение	Строение	Токсичность и активность		
			ЛД ₅₀	ЕД ₃₀ (продолжительность, мин.)	рА ₁₀
1	2	3	4	5	6
1. *	Комаровин	$R^1 = \text{хинолин-8-ил}$ $R^2 = R^3 = \text{H}$	177	6,05 (5-10)	5,25
2.	Комаровидин	3,4-Дигидрокомаровин	30	5,92 (5-10)	4,98
3.	Комаровицин	1,2,3,4-Тетрагидрокомаровин	34	6,34 (20-30)	5,35
4.	6-Оксикомаровин	$R^1 = \text{хинолин-8-ил}$ $R^2 = \text{OH}$ $R^3 = \text{H}$	65	3,65 (120-180)	4,89
5.	6-Оксикомаровицин	3: $R^2 = \text{OH}$	64	8,4 (10-60)	5,2
6.	3-Карбоксикомаровицин	3: $R^3 = \text{COOH}$	1000	20 (1-2)	4,8
7.	Комаровинин	$R^1 = \text{хинолин-6-ил}$ $R^2 = R^3 = \text{H}$	146	3,94 (2-3)	5,1
8.	Тетрагидрокомаровинин	7: 1,2,3,4-Тетрагидро	67	гипертенз.	спазм.
9.	Нитраридин	$R^1 = \text{хинолин-4-ил}$ $R^2 = R^3 = \text{H}$	190	2,8 (3-5)	5,3
10.	Тетрагидронитраридин	9: 1,2,3,4-Тетрагидро	88	2,4 (3-5)	5,3
11.	6-Оксинитраридин	9: $R^2 = \text{OH}$	210	8,3 (5-10)	5,2
12.	6-Окситетрагидронитраридин	10: $R^2 = \text{OH}$	116	3,6 (3-5)	4,8
13.	3-Карбокситетрагидронитраридин	10: $R^3 = \text{COOH}$	196	7,2 (1-2)	4,7
14.	Нитрамарин	$R^1 = \text{хинолин-2-ил}$ $R^2 = R^3 = \text{H}$	232	6,7 (2-5)	4,4
15.	Тетрагидронитрамарин	14: 1,2,3,4-Тетрагидро	125	гипертенз.	спазм.
16.	6-Оксинитрамарин	14: $R^2 = \text{OH}$	149	0,7 (2-3)	спазм.
17.	6-Окситетрагидронитрамарин	15: $R^2 = \text{OH}$	59	0,2 (2-3)	спазм.

18.	3-Карбокси-тетрагидронитрамарин	15: R ³ = COOH	236	8,6 (2-3)	4,8
19.	Комаровидинин		302	9,5 (5-8)	4,7
20.	Нитрарин		117	1,78 (10-15)	5,58

*Порядковый номер вещества в данной таблице.

Сильными спазмолитиками являются соединения с α -замещением в хинолиновом ядре и их тетрагидропроизводные (комаровин, комаровидин, нитраридин, тетрагидронитраридин). Гипотензивная активность колеблется в довольно широких пределах от 6,34 до 2,4. При введении гидроксильной группы в данной подгруппе веществ наблюдается тенденция к увеличению продолжительности гипотензивного действия. Особенно выражен переход от комаровина к 6-оксикомаровину, когда время действия возрастает в 20 раз (табл.1). Это свойство создает перспективу использования последнего для лечения гипертонической болезни.

В соединениях с β -замещением в

хинолиновом ядре при переходе от ароматических оснований (комаровидин, нитрамарин) к тетрагидропроизводным фармакологический эффект становится противоположным. Введение OH-группы в 6-е положение нитрамарина и тетрагидронитрамарина приводит к резкому возрастанию гипотензивного действия, однако при этом 6-оксипроизводные вызывают спазм кишечника.

Алкалоид нитрарин обладает высокой гипотензивной и спазмолитической активностью (табл.1). Имеет дополнительные ценные свойства, выгодно отличающие его от папаверина. Практический интерес представляют также нитраридин и 6-оксикомаровин.

Литература:

1. Quantitative Structure - Activity Relationship Studies of Bioactive Molecules Using structural Information Indices / Ray S.K., Basak S.C., Raychaudhury c. et al. // Indian J. Chem., 1981, V. 20B, N 10.
2. Oleksyn B.J. The role of Molecular geometry in the biological activity of Cinchona Alkaloids and related compounds // Mol. Struct. Biol. Act., Proc. Meet / Ed. by J.p. Griffin, W.L. Duax. - New York, 1981.
3. Корреляции структура – активность производных аренсульфогидазидов янтарной кислоты / Макурина В.И., Черных В.П., Гриценко И.С. и др. // Хим. Фармацевт. -1986, № 9.
4. Вахабов А.А., Алиев Ш.Р. О фармакологических свойствах алкалоида нитрарина // Фармакология природных соединений. -Т., 1979.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. -Т.1,2. - Т.: Медицина, 1987.