ИНСТИТУТИ ИЛМИЮ ТАҲҚИҚОТИИ
ДОНИШГОҲИ МИЛЛИИ ТОҶИКИСТОН

МДТ ДОНИШГОҲИ ДАВЛАТИИ ТИББИИ ТОҶИКИСТОН
БА НОМИ АБӮАЛӢ ИБНИ СИНО

Ба ҳуқуқи дастнавис

ТФУ: *547.7-678*
ТБК:*24.2*
С*-17*

САМАНДАРЗОДА НАСРУЛЛО ЮСУФ

СИНТЕЗИ ҲОСИЛАҲОИ НАВИ КИСЛОТАҲОИ ХОЛАН ВА ОМӮЗИШИ ХОСИЯТҲОИ БИОЛОГИИ ОНҲО

Диссертатсия

барои дарёфти дараҷаи илмии доктори илмҳои химия аз рӯйи ихтисоси

02.00.03 – Химияи органикӣ

Мушовирони илмӣ:

доктори илмҳои химия, профессор

Қодиров Абдураҳмон Ҳафизович

доктори илмҳои химия, и.в. профессор

Раҷабзода Сироҷиддин Икром

Душанбе – 2023

М У Н Д А Р И Ҷ А

	Номгӯйи ихтисораҳо, аломатҳои шартӣ	Саҳ.
	Муқаддима Тавсифи умумии таҳқиқот	8
БОБИ I.	**СИНТЕЗ ВА ХОСИЯТҲОИ СТЕРОИДҲОИ КИСЛО-ТАИ ХОЛАН (ШАРҲИ АДАБИЁТ).....**	19
	I.1 Табдилёбии кислотаҳои холан дар реаксияҳо ба амалоянда дар занҷири паҳлӯии ҳалқаи стероидӣ.....	19
	I.2. Тавсифи хроматографияи гази кислотаҳои холан дар объектҳои биологӣ.....	32
	I.3. Муайянкунии таркиби кислотаҳои олии карбонӣ дар объектҳои биологӣ.....	36
	I.4. Фаъолнокии биологӣ ва соҳаҳои асосии истифодаи ҳосилаҳои муҳимтарини кислотаҳои холан…….....	47
	I.5.Баъзе гепатопротекторҳои растанигӣ, ки муътадилгардонандаи таркиби кислотаҳои холан дар зардоби хун.....	51
БОБИ II.	**Қисми экспериментали (таҷрибавӣ)** Синтези моддаҳои нав ва усулҳои муосири ташхис, стандартизатсияи маҳлулҳо ва техникаи экспериментали.....	65
	II.1. Техникаи таҷрибавӣ, ҳалкунандаҳо, реактивҳо.....	66
	II.2. Шароити хроматографӣ барои таҳлили кислотаҳои холан ва эфирҳои онҳо.....	66
	II.3 Ҷудо кардани 3α, 7α, 12α-тригидрокси-5-β-кислотаи холан.....	68

	II.4 Ҷудокунии 3α, 12α-диҳидрокси-5β-кислотаи холан.....	69
	II.5 Ҷудокунии 3α, 7 β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	69
	II.6 Синтези 3α-гидроксиди-5β-кислотаи холан.....	69
	II.7 Синтези 3α, 7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан- …….....	70
	II.8 Синтези кислотаи 3 α, 7α, 12α -трикето-5β-кислотаи холан	71
	II.9. Синтези эфири метилии аз 3α, 7α, 12α-тригидро-5β- кислоти холан.....	71
	II.10.Синтези эфири метилии 3α, 7α-дигидрокси-5β-холан.....	73
	II.10.1.Синтези эфири метилии 3α, 7α,12α-тригидрокси -5β-кислотаи холан.....	75
	II.10.2.Синтези эфири метилии 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан.....	76
	II.10.3.Синтези эфири пропилии 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан.....	77
	II.10.4. Синтези эфири метилии 3α,7β-диатсили-5β-кислотаи холан.....	78
	II.10.5.Синтези эфир изопропил 3α, 12α-дигидрокси -5β-кислотаи холан.....	80

	II.10.6.Синтези намаки натригии 3α, 7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан..... …….	81
	II.10.7. Синтези эфир пропан-1,2-диоли 3α, 7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан. ..... ……	82
	II.11. Синтез 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид бо 3α, 7β-дигидрокси-5β- кислотаи холан.....	83
	II.11.1. Синтез 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид бо 3α, 7α-дигидрокси-5β- кислотаи холан.....	83
	II.11.2. Синтез N-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил) метил] метиламино] бензоил]-l- бо кислотаи холан.....	86
	II.11.3. Синтези кислотаи холан бо ({[(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил) кислотаи фосфонӣ.....	91
	II.11.4. Боҳамтаъсиркунии эпихлоргидрин бо N-ҳосилаҳои пептидҳо дар пайвастшавӣ бо кислотаҳои холан.....	91
	II.11.5. Хусусиятҳои ҳайвоноти таҷрибавӣ ва моделсозии гепатити токсики дар таҷрибаҳо.....	92
	II.11.6. Усулҳои физикӣ-химиявии таҳқиқи маводи растанигии "Гепосаф".....	92
	II. 11.7. Муайянкунии моддаҳои фаъоли биологӣ ва таркиби физикӣ-химиявии маводи растанигии "Гепосаф".....	93
	II.11.8. Хусусиятҳои биохимиявии усулҳои таҳқиқот.....	95
	II.11.9. Муайян кардани кислотаҳои олии карбон дар таркиби	

	талха бо усули хроматографии гази-моеъгӣ.....	104
БОБИ III.	**СИНТЕЗ, ТАҲҚИҚӢ ЭФИРҲОИ МУРАККАБИ КИСЛОТАҲОИ ХОЛАН ВА ОМӮЗИШИ БАЪЗЕ РЕАКСИЯҲОИ ОНҲО (МУҲОКИМАИ НАТИҶАҲО)**	108
	III. 1. Синтези эфирҳои мураккаби кислотаи холан	111
	III. 2. Синтези атсилҳосилаҳои эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан	123
	III.3. Синтез ва омӯзиши сохти пропан -1,2-диол эфирҳои кислотҳои холан.....	133
	III.4. Синтез 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид бо кислотаи холан.....	144
	III.5. Синтез N-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил) метил] метиламино] бензоил]-l- бо кислотаи холан.....	153
	III.5. Пайвастшавии кислотаҳои холан бо ({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил).....	162
БОБИ IV	**СИНТЕЗ ВА ТАҲҚИҚИ РЕАКСИЯИ КОНДЕНСАТСИЯИ БАЪЗЕ N-ҲОСИЛАҲОИ АМИНО-КИСЛОТАГӢ ВА ПЕПТИДИИ ГЛИТСЕРИН ДАР ПАЙВАСТШАВӢ БО КИСЛОТАҲОИ ХОЛАН**	**169**
	IV.1. Реаксияи боҳамтаъсиркунии ҳосилаҳои эпихлоргидрини дорои бақияи аминокислотаҳо пептидҳо бо кислотаҳои холан…….....	171
	IV.2. Синтез ва модификатсияи 3α, 7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан.....	181
	IV. 3. Таҳлили баъзе хусусиятҳои кислотаҳои холан.....	185

БОБИ V	**БОБИ V. ТАҲҚИҚИ СОҲАҲОИ ИМКОНПАЗИРӢ ВА ИСТИФОДАИ БАЪЗЕ НАТИҶАҲОИ БА ДАСТОМАДА**	**191**
	V.1. Аҳамияти ташхиси кислотаи холан, ҳангоми беморихои гуногуни ҷигар.....	200
	V.2. Таҳқиқи фаъолияти зиддимикробии 12α-кислотаи кетохолан.....	210
	V.3. Таъсири гепатопротектори “Урсослит” ва “Гепосаф” ҳангоми гепатити токсики захролудкунии ҷигар бо CCl_4.....	214
	ХУЛОСА.....	220
	Адабиёти истифодашуда	223
	Замиамҳо.....	275

НОМГӮЙИ ИХТИСОРАҲО:

1. ХҚ– хроматографияи қоғазӣ
2. ХТ – хроматографияи тунукқабат
3. ХГМ - хроматографияи газию моеъгӣ
4. РМП - резонанси магнитии протони
5. РМЯ - резонанси магнитии ядро
6. СИ - спектри инфрасурх
7. $ЛД_{50}$ - вояи марговар барои 50 % ҳайвонҳои озмоишӣ
8. $ЛД_{100}$ - вояи марговар барои 100 % ҳайвонҳои озмоишӣ
9. ВМТ - вояи максималии таҳамулпазир
10. КХХ-коэффисенти холато-холестерини
11. КХ-кислотаи холан
12. ДХК- кислотаи дезоксихолан
13. ХДХК- кислотаи хенодезоксихолан
14. ЛХК - кислотаи литохолан
15. УДХК- кислотаи урсодезоксихолан
16. ДегХК –кислотаи дегидрохолан
17. БСС - Бемории санги сафро
18. БҒАҶ- Беморрии ғайри алкаголи ҷигар
19. СМ - Синдроми метоболи
20. ТГ- Триглицерид
21. ХМ – Хиломикрон
22. КТ– Кислотаи талха
23. ТБК-кислотаи тиобарбитурат
24. МДА-малонового диалдегид

МУҚАДДИМА

***Мубрамши мавзуи таҳқиқот*:** Бо пешрафти илм ва техника имрӯз дар ҷаҳони муосир масъалаи синтези моддаҳои нави органикӣ ва омӯзиши пайвастаҳои фаъоли биологӣ хеле босуръат ҷараён дорад. Яке аз вазифаҳои хеле муҳиме, ки дар назди химияи органикӣ ва синтетикӣ гузошта шудааст, ин зарурати синтези моддаҳои нави органикӣ ва зиёд намудани маводи табобатӣ, барои бемориҳои системаи гепатобилиарӣ, роҳҳои талхагузар, бемориҳои вирусии гепатит, чарбнокшавии ҷигар, чарбнокшавии ғайриалкаголии ҷигар, роҳҳои синтез намудани моддаҳои нави фаъоли биологӣ ва мунтазам омӯхтани хосиятҳои муфиди онҳо ба шумор меравад.

Гуфтан мумкин аст, ки кислотаҳои холан доираи васеъи фаъолияти биологӣ дошта, барои гузаронидани реаксияҳои химиявӣ ва модификатсияи минбаъда чун ашёи ибтидоӣ хеле мувофиқ мебошад.

Объекти таҳқиқот мо дар худ молекулаҳои умедбахше доранд, ки дар оянда метавонад муҳимтарин маводи доруворихое, ки барои муолиҷаи бемориҳои гуногуни ҷигар, роҳҳои талхагузар, кам ва паст намудани консетратсияи холестерин, билирубин ва дигар навъи липидҳо мавриди истифода қарор гиранд.

Ҳаминро бояд қайд кард, ки тибқи таҳлили адабиёти илмӣ 3α,7α-дигидрокси, 3α,7β-дигидрокси 5β-кислотаи холан ба таркиби аксар маводи доруворие шомил аст, ки онҳо барои муолиҷаи бемориҳои ҷигар ва системаҳои талхгузар (асосан чун маводи литолитӣ) истифода мешаванд. Ғайр аз ин, дар корҳои илмӣ-таҳқиқотиии профессорон: Заварзин И.В., Саломатин О.В. оварда шудааст, ки бисёре аз ҳосилаҳои кислотаҳои холан қобилияти баланди несткардани ҳуҷайраҳои бадсифатро доранд.

Бинобар ин дар асоси маълумоти адабиёти илмӣ хулоса бароварда, мо мақсад гузоштем, ки ба омӯзиши хосиятҳои физикӣ-химиявию биологии эфирҳои кислотаҳои холанро дар асоси атсилҳосилаҳо, глитсидпайвастаҳо, эфирҳои пропан-1,2-диолҳо, мавриди таҳқиқ қарор диҳем.

Дараҷаи таҳқиқи мавзуи илмӣ. Реаксияи боҳамтаъсиркунии кислотаҳои холан бо спиртҳо, фенолҳо, аминҳо, эфирҳо, кислотаҳои карбонӣ ва дигар ҳосилаҳои функционалии алифатӣ ва ароматии карбогидрогенҳо омӯхта шудааст. Бо вуҷуди ин, маълумот дар адабиёти илмӣ оид ба синтез ва омӯзиши кислотаҳои холан: аз ҷумла, бо атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо, пропан 1,2 диолҳои глитсерин кам буда, омӯхта нашудаанд. Аз ин лиҳоз, омӯзиши реаксияи боҳамтаъсиркунии кислотаҳои холан бо синфҳои органикии мазкур аз аҳамият холӣ набуда, эҳтимолияти амалӣ ва назариявӣ дорад.

Ҳамин тариқ дар кори диссертатсионии мазкур, коркарди методикаи синтези эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан ба роҳ монда шуда, оид ба синтез, боҳамтаъсиркунии атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо, пропан 1,2 диолҳои глитсерин ва омӯзиши хосиятҳои биологии онҳо дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмуъ гиёҳи Гепосаф сӯхан меравад.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо) ва ё мавзуъҳои илмӣ. Диссертатсия дар озмоишгоҳи «Химияи глитсерин»-и ба номи д.и.х., профессор, узви вобастаи АМИТ Кимсанов Б.Ҳ., назди Институти илмию таҳқиқотии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон мутобиқ ба лоиҳаҳои фармоишии буҷети Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи мавзуи «Ҳосилаҳои γ-аминокислотаи равғанӣ дар асоси эпихлоргидрин ва α-монохлоргидрин глитсерин: синтез, хосият ва истифодабарии он» (рақами ба қайдгирии давлатиаш №0119TJ01002) иҷро карда шудааст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот: ин синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин ва таввасути усулҳои муосири таҳлил муайян кардани таркиб, сохти моддаҳои синтезкардашуда ва омӯзиши хосиятҳои биологии онҳо дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмуъ гиёҳи Гепосаф мебошад.

Вазифаҳои таҳқиқот:

- Синтези эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан ва таҳқиқ намудани таъсири табиати гурӯҳҳои алкилӣ бо баромади эфирҳои мувофиқ;
- Таҳқиқ намудани реаксияҳои атсилиронӣ дар қатори эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан;
- Коркарди шароитҳои оптималии синтези эфирҳои пропан-1,2-диолии 5β-кислотаҳои холан;
- Синтези пайвастаҳои нав аз ҳисоби гурӯҳи карбоксили кислотаҳои холан бо тенофавир пайвастаҳо;
- Синтези пайвастаҳои нав аз ҳисоби гурӯҳи карбоксили кислотаҳои холан бо энтекавир пайвастаҳо;
- Синтез ва омӯзиши кислотаҳои холан бо N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин;
- Ҷӯстуҷӯи роҳҳои имконпазири моддаҳои синтезкардашуда дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмуъ гиёҳи Гепосаф бо мақсади дарёфти соҳаҳои истифодаи амалии онҳо.

Объекти таҳқиқот кислотаҳои холан, атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин ба шумор меравад.

Мавзуи (предмети) таҳқиқот. Синтези эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои

глитсерин, омӯзиши хосиятҳои физикӣ-химиявии моддаҳои ба даст овардашуда ва инчунин дарёфти моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол.

Навгонии илмии таҳқиқот:

1. Аввалин маротиба шароитҳои оптималии методикаи синтези ҳосилаҳои нави эфирҳои мураккаби кислотаи холан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин дарёфт карда шуд.
2. Шароитҳои реаксияи этерефикатсия зери таъсири гурӯҳҳои СООН кислотаҳои холан омӯхта шуданд. Ошкор карда шуд, ки баромади маҳсулоти атсилиронӣ дар натиҷаи истифодабарии эфирҳои метилӣ ва этилии кислотаҳои мувофиқ меафзояд.
3. Авалин маротиба синтези пайвастаҳои нав аз ҳисоби гурӯҳҳои карбоксилӣ кислотаҳои холан бо тенофавир пайвастаҳо ошкор карда шуд;
4. Аввалин маротиба шароити оптималии синтези пайвастаҳои нав аз ҳисоби гурӯҳҳои карбоксилии кислотаҳои холан бо энтекавир пайвастаҳо ошкор карда шуда, хосиятҳои физикӣ-химиявии онҳо омӯхта шудаанд.
5. Нақшаи синтези эфирҳои пропан 1,2-диолҳо аз ҳисоби занҷири паҳлӯии кислотаҳои холан, ки намакҳои натригии кислотаҳои мувофиқро доранд, коркард гардида, татбиқи амалии худро ёфтаанд, ошкор гардид, ки молекулаи пропан-1,2-диол боиси хусусияти литолитикӣ гардид.
6. Омӯзиши характери рафтори ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан, ки молекуашон аз боқимондаҳои атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин иборатанд дар зери таъсири зарбаи электронӣ таҳқиқ карда шудаанд.

7. Дар таркиби зардоби хуни беморони чарбзеркунии ҷигар мавҷуд будани кислотаҳои холан муқаррар карда шудаанд ва аҳамияти ташхиси онҳо ошкор карда шуд.
8. Аввалин маротиба таҳқиқот ва татбиқи хосиятҳои литолитӣ ва гепатопротективии баъзе ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан дар муқоиса бо маҷмуъ гиёҳи Гепосаф, омӯхта шуд.
9. Роҳҳои имконпазири моддаҳои синтезкардашуда дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмуъ гиёҳи Гепосаф тавсия карда шудаанд.

Аҳамияти назарияии таҳқиқот: як қатор эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан синтез кардашудаанд, ки метавонанд чун намуна барои таҳлили кислотаҳои холан манбаҳои биологии дорои патологияи гепатобилиарӣ тавсия шаванд, инчунин ин натиҷаҳоро метавон барои ташхиси бемориҳои ҷигар тавсия намуд; дар натиҷаи гузаронидани реаксияи атсилиронӣ таввасути занҷири паҳлугии стероидҳо кислотаи холании атсилҳосила эфир, - 3α,7α-диатсетоксиметил -5β кислотаи холанро ҳосил карда шуд. Ин мавод заҳрнокии нисбатан паст ва фаъолияти баланди зиддимикробиро доро мебошад; эфирҳои пропан 1,2-диолии 3α,7β-дигидрокси-5β кислотаи холан синтез карда шуд, ки таъсири литолитӣ, гепахолестеринӣ ва гепатопротективӣ дошта дар мавриди холестазаи шадид инчунин аз ҷиҳати самарабахши фаъолнокии баландтарро нисбат ба кислотаи Урсодезоксихолан ва маводи растанигии «Гепосаф» зоҳир менамояд.

Аҳамияти илмию амалии таҳқиқот дар он аст, ки усули қулайи синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан бо атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин коркард шуданд;

- ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан, ки дар молекулаашон боқимондаҳои атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-

ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин доранд, дар соҳаи фарматсевтӣ истифода бурдан мумкин аст;

- аз маҳсулотҳои нисбатан дастрас ва арзон: атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан-1,2-диолҳои глитсерин ҳосил намудани маҷмӯи васеи ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан имконпазир аст;

- натиҷаҳои моддаҳои синтезкардашуда маводи маълумоти ба ҳисоб рафта, барои мутахассисоне, ки ба синтези моддаҳои органикӣ машғуланд ва дар раванди таълим ҳангоми хондани лексия аз химияи органикӣ, биоорганикӣ ва курсҳои махсус ба таври васеъ истифода намудан мумкин аст.

- натиҷаҳои бадастомада дар раванди таълим дар кафедраи химияи органикии факултети химияи Донишгоҳи миллии Тоҷикистон ва Пажуҳишгоҳи тибии бунёдии муассисаи давлатии таълимии Донишгоҳи давлатиии тибии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино ҳангоми хондани курсҳои махсус, иҷрои корҳои курсӣ, магистрӣ ва таҳқиқотӣ татбиқ гардида, донишҷӯён, магистрон ва унвонҷӯён натиҷаҳои кори мазкурро мавриди истифода қарор дода метавонанд.

***Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда*:**

- натиҷаҳои синтез ва таҳқиқи реаксия дар асоси гурӯҳи COOH-и кислотаҳои холан бо атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин;

- маълумот оид ба синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин;

- усулҳои омӯзиши синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои

аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин;

- натиҷаҳои пайвастшавии атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин аз ҳисоби таъсири гурӯҳи (СООН) карбоксилии кислотаҳои холан;

- алоқаи байни сохт ва фаъолияти биологӣ натиҷаҳои таҳқиқоти пай дар пай оид ба тартиби гузаронидани реаксияҳои гуногун, дар асоси истифода намудани гурӯҳҳои карбоксилӣ, гидроксилӣ, глитсидӣ ва кетонии баъзе кислотаҳои холан;

- фаъолнокии биологии эфирҳои пропан-1,2-диолҳои кислотаҳои холан дар қиёс бо маводи растанигии «Гепасаф»: хосиятҳои зиддимикробӣ, холелитолитӣ, литолитӣ, гипохолестеринӣ ва фаъолнокии гепатопротектории онҳо;

- натиҷаҳои ташхиси газохроматографии миқдории кислотаҳои холан дар зардобаи хуни одамони солим ва беморони холестетсидӣ шадид, холесистити музмин, гепатит ва сиррози ҷигар, стеатози ҷигар дар марҳилаҳои гуногун ва стеатогепатит.

***Дараҷаи эътимоднокии натиҷаҳо*:** маълумотҳои бадастомада бо усулҳои замонавии физикӣ-химиявии таҳқиқот, коркарди статикии натиҷаҳо таъмин ва асоснок карда шуд. Ҳангоми гузаронидани таҳқиқот 68 номгӯйи пайвастаҳоро ҳосил намудем, ки 52 номгӯйи онҳоро пайвастаҳои нав синтезшуда ташкил медиҳад. Тозагии моддаҳо бо усули хроматографияи маҳинқабат ва дар асбоби хроматографии «Хром-5» истеҳсоли Чехия санҷида шуданд. Миқдори карбон, гидроген, оксиген ва нитроген дар асбоби «vario» MICRO CUBE муайян карда шуданд. Хлор бо усули гудохта муайян карда шуд. Спектрҳои ИС-и пайвастаҳои синтезкардашуда дар соҳаҳои 400-4000 см$^{-1}$ дар асбоби «Specord IR-75» ва спектрометрии «SHIMADZU», ба намуди суспензия дар вазелин ва ҳаб (таблетка) бо KBr омӯхта шуданд. Таркиб ва сохти

пайвастаҳои синтезкардашуда бо гирифтани спектрҳои Масс., (дар асбоби www. Chromatec. ru 5000. 2) ва РМЯ (дар асбоби «Bruker- 500 Мгс, маҳлул дар ампул 50 мм, ампулҳои Norell-508-UP ва Norell-S-5-500») тасдиқ карда шуданд. Таҳлили биохимиявиро дар дастгоҳи Stat-Fax 1904, Biohem, анализатори гематологии micros-20+, хроматографии навъи «Хром-5», ки бо детектори шӯълагӣ –ионизатсионӣ муҷаҳҳаз аст, гузаронидем.

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ.

Диссертатсия ба якчанд банди шиносномаи ихтисоси 02.00.03 – «Химияи органикӣ» мутобиқат мекунад:

Мувофиқи банди 1. Омӯзиши сохт ва хосиятҳои пайвастаҳои органикӣ бо истифодаи усулҳои химиявӣ, физикӣ-химиявӣ, физики таҳқиқот ва ҳисобҳои назариявӣ. – боби 2.3.4.;

Мувофиқи банди 2. Омӯзиши қобилияти реаксионӣ ва механизмҳои реаксияҳои пайвастаҳои органикӣ. Тавсифи назариявии вобастагиҳои байни сохт, хосият ва қобилияти реаксионии пайвастаҳои органикӣ.– бобҳои 1.2. ва 2.3.4;

Мувофиқи банди 3. Кашфи реаксияҳои нави пайвастаҳои органикӣ ва усулҳои таҳқиқи онҳо.– боби 2.3.4.5.;

Мувофиқи банди 6. Химияи органики саноатӣ ва асосҳои илмии технологияи синтези органикӣ – бобҳо. 1.2 ва 2.3.4.5.

Саҳми шахсии довталаби дараҷаи илмӣ дар таҳқиқот: ин таҳқиқот, дарёфт, таҳлил ва ҷамъбасти маълумоти илмӣ оид ба экспериментҳои химиявӣ, биологӣ ва биохимиявӣ, ҷудокунии хромотографии омехтаи реаксионӣ, ҷудокунӣ ва тоза кардани маҳсули нави синтезшуда ва аз растаниҳо ҳосилнамударо ичро намудааст. Сохти моддаҳои бадастовардаро тавассути усулҳои таҳлилии физикию-химиявӣ муайян кард. Синтези ҳосилаҳои кислотаи

холанро бо мақсади ҳосил намудани пайвастаҳои дорои хосиятҳои беҳтари биологӣ ичро кардааст. Муаллиф дар коркарди нақшаи таҳқиқот, омода намудани мақолаю фишурдаҳо ба чоп ва маърӯзаи онҳо бевосита саҳмгузор мебошад.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Маводи кори диссертатсионӣ дар як қатор конфронсҳо, симпозиумҳои дараҷаҳои гуногун маърӯза ва муҳокима карда шудааст. Аз он ҷумла: дар конференсияи байналмиллалии Конференсияи илмии умумироссиягӣ бо иштироки байналхалқӣ нейтропротексияи фармакологӣ Санкт-Петербург 2013. 61-умин Конференсияи илмӣ амалии ДДТТ ба номи А. Сино «Саҳми илми тиб дар амалан нигоҳдории тандурустӣ бо иштироки байналмиллалӣ (Душанбе. 2013); 62-умин Конференсияи илмӣ-амали (бо иштироки байналмиллалӣ) ДДТТ ба номи Сино «Илми тиб ва маориф». 20-Солагии Конституцсия (Душ.2014). Маҷмӯи мақолаҳои форуми аввалини ихтироъкорони Тоҷикистон. (Душ. 2014)., Маҷалаи илмӣ-амалии «Саноати хусуси ва бозор» (Душ.2014). Конференсияи илмӣ-амалии «Татбиқи дастовардҳои гастроэнтерологияи муосир дар амалан нигоҳдории тандурустӣ (Душанбе- 2014). Конференсияи илмӣ-амалӣ, бахшида ба 1150 –солагии олим, энсиклопедисти тоҷику форс , табиб-алхимиядон ва файласуф Абубакр Муҳаммад Ибн Закариёи Розӣ (Душ. 2015) Маҷмӯи мақолаҳои Конференсияи минтақавӣ дар мавзуи «Ҳолати илм дар ҷумҳурӣ» (Душ.2015). Конференсияи ҷумҳуриявӣ «Ҳолати илми химия ва таълими он дар муассисаҳои таълимии ҶТ» (Душ. 2015). Хониши намунавии XIII, дастовардҳои илми химия дар 25 –соли истиқлолияти давлатии ҶТ бахшида ба 70-солагии ташкилёбии Пажӯҳишгоҳи химияи ба номи В.И. Никитин АИ ҶТ. (Душ. 2016), конференсияи байналмилалии «Пайвастҳои комплексӣ ва ҷанбаҳои истифодабарии онҳо» (11-12 октябри соли 2018). Душанбе, 2018; конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ-амалӣ бахшида ба Даҳсолаи байналмилалии амал «Об барои рушди устувор, солҳои 2018-2028», «80-солагии ёдбуди Юсуфов Тилло Юсуфович» дар мавзӯи «Синтези ҳосилаҳои нави глитсеринии аз ҷиҳати биологӣ

фаъол дар асоси аминокислотаҳо, пептидҳо ва фуллерен C_{60}»(28-29 июни соли 2018). конференсияи IV байналмилалии илмӣ: «Масъалаҳои химияи физикӣ ва координатсионӣ», бахшида ба 85-солагии доктори илмҳои химия, профессор Ҳомид Муҳсинович Яъкубов ва гиромидошти хотираи доктори илмҳои химия, профессор Зуҳуриддин Нуриддинович Юсуфов. (3-4 майи соли 2019). -Душанбе - 2019; маҷмуаи мақолаҳои конференсияи ҷумҳуриявии илмию амалӣ дар мавзуи "Заминаҳои рушд ва дурнамои илми химия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон", бахшида ба 60-солагии факултети химияи ДМТ ва гиромидошти хотираи д.и.х., профессор Академики АИ ҶТ Нӯъмонов Ишонқул Усмонович (12-14 сентябри соли 2020). Душанбе-2020; маҷмуаи мақолаҳои конференсияи байналмилалии илмию амалӣ дар мавзӯи «Масъалаҳои муосири химия, татбиқ ва дурнамои онҳо», бахшида ба 60-солагии кафедраи химияи ораганикӣ ва гиромидошти хотираи д.и.х., профессор Холиқов Ширинбек Холиқович (14-15 майи соли 2021). Душанбе-2021 ва Душанбе-2020; маводи конференсияи III байналмилалии илмию амалӣ дар мавзуи «Рушди илми химия ва соҳаҳои истифодабарии он», бахшида ба 80-солагии гиромидошти хотираи д.и.х, узви вобастаи АМИТ, профессор Кимсанов Бӯри Ҳакимович (10 ноябри соли 2021). маводи конференсияи илмӣ-амалии(70-солагии) «Тибби муосир: Анъанахо ва иноватсия. ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино Мав. кон-и ҷум-и илмию назариявии ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ бахшида ба "Солҳои рушди саноат (солҳои 2022-2026)" ва "Бузургдошти Мавлоно Ҷалолиддини Балхӣ" 2022, 90-солагии Институти химияи органикӣ ба номи Зеленский Н.Д ва 10-умин конфронси олмони ҷавони Россия 29-31 майи соли 2023 чоп шудааст.

Интишорот аз рӯйи мавзуи диссертатсия. Феҳристи асосии маводи диссертатсионии мазкур дар ҳаҷми 73 корҳои илмӣ ба табъ расонида шуда, 3 монография, 29 мақола дар маҷалаҳои илмии аз ҷониби Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти ҶТ тавсия шуда ва дигар маҷаллаҳои илмии байналмилалӣ нашр шуда, инчунин 12 нахустпатент Ҷумҳурии

Тоҷикистон дарҷ гардидааст ва 29 тезис ва фишурдаҳо дар нашрияҳои дигари илмӣ ва маводи конференсияҳо ба чоп расидаанд.

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия. Таҳқиқоти дисертатсионӣ аз 275 саҳифаи чопи компютерӣ иборат буда, аз 19 ҷадвал, 26 тасвири графикӣ нақша иборат аст. Диссертатсия аз 5 боб иборат буда, дорои пешгуфтор, баррасӣ ва таҳлили адабиёт, қисми таҷрибавӣ, баррасии натиҷаҳои экспериментали хулосаҳои асосии кор, теъдоди адабиёти истифодашуда иборат аз 300 номгуйро дар бар мегирад.

БОБИ I. СИНТЕЗ ВА ХОСИЯТҲОИ СТЕРОИДҲОИ КИСЛОТАИ ХОЛАН (ШАРҲИ АДАБИЁТ)

Стероидҳое, ки дорои пайвастаҳои фаъоли биологии мебошанд ва дар аксари объектҳои табиӣ ба чашм мерасанд, яке аз ашёҳои дастраси синтези гурӯҳи васеи доруҳои навсохт барои табобати бемориҳои гуногуни ҷигар ба ҳисоб мераванд [1,2,3,4,5].

Бояд гуфт, ки солҳои охир дар байни стероидҳо таваҷҷуҳи аксар донишмандонро махсусан хосиятҳои биологии кислотаҳои холан ба худ ҷалб кардааст. Кислотаҳои холан пайвастаҳои хеле фаъоли биологӣ ба ҳисоб рафта, дар таркиби молекулаашон гурӯҳҳои гуногуни функсионалӣ доранд, ки ин барои гузаронидани чанде аз реаксияиҳо дар занҷири стероид фароҳам меоранд [6,7,8,9]. Бо дарназардошти дастрасии хуби кислотаҳои холан ва имкониятҳои гузарондани реаксияҳои химиявӣ солҳои охир як қатор шаклҳои навсохти онҳо ба вуҷуд оварда шуданд, ки дорои на танҳо аҳамияти назариявӣ, балки амалӣ мебошанд [10,11,12].

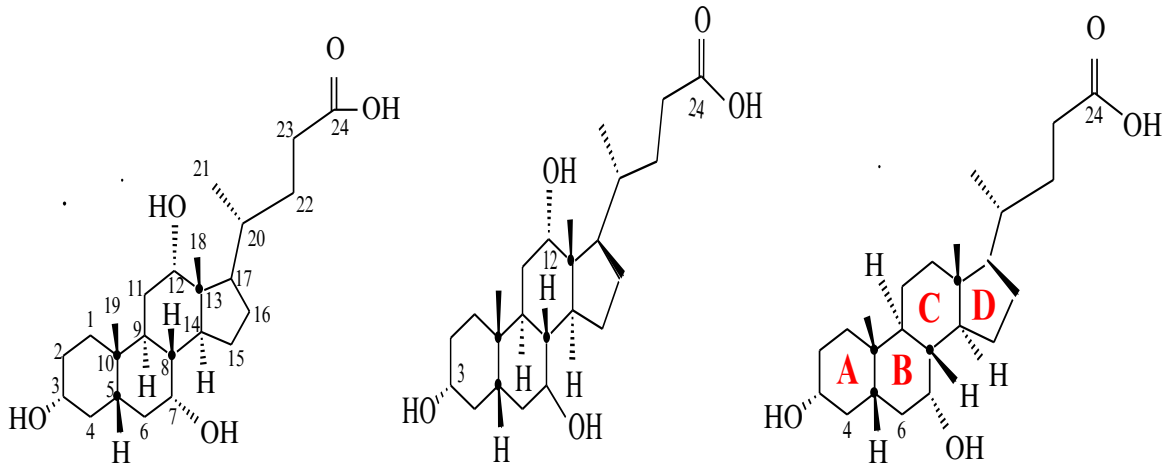
I.1. Табдилёбии кислотаҳои холан дар реаксияҳо ба амал оянда дар занҷири паҳлӯии ҳалқаи стероидӣ

Бояд гуфт, ки давоми зиёда аз 50 соли охир барои донишмандон имконият фароҳам омад, ки як қатор кислотаҳои ҳоланиро омӯзанд ва ҷудо кунанд. Аз ҷумла 3 α – гидроксӣ-, 3α, 7α-дигидроксӣ-, 3α, 12α-дигидроксӣ-, 3 α, 7β-дигидроксӣ-, 3 α, 7α, 12α-тригидроксӣ-, 3 α, 7α, 12α-трикето-5β-кислотаи ҳоланиро зикр кардан мумкин аст. Имрӯз баъзе хосиятҳои физикию химиявӣ ва биологии онҳо таҳқиқ карда, ҳамчунин сохти онҳо муайян карда шудааст [13-14].

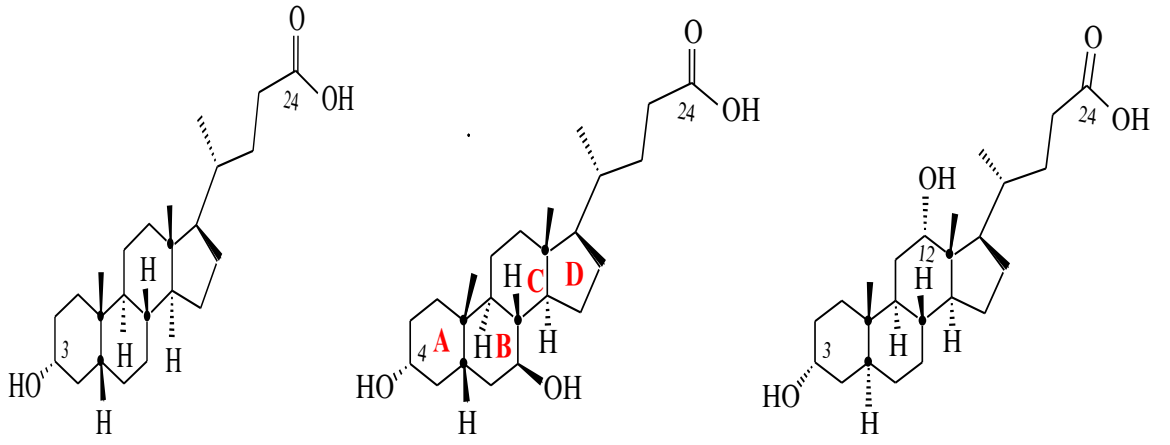
Маълум аст, ки кислотаҳои холан дар организм аз холестерин дар ҷигар бо ёрии ферментҳои гуногун ҳосил мешаванд [15,16,17].

Сохти кислотаҳои олии холан номбаршударо бо муодилаҳои махсус метавон ифода намуд.

Нақшаи 1.



Нақшаи 2.

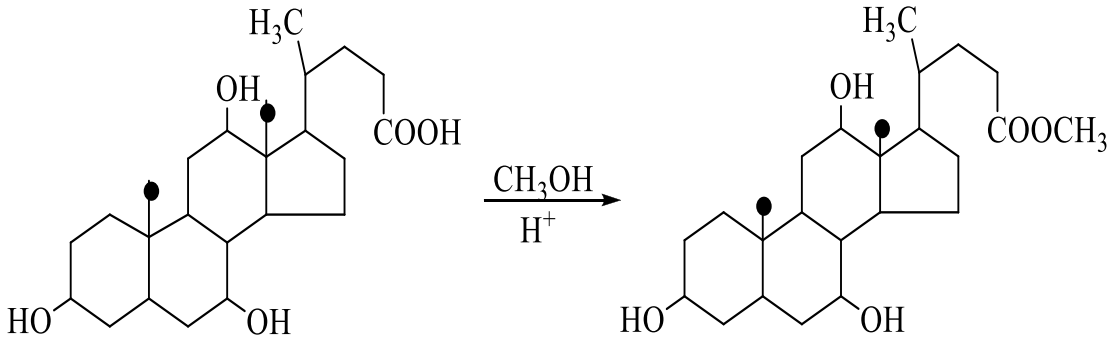


Кислотаи холан дар химияи органики нақши хело муҳим дошта дар бисёре аз реаксияҳо фаъол мебошад. Фаъолнокии кислотаи ҳолан аз ҳисоби гурӯҳҳои функционалии он мебошад. Дар натиҷаи реаксияҳое, ки аз ҳисоби гурӯҳҳои фаъоли кислотаи холан гузронида мешаванд, дар оянда як маводи стероиди фаъол барои омода намудан мумкин аст, ки маводи заҳрнокии кам дорад [18,19, 20].

Ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан, ки бо ёрии реаксияҳои мухталиф дар гурӯҳҳои карбоксилӣ гузаранда мебошад барои ба даст овардани синфҳои нисбатан нави пайвастаҳои органикӣ имконпазиранд. Ногуфта намонад, ки ҳангоми ба онҳо таъсир расондани ишқорҳо намакҳои кислотаи холан ҳосил кардан мункин аст [21,22,23,24].

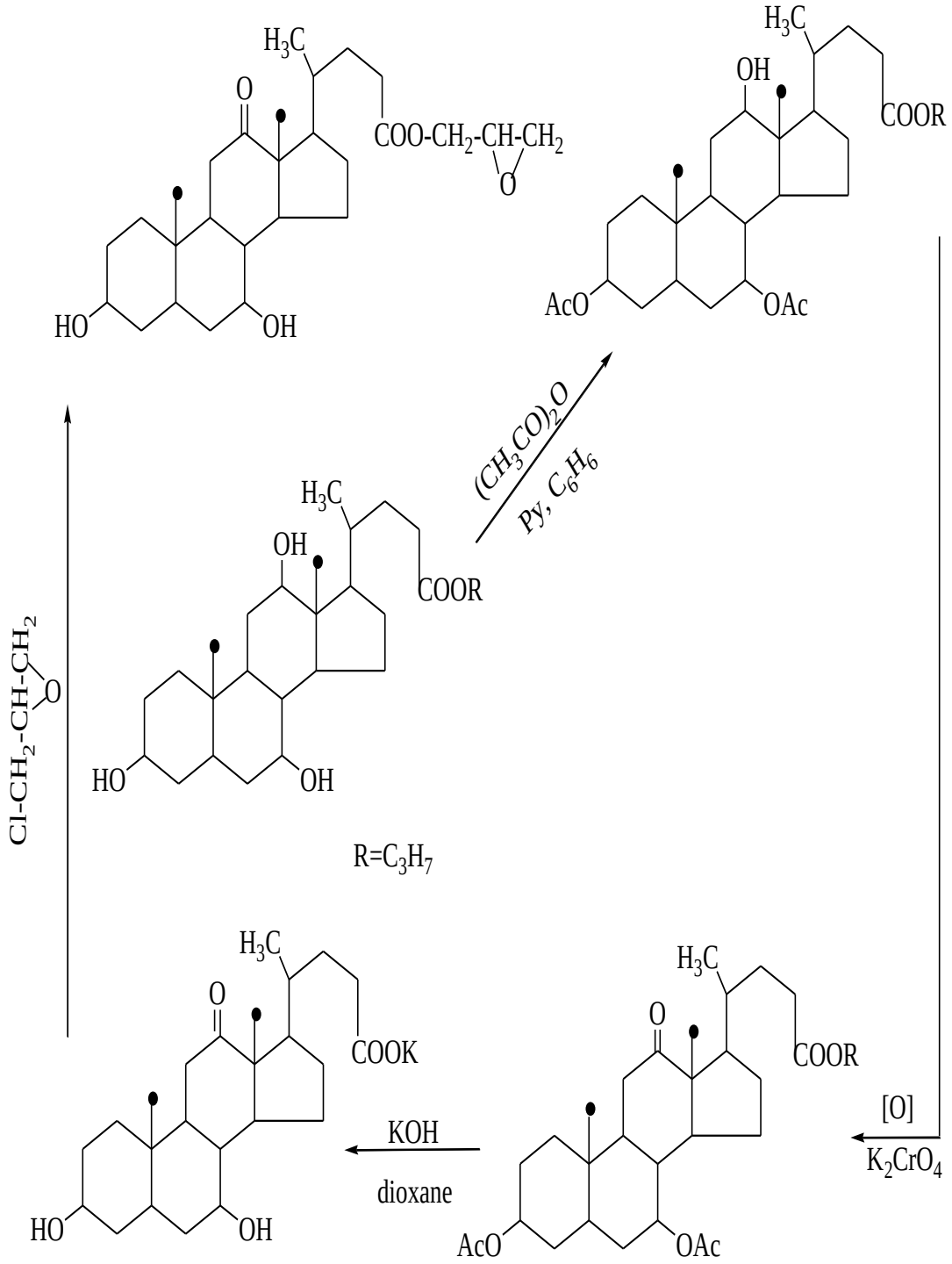
Бояд гуфт, ки имрӯз як қатор роҳҳои тартиб додани барномаҳои синтези мақсадноки баъзе ҳосилаҳои кислотаҳои холан, ҳамчунин дар асоси онҳо синтези доруҳои гуногуни табобатӣ маълуманд. Аз он ҷумла, аз сарчашмаҳо [25] чунин маълумот ба даст омад, ки эфирҳои мураккаби кислотаҳои холанро мумкин аст, ки ҳангоми ҷӯшондани аз ҳад зиёди спирт бо иштироки кислотаҳои минералӣ ба сифати катализатор ба даст овард.

Нақшаи 3



Чанде аз муҳаққиқон хосиятҳои химиявии эфирҳои мураккаби синтезшударо дар реаксияҳо омӯхта, хусусияти гуногун дошти онҳоро мавриди омӯзиш қарор додаанд [26], ҳамчунин аз тарафи муаллифони дигар аз паи ин синтези як қатор ҳосилаҳои дигари кислотаҳои холан таҳқиқ карда шуданд [27,28, 29].

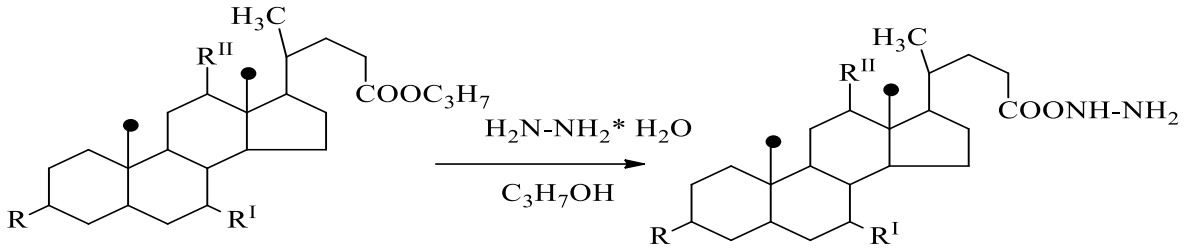
Нақшаи 4



Баробари ин, аз тарафи чанде аз муҳаққиқон амалкарди эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан дар реаксияҳои гидрозинолиз мавриди таҳқиқ қарор гирифт [30].

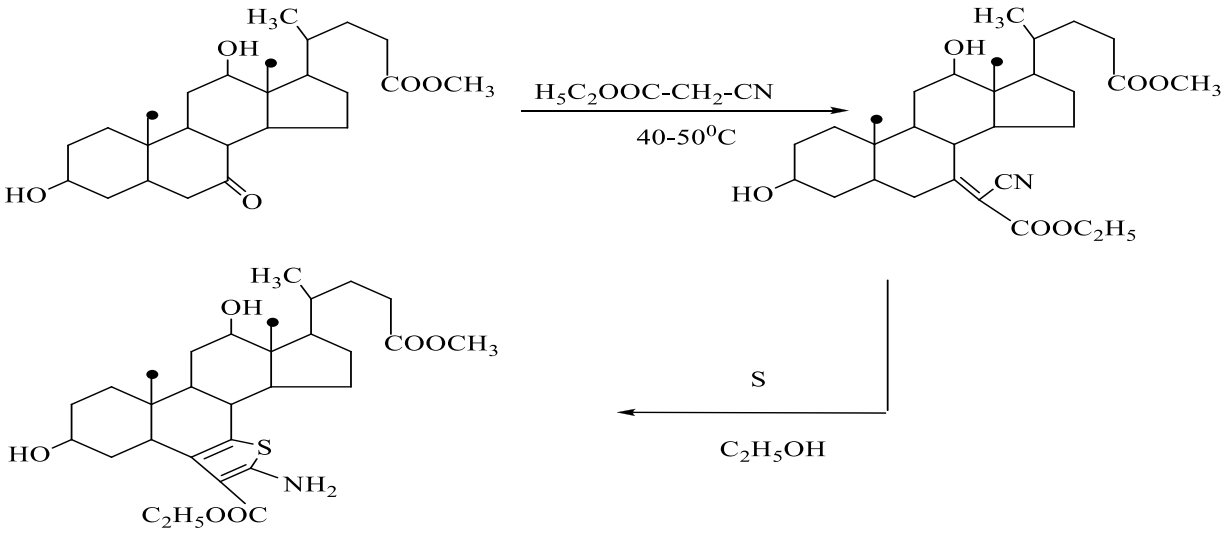
Ҳамин тавр, шароити мувофиқи реаксияҳои гидрозинолизи эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан таҳия карда шуд. Ошкор гардид, ки реаксияи мазкур дар муҳити пропанол дар ҳарорати 90-98^{0}C, бо истифода аз гидразингидрат амалӣ хоҳад гашт.

Нақшаи 5



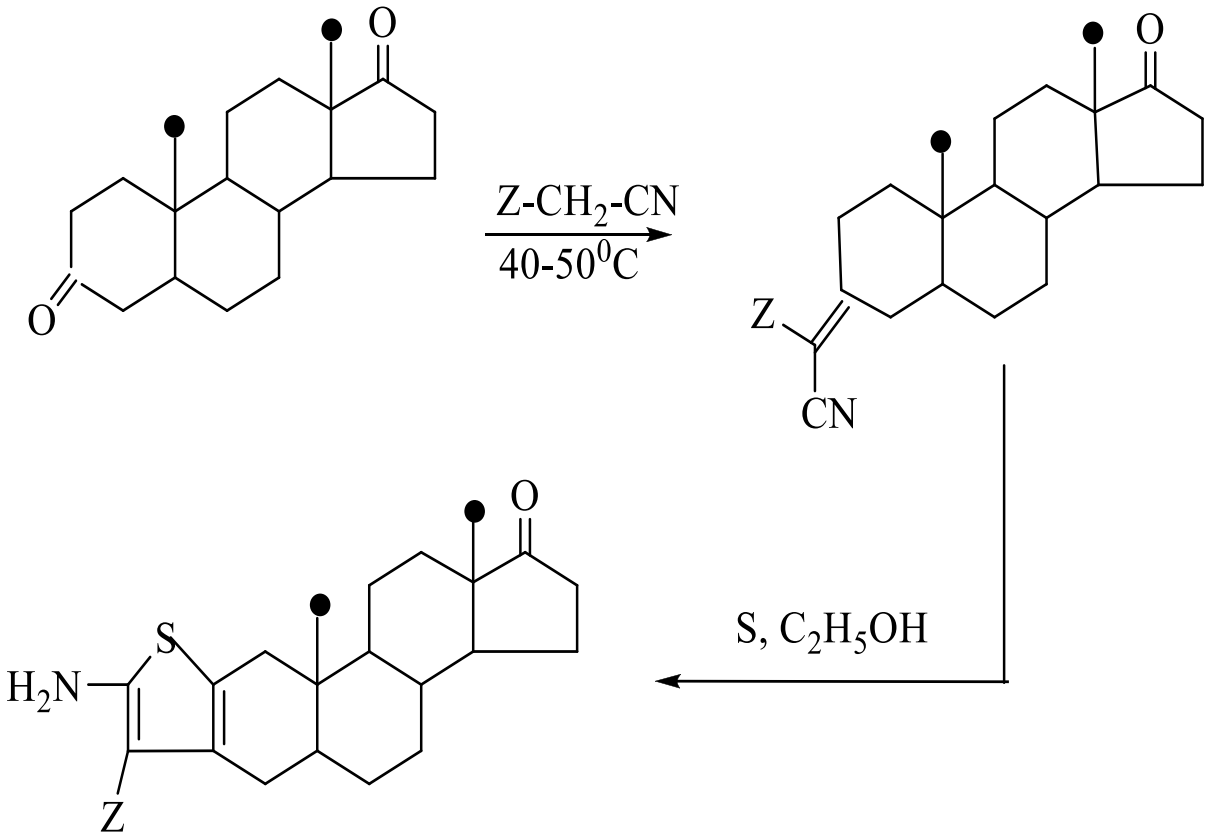
Аз тарафи як қатор муҳаққиқон [31,32,33,34,35,36] кўшиши синтези баъзе кислотаҳои холан ҳосилшуда, ки дар таркиби молекулаашон гурўҳҳои гетросиклӣ доранд ва аз ҷиҳати биологӣ фаъоланд, ба амал бароварда шуд. Муҳаққиқони корҳои мазкур синтези пайвастаҳои гетеросиклиро гузаронидaнд, ки дар дохилашон боқимондаҳои кислотаҳои холанӣ табииро дошта метавонанд. Раванди мазкури таҳқиқот дар шароити реаксияи Гевалд анҷом дода шудааст.

Нақшаи 6



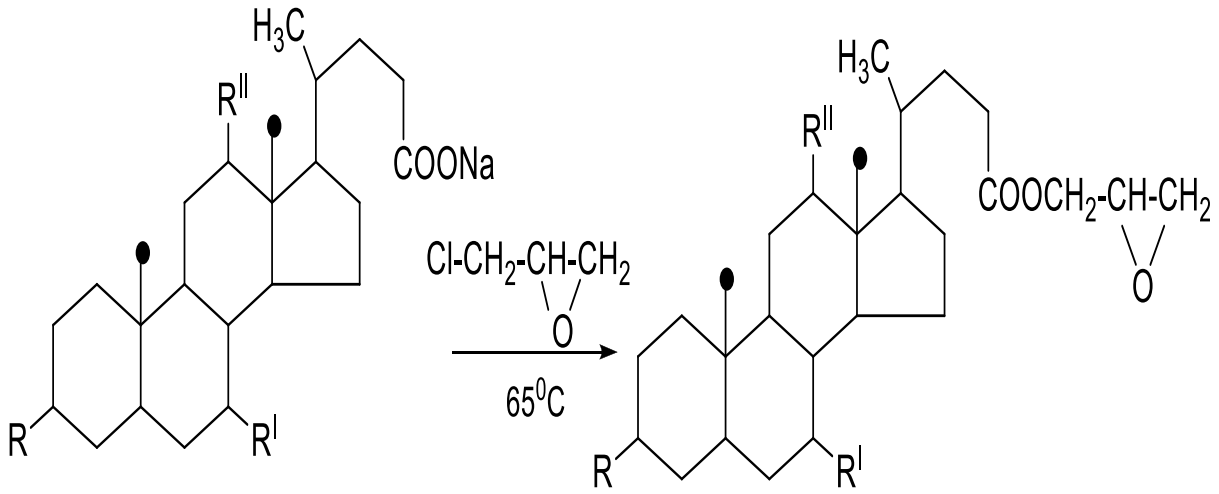
Пас аз ин муҳаққиқон Шаранин ва Гренев [37, 38] реаксияи мазкурро аз нав ба амал оварданд; онро дар як қатор кетостероидҳо ба роҳ монданд ва муайян карданд, ки дар ҳамбастагии теъдоди эквимолии кетостероиди эфири сианоуксусӣ ва миқдори ками хокаи сулфур дар спирти этилӣ бо ҳамроҳии морфолин кислотаи карбонии 2^{I}-Аминоандрост-2-ено[2,3в]-тиофен-2^{I} ҳосил хоҳад шуд, ки дар ин маврид ҳарорати реаксия ба 50^{0}C баробар буда, муҳлати гузариши реаксия 1 соат аст.

Нақшаи 7



Як қатор муҳаққиқон оид ба синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан, ки дорои фаъолияти биологӣ мебошанд, таҳқиқотҳои васеъ гузаронданд. Дар ин бобат онҳо ба реаксияҳои ҳосилшавии эфирҳои глисидӣ такя намуданд.

Нақшаи 8



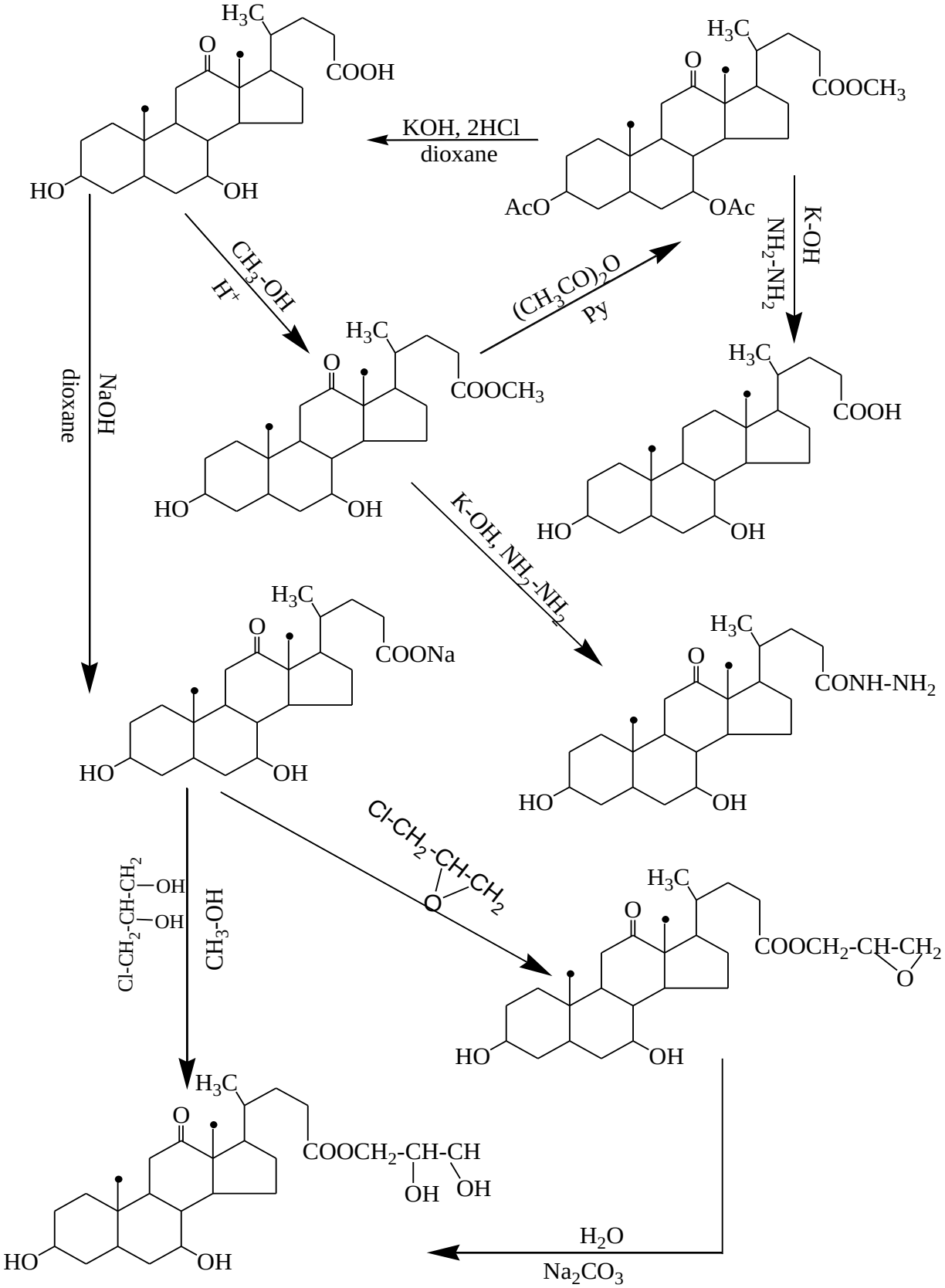
Дар ин ҷо: $R=R^{I}=R^{II}=OH$; $R=R^{I}=OH$; $R^{II}=H$;

$R=OH$; $R^{I}=R^{II}=H$; $R=R^{II}=OH$; $R^{I}=H$.

Бо ин мақсад шароити мувофиқи ҳамгироии моддаҳои муассир таҳия гардид, то тавлиди эфирҳои моноглисидии кислотаҳои холан баланд бардошта шавад. Дар ин ҳолат агар реаксия дар ҳарорати 60-65^{0}C дар дохили ампулаи пайвандшуда гузаронем, дар он намаки натрийи кислотаи холан ва миқдори аз рӯйи ҳаҷм шашкаратаи метанол ва этанолро дар таносуби 1:1 ҷой медиҳанд. Реаксия давоми 6 соат идома меёбад [39, 40].

Диққати махсус дода шудааст, оид ба синтез ва омӯзиши хосиятҳои як қатор ҳосилаҳои кислотаҳои холан; аз он ҷумла 3α,7α,-дигидрокси-5β-12-кислотаи кетохолан. Ин пайвастаҳоро ҳамчун маҳсулоти хом барои синтези доруҳои табобатие метавон истифода бурд, ки дар табобати беморихои системаи гепатобилӣ ба кор мераванд [41].

Нақшаи 9

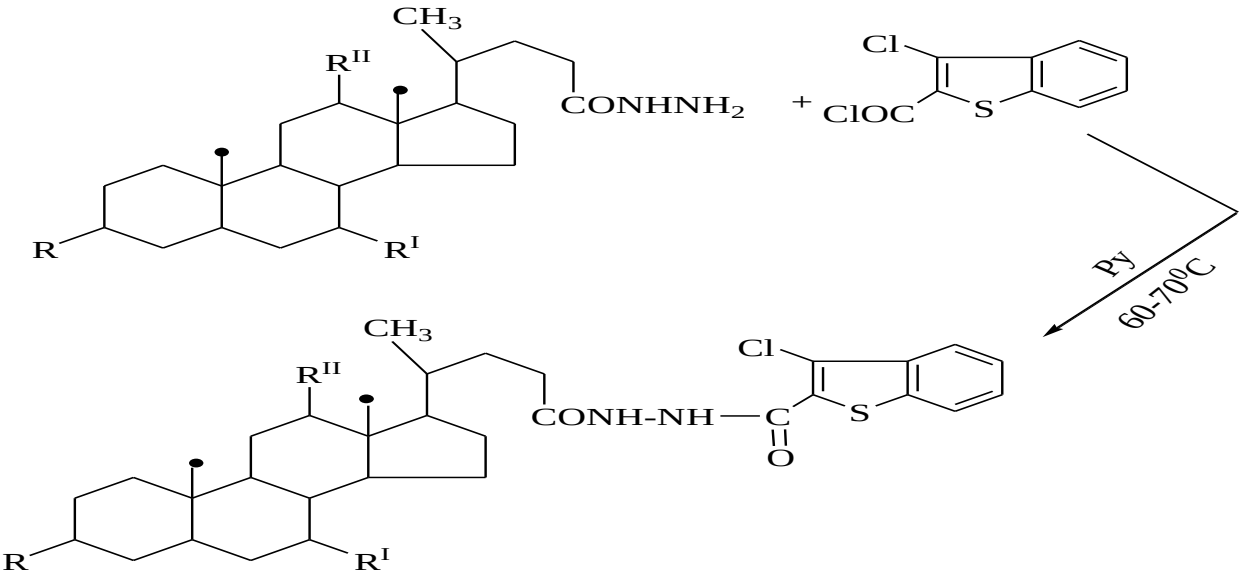


Ҷустуҷӯҳои илмиро оид ба таҳқиқи моддаҳои нави биологии фаъол дар як қатор ҳосилаҳои функсионалии кислотаҳои холан идома дода,

муҳаққиқони дигар доир ба таҳияи усулҳои препаративии синтези стероидҳои нав, ки дорои ҷузъи пайвастаҳои гетеросиклӣ мебошанд, корҳои муҳим анҷом доданд [42].

Дар ин маврид, махсусан, таҳқиқот оид ба амалкарди гидразидҳои кислотаҳои холан дар реаксияҳо ҷойивазкунии нуклеофилӣ бо хлорангидриди 3-хлорбензо/В/тиофен-2-и кислотаи карбон гузаронида шудааст.

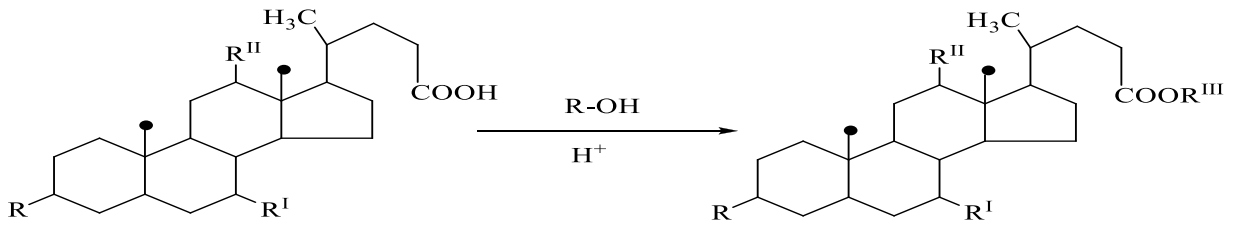
Нақшаи 10



R=OH, R^{I}, R^{II} =H (1); R, R^{I} =OH, R^{II} =H(2) R, R^{II}=OH R^{I}, R^{I}=H(3); R^{I}, R^{II} =OH(4); R, R^{I}=OH , R^{II}=O (5) и R, R=O (6).

Муҳаққиқи дигар синтези эфирҳои мураккаби 3α,12 α -дигидрокси- ва 3α,7 α, 12 α-трикето-5β-и кислотаи холан анҷом дода шуд, ки мақсади онҳо таъмин, ҳифзи гурӯҳи карбоксилӣ, ки барои гузарондани реаксияҳои минбаъда заруранд, мебошад [43].

Нақшаи 11



$R= R^{II}=OH, R^{I}=H, R^{III}=CH_3$, $R= R^{II}=OH. R^{I}=H, R^{III}=C_2H_5$;

$R= R^{II}=OH, R^{I}=H, R^{III}=C_3H_7$, $R= R^{II}=OH. R^{I}=H, R^{III}= i\text{-}C_3H_7$;

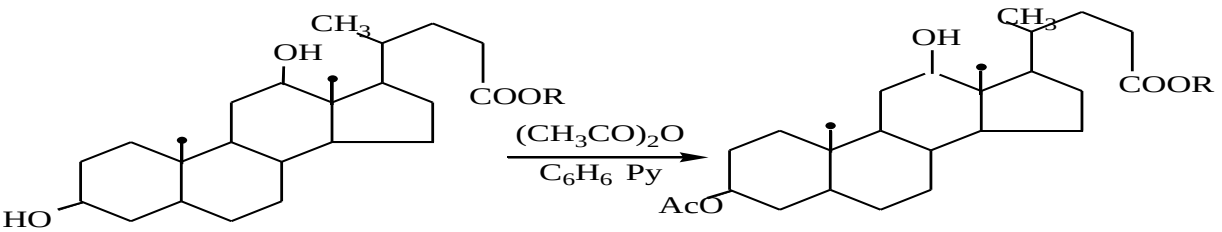
$R= R^{II}=OH, R^{I}=H, R^{II}=C_4H_9$, $R=R^{I}= R^{II}=O, R^{III}=CH_3$;

$R=R^{I}= R^{II}=O, R^{III}=C_2H_5$. $R=R^{I}= R^{II}=O, R^{III}=C_3H_7$;

$R=R^{I}= R^{II}=O, R^{III}=i\text{-}C_3H_7$. $R=R^{I}= R^{II}=O, R=R^{III}=C_4H_9$.

Бояд гуфт, ки ҳосилшавии эфирҳои мураккаби 3α,12α-дигидрокси- ва 3α,7α,12α–кислотаи трикетохолан дар ҳудуди 84-96 % тағйирёфта, меистад. Таҳқиқотҳо оид ба реаксияҳои атсиликунонӣ дар эфирҳои мураккаби 3α, 12α -дигидрокси-5β-кислотаи холанро муҳаққиқи кори [44], аз мавқеи афзоиши миқдори ҳосилаҳои нави кислотаи холан, ҳамчунин ҳифзи гурӯҳи гидроксилӣ дар мавқеи С-3 ва гузарондани синтезҳои модификатсия кунонии гуногун оид ба гидроксил дар мавқеи С-12 қисми стероид доир намуданд.

Нақшаи 12

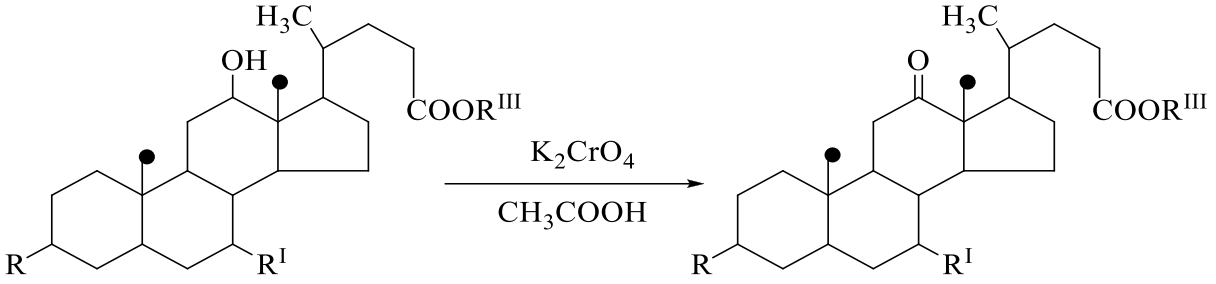


Дар ин ҷо $R= -CH_3$. $–C_2H_5$, . $–C_3H_7$, . $-C_4H_9$.

Дар ин маврид як қатор корҳои оид ба омӯзиши реаксияи оксидшавӣ, ки дар гурӯҳи гидроксилӣ ҷараён мегирад, ба ошкорнамоии қобилияти реаксияҳои гурӯҳи гидроксилӣ дар мавқеи С-12 кислотаҳои холан равона шуда буд [45].

Муаллифони таҳқиқотҳои мазкур тасдиқ мекунанд, ки миқдори ҳисобкардаи маҳлули хроматии калий дар кислотаи сирко ҳангоми ҳарорат ба 25^0С баробар будан гурӯҳи гидроксилиро дар мавқеи С-12 дар давоми 13-14 соат ба молекулаҳои стероид табдил хоҳад дод.

Нақшаи 13



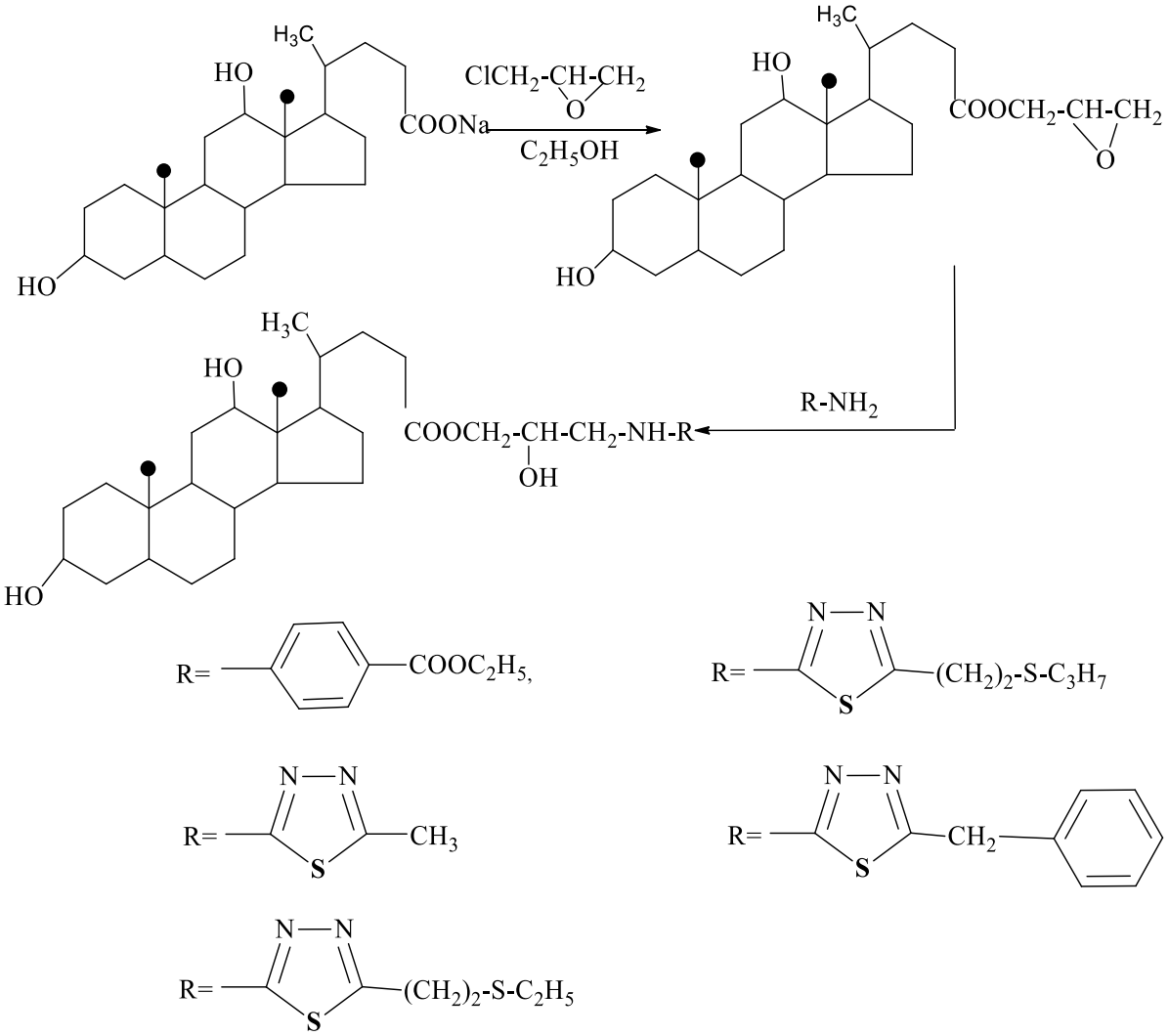
R=OAc, R^{I}=H, R^{II}=O, R^{II}=CH_3, R=OAc, R^{I}=H, R^{II}=O, R^{II}=C_2H_5;

R=OAc, R^{I}=H, R^{II}=O, R^{III}=C_3H_7, R=OAc, R^{I}=H, R^{II}=O;

R^{III}=i-C $_3H_7$, R=OAc, R^{I}=H, R^{II}=O, R^{III}=C_4H_9, R=R^{I}= OAc;

R^{II}=O, R^{III}=CH_3, R=R^{I}= OAc, R^{II}=O, R^{III}=C $_3H_7$.

Нақшаи 14

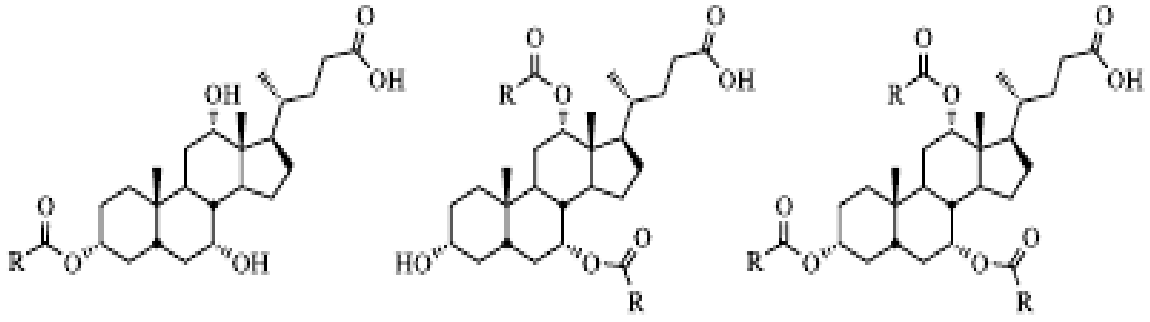


Дар бораи синтези доруҳои холелитӣ дар қатори ҳосилаҳои функционалии 3α, 12α, -дигидрокси-5β-и кислотаи холан низ иттилоот ба даст омадааст. Дар ин бобат таҳқиқотҳо оид ба таҳияи усулҳои препаративии синтези эфирҳои оксиаминопропилии 3α, 12 α,-дигидрокси-5β-и кислотаи холан бо дарназардошти эфири глитсидии кислотаи дахлдор гузаронда шуданд [46].

Маълумотҳои бадастовардаро санадҳои дар адабиёти илмӣ мавҷуда оид ба реаксияҳо дорои хосиятҳои гуногун ва синтез, ки ба кислотаҳои холан хосанд, пурра мегардонанд. Аммо реаксияҳо мақсадноки гузаронида дар гурӯҳҳои карбоксилӣ, гидроксилӣ ва кетонӣ он қадар васеъ мавриди омӯзиш қарор нагирифтаанд.

Аз он ҷумла маълумоте мавҷуд аст, ки ҳангоми ворид сохтани гурӯҳи карбогидрати ба сохти кислотаҳои холан (липофилност)-и молекула дар умум меафзояд. Дар корҳои алоҳида [47] натиҷаҳои ҳамгироии 3α, 7α,12α-тригидрокси-5β-кислотаи холан бо хлорангидрҳои кислотаҳои равғании капринӣ ва палмитинӣ нишон дода, моно-, ди- ва тривазкунандаҳо аз рӯйи гурӯҳҳои гидроксилии ҳосилаҳои минбаъда синтез кунонда шудаанд.

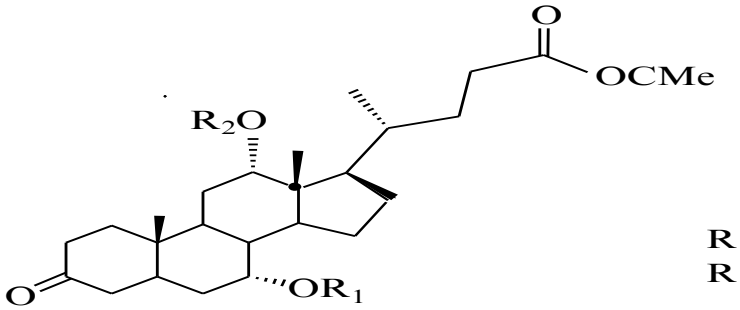
Нақшаи 15



Реаксияҳои мазкур бо мақсади ҷустуҷӯи моддаҳое, ки ба афзоиши кашандагии рӯдаҳо барои доруҳои суст ҷаббандашаванда гузаронда шуданд.

Иттилооти дигар дар ин бора шаҳодат медиҳад, ки чунин ҳосилаҳоро ҳангоми этрификатсияи маҷмӯи гурӯҳҳои 7- 12-ОН-эфирҳои метилии 3-оксо 3α, 7α,12α-тригидрокси-5β-кислотаи холан бо пиранн дигидро ба даст овардан мумкин аст ва бензоилхлорид моддаҳои мазкур ингибиторҳои эҳтимолии Р-гликопротеини сафедаи мембранагӣ мебошанд, ки дар бисёр доруҳо муҳим ба кор мераванд [48].

Нақшаи 16

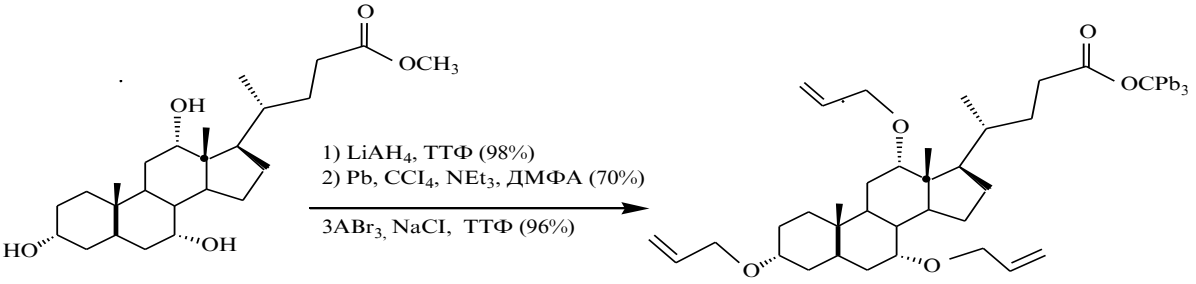


R_1 - Bz; R_2 - Bz (a). THP (b)
R_1 - THP, R_2 - Bz (e)

Ҳамчунин канории (занҷири паҳлугии) стероидии кислотаҳои талхагӣро бо гурӯҳҳои иловагии функционалӣ тавассути модификатсия намудан мумкин аст, ки дар натиҷаи он эфирҳои муқаррарӣ аз рӯйи гурӯҳҳои гидроксилӣ ҳосил шаванд.

Яке аз равишҳои аз ҳама мувофиқ барои синтези кислотаҳои холан ҳосилшаванда (ҳосила), ки дорои алоқамандии оддии эфирӣ мебошанд, ҳамчунин барои гурӯҳҳои нави функционалӣ, ин модификатсиякунонии эфирҳои дахлдори аллилӣ аст. Эфирҳои аллилӣ, ки аз нақшаи реаксия 15 мушоҳида мешавад, алоқамандии кислотаҳои холан ё ҳосилаи онҳоро бо аллилгалогенидҳо ҳангоми мавҷудияти асоси онҳо синтез мекунанд [49].

Нақшаи 17



Ҳамин тавр, этерификатсияи гурӯҳи гидроксилии занҷири паҳлуи стероидӣ бо кислотаҳои карбонӣ, аз он ҷумла кислотаҳои нимфункционалӣ, кислотаҳои маъданӣ, ҳамчунин молекулаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол ба синтези доираи васеи кислотаҳои ҳосилшавандаи холан, аз ҷумла димерҳо, олигомерҳо ва конъюгатҳо, ки дорои хосиятҳои арзишманди биологӣ ва ё физикию химиявӣ мебошанд, роҳ мекушояд.

Маълумоти пешниҳоднамудаи моро далелҳои дар адабиёти илмӣ мавҷуда оид ба реаксияҳо дорои хосиятҳои гуногун ва синтези дахлдори кислотаҳои холан ҷамъбаст мекунанд. Аммо ногуфта намонад, ки реаксияҳо мақсадноки гузарондашуда дар мавриди гурӯҳҳои карбоксилӣ, гидроксилӣ ва кетонӣ дар соҳаи илм хеле кам омӯхта шудаанд.

I.2. Тавсифи хроматографияи газӣ кислотаҳои холан дар объектҳои биологӣ

Бояд гуфт, ки таҳлили миқдории стероидҳо дар объектҳои гуногун кори хеле мураккаб аст, аммо амалан соҳаи муҳимме мебошад, ки махсусиятҳои худро дорост. Ҳиссаи бештари кислотаҳои холан дар ҷисмҳо дар шакли намакҳои дар об ҳалшавандаи натрий, гиликохолатҳо ё таурохолатҳо, кислотаҳои ҳолании атсилировании 3α,7α,12α-тригидрокси-5β-кислотаи холан вомехӯранд.

Дар заҳра миқдори зиёди кислотаҳои холан мавҷуд аст (амалан ба андозаи 1-2 %); дар хун бошад, миқдори онҳо тахминан чор баробар камтар мебошад. Таҳлили хромотографияи гази кислотаҳои холан дар моеъҳои биологи мушкилоти асосии таҳлил ва табобат ба ҳисоб меравад. Зеро натиҷаи таҳлилҳои мазкурро барои ташхиси беморихои зиёди системаи гепатобилиарӣ, ҳамчунин табобати босамари онҳо метавон истифода бурд.

Аз ду гурӯҳи функционалии кислотаҳои холан, аз он ҷумла, дар гурӯҳи карбоксилӣ метавонем ҳосилаи баланди барои таҳлили хроматографияи гази зарурӣ ба даст орем. Бо ин мақсад ҳамеша аз

эфирҳои метилӣ истифода мебаранд. Ба сифати реагенти эфирикунанда бештар вақт диазометани нав омодашударо ба кор мебаранд [50-51].

Дар ин масъала баъзе муҳаққиқон [52,53,54] эфирификатсияи метанолеро, ки дар кислотаи намакӣ катализатсия шудааст, мавриди истифода қарор медиҳанд. Дар натиҷаи усули мазкур эфирҳои нисбатан тоза ба даст меоянд, дар ҳоле ки ҳангоми дериватизатсия бо ёрии диазометан омехтаи маҳсулот ба вуҷуд меояд [55,56].

Бо мақсади гузаронидани таҳқиқоти биологӣ оид ба омӯзиши хосиятҳои литолитикии баъзе ҳосилаҳои кислотаҳои холан зарур буд, ки миқдори кислотаҳои холан дар заҳра ва зардоби хун бо усуле бо номи ХГ аниқ карда шавад. Зеро таҳлили мазкур хулосаи нисбатан мутмаинро оид ба дараҷаи бемориҳои ҷигар ва системаи заҳроравонӣ ҳосил мекунад [57,58,59,60,61, 62].

Душвориҳои муайянкунии миқдори кислотаҳои холан асосан дар моеъҳои биологӣ ба шумор меравад [63,64,65]. Сабаби ин аз мавҷуд будани гурӯҳҳои гидроксилӣ ва кетонӣ дар таркиби онҳо вобаста аст. Бо вуҷуди ин усули аз ҳама қобили қабули муайянкунии кислотаҳои холан методи хроматографияи газӣ ба ҳисоб меравад.

Бояд гуфт, ки дар як қатор таҳқиқотҳо [66,67,68], ба ғайр аз усули ХГ, ҳамчунин методи хроматографияи маҳинқабатро ба кор бурдаанд. Дар ин маврид муаллифон ба тақсимшавии кислотаҳои холан аз фосфолипидҳо ноил гардидаанд ва онҳоро ба этерификатсия расонидаанд. Дар заҳрадони ашхоси солим бо усули ХМ, ХГМ [69,70,71] миқдори 3α,7α-дигидрокси-, 3α,7α,12α-тригидрокси-5β-и кислотаҳои холан муайян карда шудааст.

Таҳлили натиҷаҳои ҳангоми таҳқиқи таркиби кислотаҳои холан дар заҳраи онҳое, ки бемории холесистити калкулезӣ доранд, нишон дод, ки таркиби маҷмуии кислотаҳои холан дар ҳолати афзоиши яквақтаи 3α,7α,12α-тригидрокси-5β-и кислотаи холан дар муқоиса бо гурӯҳи таҷрибавӣ ва 3α,7α- дигидрокси-5β-кислотаи холан кам мешавад. Дар ин

маврид таносуб 0,48: 0,69:1:0,39 (ДХК: ХДХК: ХК: ДегХК)-ро ташкил медиҳад [72,73,74,75].

Аз тарафи муаллифони дигар [76,77,78] усулҳои муайянкунии таркиби кислотаҳои холан, шаклҳои деконъюгировании онҳо дар зардоби хун бо методи ХГ таҳия карда шуд. Муаллифони кори мазкури анҷомдода баронанд, ки натиҷаҳои бадастовардаи онҳоро дар шароити беморхонавӣ метавон истифода бурд. Ин муҳаққиқон ба сифати стандарти дохилӣ 3α,7α-дигидрокси-12-кето-5β-кислотаҳои холанро истифода бурданд. Ба сифати маводи аввалия заҳраи ҳиссаи «В» дар 15 нафар шахсони солим мавриди таҳқиқ қарор гирифт.

Аз тарафи муаллифони мазкур дар натиҷаи таҳлили хроматографияи гази [79] дар таркиби заҳраи 15 нафар одами солим мавҷудияти 3α-гидрокси -; 3α,12αдигидрокси-; 3α,7α 12αтригидрокси-; 3α,7α,12αтрикето-5β-кислотаи холан ошкор шуд, ки ба ҳисоби миёна 0,50; 1,25; 3, 80; 2,6; 0,22 мг/мл-ро ташкил медиҳад.

Аз тарафи як қатор муаллифони дигар усулҳои таҳлили ҷамъшавии холестерин дар таркиби хуни одамони солим ва онҳое, ки бемории санги талхадон доранд, бо усули ХГ таҳия карда шуд [80]. Дар натиҷа вобастагии ҷамъшавии холестерин дар беморон дар марҳалаҳои гуногуни литогенез, ҳангоми гепатити музмини фаъол, гепатити музмини персистишаванда ва сиррози ҷигар муайян гардид.

Ҳамчунин таҳқиқотҳое маълуманд [81], ки дар онҳо бо усули хроматографияи гази таркиби кислотаҳои холан дар зардоби хун муайян карда шудааст. Аз тарафи муаллифони чунин таҳқиқотҳо сатҳи мутобиқшавӣ (метаболизатсия)-и кислотаҳои холан ва холестерин дар плазмаи хуни онҳое, ки бемории сиррози ҷигар доранд, омӯхта шудааст. Таҳқиқотҳои мазкур ҳолати функсионалии гепатотситҳоро инъикос менамояд; ҳолати зикршуда ҳангоми норасоии бофтаҳо ҷигар пурзӯр мегардад. Муайян карда шудааст, ки аксар вақт дар ҳолати сиррози ҷигар

таркиби 3α,7α,12α-дигидрокси-5β-кислотаи холан дар муқоиса бо кислотаҳои холани дигар кам мегардад [82].

Мутаассифона, то ба имрӯз масъалаҳои таҳқиқоти хроматографияи гази табодули заҳраву кислотагии беморони дорои аломати (синдроми) метаболикӣ таҳти таъсири доруҳои гуногун ба андозаи даркорӣ омӯхта нашудааст. Аз ин рӯ, як қатор муаллифон донистаанд дар назди худ гузоштаро донистанд, ки таъсири 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаҳои холан ва сиафоронро бо хусусияти тағйирёбии таркиби кислотаҳои холан дар мавриди синдроми метаболикӣ омӯзанд [83].

Таҳқиқоти хроматографияи гази таркиби кислотаҳои холан дар зардоби хуни онҳое, ки гирифтори синдроми метаболикӣ мебошанд, дар доираи табобати 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаҳои холан бо иловаи сиафор камшавии ҷамъшавии ҳамаи кислотаҳои холанро ба андозаи муътадил ошкор намуд, ки ин аз барқароршавии метаболизми заҳра ва кислота шаҳодат медиҳад. Маълумотҳое оид ба истифодаи натиҷаҳои хроматографияи гази барои арзёбии ҷамъшавии кислотаҳои холан дар зардоби хун бо мақсади ташхис ва табобати босамари бемориҳои равғаннокии ҷигар низ ба даст омаданд [84].

Бартарии равиши мазкури ташхиси бемории равғаннокии ҷигар аз он иборат аст, ки дигаргунӣ дар таркиби кислотаҳои холан дар зардоби беморони дорои бемории равғаннокии ҷигар дар муқоиса бо нишондиҳандаҳои дигари тағйирёбии нишондиҳандаҳои ҷигар барвақттар шурӯъ мешаванд. Вобаста ба ин онҳо ба тестҳо ҳассостар мебошанд. Дар сарчашмаҳои илмӣ дар бораи хусусияти тағйирёбии таркиби кислотаҳои холан дар беморони стеатоз дар марҳалаҳои гуногун ва дорои стеатогепатит иттилоот ба чашм намерасад. Танҳо як адад таҳқиқот дар бораи муайянкунии системавии таркиби кислотаҳои холан дар зардоби шахсони солим ва беморони дорои стеатози ҷигар ва стеатогепатит мавҷуд аст, ки дар он арзёбии муқоисавии натиҷаҳои бадастоварда бо мақсади баланд бардоштани самаранокии табобат оварда шудааст [85].

Маълум аст, ки [86] кислотаҳои холан бо кислотаҳои олии равғаннок пайваст мешаванд ва маҷмуаҳо (кислотаҳои холан)-и дар об ҳалшавандаро ба вуҷуд меоранд, ки онҳо ба деворaҳои рӯдаҳо ва ҳуҷайраҳои эпителии мӯякҳои рӯдаҳо дохил мешаванд ва аз нав ба кислотаҳои холан ва кислотаҳои равғанӣ тақсим мегарданд. Маълум мешавад, ки ҳар як молекулаи кислотаҳои олии равғанӣ аз 2 то 4 молекулаи кислотаи холониро ба худ ҷазб мекунанд.

Ҳангоми таҳлили хроматографияи гази кислотаҳои холан дар зардоби хуни беморони стеатози ҷигар дар марҳалаҳои гуногун ва беморони дорои стеатогепатит чунин натиҷа ба даст омадааст, ки меъёри мавҷудаи кислотаҳои мазкур хеле баланд шудааст; муайян гардид, ки ин аз ҳисоби фаъолшавии раванди гидролизи кислотаҳои холан ба амал меояд.

I.3. Муайянкунии таркиби кислотаҳои олии карбонӣ дар объектҳои биологӣ

Кислотаҳои равғанӣ ҷузъи ноустувори плазмаи хун ба ҳисоб мераванд. Мавҷудияти онҳо дар хуни ғайримарказӣ ҳолати ивазшавии ноустуворро инъикос менамояд. Ҳангоми ҳолатҳои гуногуни паталогии ҷисм сатҳи кислотаҳои равғанӣ дар хун тағйироти зиёдро рӯбарӯ мешавад. Ин дар ҳолатҳои алоҳида метавонад ба сифати тести иловагии ташхис ва пешгӯйӣ ба кор бурда шавад.

Аз он ҷумла, афзоиши мавҷудияти кислотаҳои равғанӣ дар зардоби хуни беморони дорои сиррози ҷигар [87,88], гепатит, атеросклероз, омосҳои бадсифат [89], инфаркти миокард [90] ва бемориҳои дигар мушоҳида карда шудааст.

Аз тарафи як гурӯҳ муҳаққиқон [91,92,93,94,95,96] бо усули хроматографияи гази моеъ муайянкунии сатҳи кислотаҳои олии равғанӣ дар доираи (фраксияи) липидҳои умумии зардоби хуни одамони солим гузаронида шуд.

Дар асоси таҳқиқоти гузаронида ва таҳлили маводи илмӣ [97], муайян гардид, ки ҳангоми муайянкунии таркиби фоизии кислотаҳои олии равғании одамони солим ва бемор зарур аст, ки пешакӣ ченкунии (калибровка) детектори аргоновии ионикунонида бояд гузаронида шавад. Амали мазкур нишон медиҳад, ки дар доираи (фраксияи) липидҳои маҷмуии зардоби хуни одамони солим гурӯҳи кислотаҳои нимғайрисеробгардидаи кислотаҳои равғанӣ бартарӣ доранд, аммо дар байни намояндагони алоҳидаи кислотаҳои равғанӣ гурӯҳи линолевӣ бештар ба назар мерасад. Дар ҷисми беморони дорои панкреатити шадид дар муқоиса бо одамони солим ченакҳои фарққунанда ҳам дар таркиби кислотаҳои алоҳидаи равғанӣ ва ҳам дар баъзе нишондиҳандаҳои таносубӣ ($К_1$ – $К_4$) мушоҳида гардиданд, ки ин дар таҷрибаи табобатӣ боиси таваҷҷуҳ аст.

Муайянкунии таркиби сифатӣ ва миқдории кислотаҳои равғанӣ дар моеъҳои биологӣ тавассути истифодаи усулҳои хроматографӣ имконпазир гардид. Дар байни онҳо усули хроматографияи гази моеъ нисбатан мусоидтар намуд.

Бо ёрии усули мазкур имрӯз таркиби равғанию кислотагии зардоби хун ҳангоми таҷрибагузаронӣ ва дар шифохонаҳо муайян карда мешавад [98]. Ҳангоми таҳқиқи кислотаҳои олии равғанӣ дар зардоби хун дар 13 нафар одами солим, ки аз 20 то 30-сола буданд, аз тарафи як қатор муҳаққиқон [99], натиҷаҳои зерин ба даст омаданд: миқдори кислотаи палмитинӣ – 110 ± 4,8 мг. %, стеаринӣ – 62,8 ± 2,6 мг. %, олеинӣ – 141,4 ± 4,2 мг. % ва архидонӣ 54,1 ± 3,1 мг. %-ро ташкил дод. Муҳаққиқони таҳқиқоти мазкур тасдиқ карданд, ки метиликунонии кислотаҳои равғанӣ бо диазометан дарсадии баланди ҳосилшавии эфирҳои метилиро ба даст меорад.

Бо усули хроматографияи гази миқдори кислотаҳои олии равғании зардоби хуни беморон дар марҳалаҳои гуногуни литогенез таҳқиқ карда шуд [100].

Муайян гардидааст, ки дар хроматограммаи кислотаҳои равғании зардоби хуни беморони санги талхадон мавқеи асосиро намудҳои

палмитиновӣ, стеариновӣ, олеиновӣ ва арахиновӣ ишғол мекунанд, ки таркиби онҳо то шурӯи пайдоиши сангҳои талхадон хеле меафзояд. Дар ин маврид ҳаҷми кислотаҳои линолевӣ линоленовӣ ва арахидоновӣ, баръакс кам мешавад, ё тамоман аз байн меравад.

Ҳамчунин, натиҷаҳои андозаи хроматографияи гази кислотаҳои олии равғанӣ дар бофтаҳои ҷигари мушҳо ҳангоми заҳролудкунии (интоксикатсияи) музмини алкоголӣ ба даст омадаанд. Дар ин маврид исбот шудааст, ки бо таъсири этанол ҳаҷми кислотаҳои серобгардонидаи равғанӣ афзун мегардад, аммо ҳаҷми кислотаҳои нимғайрисеробгардонида паст мешавад, ки ин метавонад ба афзоиши сиррози алкоголии ҷигар оварда расонад.

Аз тарафи баъзе муҳаққиқон тасдиқ шудааст, ки бо таъсири этанол дар ҷигари мушҳо сатҳи кислотаҳои палмитиновӣ ва палмитоолеинновӣ баланд шуда, миқдори кислотаи олеиновӣ коҳиш меёбад [101,102].

Дар бораи мавҷудияти кислотаҳои равғанӣ бештар дар сангҳои холестериновӣ ва билирубиновии санги талхадон низ маълумотҳо ба даст омадаанд [103]. Таҳқиқотҳои газохроматографии сангҳои талхадон нишон медиҳанд, ки дар сангҳои мазкур ҳаҷми кислотаҳои палмитиновой, стеариновӣ ва олеиновӣ бештар ба назар мерасанд; баробари ин, дар маҷмуъҳои сангии билирубиновӣ ҳаҷми бисёр кислотаҳои равғанӣ назар ба холестерин зиёдтар вохӯрд.

Аз маълумоти дигари газохроматографӣ аён мегардад, ки дар беморони дорои панкреатити музмин миқдори кислотаҳои равғании нимғайрисеробгардонида дар зардоби хун якбора кам шудааст.

Мутаассифона, бо далелҳои зикршуда номгӯйи таҳқиқоти анҷомдода оид ба таҳлили газохроматографии кислотаҳои равғании липидҳо, зардоби хуни одамони солим ба анҷом мерасад. Дар ин ҷо натиҷаҳои нисбатан ҷамъбастгардида оид ба беморони дорои фарбеҳии шакли табодули моддаҳою элиментарҳо, атеросклероз, гепатит, панкреатити музмин ва ғайра оварда мешаванд.

Ҳамин тавр, кислотаҳои ғайриэтерефитсировани равғанӣ 5%-и ҳаҷми умумии кислотаҳои равғании плазмаи хунро ташкил медиҳанд. Аммо нақши онҳо дар табодули неруи ҷисми инсон хеле бузург аст. Ҷамъшавии кислотаҳои равғанӣ дар плазмаи хун натиҷаи баробарии динамикии байни раванди озодшавии онҳо аз бофтаҳои равғанӣ ва истифодаи ҷисмҳои дигар барои ҳадафҳои неруи ва мақсадҳои дигар мебошад.

Ҳамин тавр, яке аз ҷузъҳои таркибии плазмаи хун кислотаҳои олии равғанӣ ба ҳисоб мераванд. Онҳо дар равандҳои табодули липидӣ нақши муҳим доранд. Миқдори кислотаҳои олии равғанӣ дар зардоби хун вобаста ба ҳолати ҷисм доимо тағйир ёфта меистад. Ҷиҳати мазкурро метавон дар бисёр ҳолат ба сифати нишондиҳандаҳои ташхисӣ истифода намуд. Баъзе муҳаққиқон баландшавии сатҳи кислотаҳои олии равғаниро дар таркиби хуни беморони дорои сиррози ҷигар [104,105], гепатит, атеросклероз, омосҳои зарарнок [106], инфаркти миокард [107] ва баъзе бемориҳои дигар ошкор кардаанд.

Як қатор муаллифон бо усулҳои хроматографияи гази миқдори кислотаҳои равғаниро дар зардоби хуни одамони солим муайян карданд [108,109,110,111,112].

Онҳо миқдори кислотаҳои талхаро дар шакли эфирҳои мураккаб дар зардоби хуни одамони бемор ва одамони солим дар хроматограф гази бо детектори аргонии ионизатсиякунондашуда муайян карда тавонистанд [113]. Дар доираи (фраксия)-и липидҳои одамони солим ҳаҷми барзиёди кислотаи линолевиро мушоҳида карданд.

Имрӯз усулҳои газохроматографии таҳқиқот дар муайянкунии кислотаҳои олии равғанӣ дар ҳама гуна моеоти биологӣ усули аз ҳама аниқ ва осон ба ҳисоб меравад.

Дар бисёр беморхонаҳо усули мазкурро васеъ истифода мебаранд. Онҳо натиҷаҳои аз ҳама боварибахш ба даст оварданд [114,115]. Муаллифони таҳқиқоти мазкур кислотаҳои олии равғаниро дар шакли эфирҳои метилӣ таҳлил намуданд.

Миқдори кислотаҳои олии равғанӣ бо усули хроматографияи газӣ дар зардоби хуни беморон дар марҳалаҳои гуногуни бемории санги талхадон мавриди таҳқиқ қарор гирифт [116]. Бо усули мазкури газохроматографӣ таркиби он низ таҳқиқ карда шуд [117, 118, 119].

Таҳқиқотҳои газохроматографии сангҳои талхадон нишон медиҳанд, ки дар сангҳои мазкур ҳаҷми кислотаҳои палмитиновӣ, стеариновӣ ва олеиновӣ бештар ба назар мерасанд; баробари ин, дар маҷмуъҳои сангии билирубиновӣ ҳаҷми бисёр кислотаҳои равғанӣ назар ба холестерин зиёдтар вохўрад [120].

Муайянкунии миқдори кислотаҳои олии равғанӣ дар зардоби хун ва дар маводи дигари биологӣ бо усули хроматографияи газию моеъӣ яке аз роҳҳои аниқ ва боварибахши ташхис ба ҳисоб меравад.

Барои муайян кардани миқдори кислотаҳои равғанӣ дар зардоби хун аз усули хроматографияи газӣ истифода бурдан мумкин аст Ҳамчунин натиҷаҳои онро метавон барои мувофиқаткунонии (коррелятсияи) табодули равғаннокӣ ҳангоми санҷиш ва тағйирёбиҳои (патологияи) гуногун истифода бурд.

Дар сарчашмаҳои дигар омадааст, ки натиҷаҳои таҳлили липидҳо дар зардоби хунро барои ташхиси бемориҳои равғангирии ҷигар метавон ба кор бурд [121].

Натиҷаҳои таҳқиқоти мо бар онанд, ки ҳангоми афзоиши миқдори кислотаҳои озоди сероби равғанӣ калоншавӣ ва равғаннокшавии ҷигар зиёд мешавад. Дар мавриди мазкур муаллиф аз усули хроматографияи газӣ истифода накардааст; дар ин ҳолат миқдори кислотаҳои равғанӣ ҳар яке алоҳида муайян карда нашудааст. Дар зардоби хуни бемороне, ки аз фарбеҳии ҷигар азият мекашанд, ҳамчунин миқдори триглисеридҳо дар гепотоситҳо мушоҳида нашудааст. Вобаста ба ин таҳлилҳои газохроматографӣ бо ҷузъҳои таркибии триглисеридҳо гузаронида нашудаанд, яъне муайян нагардидааст, ки онҳо аз кадом кислотаҳои олии равғанӣ иборатанд.

Таҳлили далелҳои адабиёти илмӣ нишон медиҳад, ки кислотаҳои озоди равғанӣ, ки ба миқдори зиёд аз бофтаҳои равғании маҳватаи шикам мебароянд, бо раги варид ба ҷигар ва сипас, ба маҷрои хуни системавӣ ворид мегардад. Кислотаҳои равғании ба маҷрои системавии хун воридшуда вазифаи инсулинии ресепторҳоро вайрон мекунанд ва кори инсулинрезистентнокиро душвор мегардонанд.

Воридшавии аз ҳад зиёди кислотаҳои равғанӣ ба ҷигар ба пурзӯршавии синтези триглисеридҳо ва липопротеидҳои зичиашон хеле кам оварда расонда, ҳиссаи онҳоро дар хун зиёд мекунад. Равандҳои мазкур ба афзоиши бемории калоншавӣ, фарбеҳшавии ҷигар мусоидат менамояд.

Ҳамин тавр, дар таҳқиқоти мазкур аксарияти далелҳо оид ба муайянкунии миқдори кислотаҳои олии равғании липидҳо бо усули хроматографияи гази липидҳои зардоби хун дар одамони солим мавриди баррасӣ қарор дода, натиҷаҳои нисбатан мукаммал дар беморони фарбеҳшавии табодулию элементии нойшакл, атеросклероз, гепатит, панкреотити музмин ва ғайра пешниҳод карда шуданд.

Ҳамин тавр, кислотаҳои неэтерефитсировании равғанӣ 5%-и таркиби умумии кислотаҳои равғании плазмаи хунро ташкил медиҳанд, аммо нақши онҳо дар равандҳои энергетикии ҷисми инсон хеле бузург аст.

Муайянкунии ҳаҷми кислотаҳои талха дар талхадон ва зардоби хун бо усули хроматографияи газӣ ҳангоми таҳқиқот бурдан аз болои хосиятҳои литолитии доруҳои гуногун, ҳамчунин ҳангоми табобати самараноки бемориҳои гуногуни ҷигар ва системаи талхарон маълумоти арзишнок дода метавонад.

Бемориҳои ҷигар, ки дар патологияи клиникӣ ҷойи муҳимро ишғол мекунад, бо вайроншавии яке аз вазифаҳои муҳимми он ҳамроҳ аст, ки аз экскретсияи талха (зарда) иборат аст; он ба ҷамъшавии зиёди кислотаҳои зарда дар талхадон, ҳамчунин ба тағйирёбии таносуби кислотаҳо оварда мерасонад [123,124,125].

Таҳлили тарзи ҷамъшавии кислотаҳои талха дар талхадон ва зардоби хун имконият медиҳад хусусият ва афзоиши беморӣ ҳангоми вазъиятҳои гуногуни патологӣ дар беморони системаҳои гепатобилиарӣ муайян карда шавад [126,127,128].

Ҳамчунин, оид ба муайянкунии миқдори кислотаҳои заҳраро бо усули хромотографияи таҳлилии маҳинқабат, инчунин методи миқдорӣ ҳангоми фишори баланд бо ёрии хромотографияи моеъгӣ натиҷаҳо мавҷуданд [129].

Баъзе муҳаққиқон барои муайян кардани таркиби кислотаҳои заҳра усули таҷзиякунонии ферментативиро ба кор бурданд, ки онро барои мақсади ташхисӣ низ метавон истифода бурд [130,131,132].

Аммо муҳаққиқоне низ ҳастанд, ки таркиби кислотаҳои зардаро дар шакли ҳосилшудаҳои трифорасетатӣ муайян кардаанд [133,134].

Барои муайянкунии миқдори кислотаҳои заҳра аввалия ва дувумбора дар талхадон ва зардоби хун бо усули хроматографияи газӣ аз тарафи як қатор муаллифон ҷамъшавии аниқ ва таносуби онҳо муайян карда шудааст [135,136,137,138].

Барои таҳлили муқоисавии кислотаҳои заҳра дар беморони холелитиази марҳалаи гуногуни инкишофи он муаллифони мазкур муодилаи нави ҳисобкунии онро тартиб додаанд.

Муаллифони дигар миқдори кислотаҳои заҳраро дар зардоби хун бо усули хроматографие муайян кардаанд, ки моҳияти он аз он иборат аст, нахуст амали кашида гирифтан (экстраксия)-и ҳамаи кислотаҳои конъюгирӣ ва ғайриконъюгии заҳраро анҷом медиҳанд [139,140].

Сипас, гидролизи тамоми ҷузъҳоеро, ки ҳангоми кашида гирифтан ба даст оварда буданд, анҷом медиҳанд ва кислотаҳои озоди бадастовардаи заҳраро метилированӣ мекунонанд. Баъди ин онҳо эфирҳои бадастовардаи метилии кислотаҳои зардаро дар хроматографии «Хром-5» бо детектори алобию ионизатсиякарда хромотография мекунанд.

Ниҳоят маълумоти кори [141] дар даст ҳаст, ки оби шифоии маҷории

«Хуняди-Янош» нишондиҳандаҳои (параметрҳои) зиёди биохимиявиро ҳангоми табобати беморони дорои санги талхадон муътадил мегардонад.

Таҳлилҳо ҳангоми истифодаи оби мазкур нишон медиҳад, ки ҷамъшавии билирубини умумӣ ба андозаи то (0,28±0,01), холестерини умумӣ то (4.01±0,35) кам мешавад, баробари ин афзоиши миқдори кислотаҳои заҳра мушоҳида шудааст (7,8±0,33). Баъди истифодаи оби мазкур дар ҳамаи беморон коэффитсиенти холато-холестеринӣ ба андозаи меъёр омада мерасад. Бояд зикр кард, ки дар ин маврид миқдори кислотаҳои заҳра бо усули дар боло зикршудаи ХГМ анҷом дода шудааст.

Аз сарчашмаҳои дигари илмӣ маълум мегардад, ки ҳангоми гузарондани таҳқиқоти газохроматографии миқдори кислотаҳои заҳра таъсири эфири глисеринии кислотаи хеноднзоксихолевӣ ба хусусияти тағйирёбии таркиби кислотаҳои дахлдори заҳра дар ҳайвоноти мавриди санҷиш муайян карда шудааст. Таҳлили муқоисавии кислотаҳои заҳра нишон медиҳад, ки дар ин маврид баландшавии миқдори кислотаи хенодезоксихолевӣ мушоҳида карда мешавад.

Аз тарафи муаллифони дигар ҳангоми таҳқиқот муайян гардид, ки агар дар кислотаҳои заҳра тағйироти сохторӣ ба амал ояд, дар ин маврид дигаргунӣ дар хосиятҳои физикию химиявӣ, ҳамчунин натиҷаҳои физиологию патофизиологӣ низ мушоҳида хоҳад шуд [142, 143].

Таҳқиқоти газохроматографӣ оид ба миқдори кислотаҳои заҳра нишон медиҳад, ки ҳангоми табобати кислотаи хенодезоксихолевӣ дигаргуншавии таркиби кислотаи заҳра, ҳамчунин сатҳи холестерин мушоҳида мешавад, махсусан ҷамъшавии кислотаҳои холан ва дезоксихолевӣ коҳиш меёбад. Дар ин маврид баландшавии сатҳи кислотаи хенодезоксихолевӣ ба қайд гирифта шудааст.

Дар беморони дорои санги талхадон ҳангоми терапияи кислотаи урсодезоксихолевӣ низ баландшавии кислотаи хенодезокси- холевӣ мушоҳида мегардад. Дар як вақт ҳаҷми кислотаҳои дезоксихолевӣ, дегидрохолевӣ ва холан кам мешавад. Ҳамаи ин бояд қайд кард, ки ба

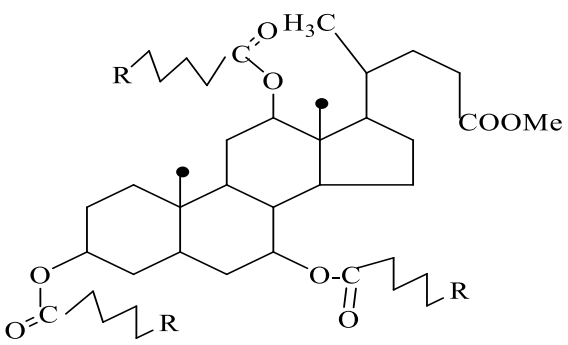
метаболизми зардаю кислотагӣ мусоидат менамояд. Имрӯз табобати хено-урсотерапия яке аз усулҳои беҳтарин маҳсуб меёбад ва натиҷаи хуб медиҳад. Дар ин маврид таъсироти манфиро ба осонӣ метавон бартараф кард [144].

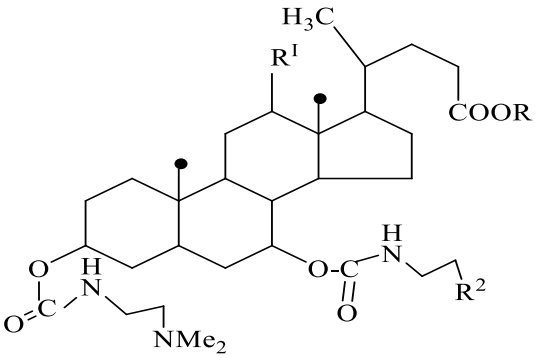
Дар ин байн доруи «Ровахол» машҳур аст, ки ҳангоми табобати беморони санги талха истифода менамуданд. Ҳамчунин доруи кислотаи 7-кетолитохолевӣ маълум аст, ки стериоизомери кислотаи хенодезоксихолевӣ ва урсодезоксихолевӣ ба ҳисоб меравад.

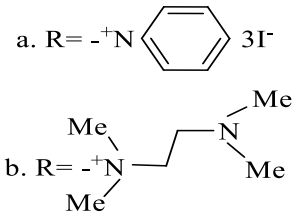
Баъзе маълумотҳо вуҷуд дорад, ки кислотаи хенодезоксихолевӣ сатҳи намакҳои талха ва лейситинро баланд мебардорад, ҳамчунин миқдори холестеринро зиёд мекунад ва хусусияти литогении зардаро паст менамояд. Аммо маълумоти мазкур пурра собит нагардидааст.

Баъзе муҳаққиқон ҳангоми истифодаи кислотаи 7-8мг/кг хенодезоксихолевӣ натиҷаи намоён ба даст овардаанд. Онҳо тасдиқ мекунанд, ки ҳангоми афзун намудани вояи кислота литогенияти заҳра меафзояд; дар ҳолати набудани доруи мазкур беморӣ зиёд мегардад [145,146].

Нақшаи 18







a. R=Me, R^1=H, R^2=NMe

b. R=$C_{18}H_{37}$, R^1=H, R^2=NMe_2

Аз тарафи баъзе муҳаққиқон усули синтези эфири мураккабро бо номи «Триоин» таҳия намуданд, ки ҳадафи он ҳал кардани сангҳои холестеринии талхадон ва роҳҳои талхарон мебошад. Онҳо барои ҳал намудани сангҳои холестеринии талхадон адвори махсусро аз санҷиш гузаронданд (invitro ва invivo) [147].

Омӯзиши минбаъдаи «Триоин» собит сохт, ки он дорои хосияти ингубатсиякунонии раванди ташаккули липидҳои умумӣ мебошад, миқдори холестерин, липопротеидҳо, триглисеридҳоро кам мекунад, ҳамчунин ҷамъшавии кислотаҳои заҳра ва фосфолипидҳоро дар заҳрадон зиёд мекунад. Ҳамаи ин далели он аст, ки хосиятҳои ин дору ҳангоми холелитиази таҷрибавӣ бояд омӯхта шаванд.

Муаллифоне оид ба муайянкунии миқдори кислотаи заҳра дар заҳрадони миримушон таҳқиқоти газохроматографӣ гузаронданд. Онҳо ҳайвонотро давоми шаш моҳ бо хӯроки холелитогении гиперлипидемикӣ таъмин намуданд [148,149] зеро зарур буд, ки дар муқоиса бо ҳайвоноти санҷишӣ миқдори кислотаҳои заҳра дар заҳрадон бо усули хроматографияи гази моегӣ аниқ карда шавад [150,151].

Маълум аст, ки кислотаи урсодезоксихолевӣ дар якҷоягӣ бо сиафор ҳангоми табобати беморони синдроми метаболикӣ ба тағйирёбии миқдори кислотаҳои заҳра дар зардоби хун оварда мерасонад [152].

Бояд гуфт, ки ҳангоми табобати бемориҳои санги талхадон бо истифодаи воситаи маҷмуии иборат аз кислотаи хенодезоксихолевӣ ва таурохолат бо летситин натиҷаи хуб ба даст меояд. Омехтаи мазкурро бевосита ба роҳҳои заҳра ворид менамоянд.

Сангҳои холестеринии талхадон дар аксар ҳолат пурра маҳлул мегарданд; ҳолатҳое ҳам ҷой доранд, ки то 80% нест мешаванд [153].

Маълумотҳои дигаре вуҷуд дорад, ки ҳангоми табобати беморони дорои патологияи санги талхадон доруи зиксорин таъсири хуб дорад ва хосияти химиявии заҳраро беҳтар мегардонад. Далелҳои газохроматографӣ нишон медиҳанд, ки ҳангоми истифодаи зиксорин дар хроматограмма

баландшавии ҷамъшавии кислотаи хенодезоксихолевӣ мушоҳида шудааст [154].

Бояд гуфт, ки табобати беморони санги талхадон бо кислотаи урсодезоксихолевӣ ба беҳбуд бахшидани ҳолати кислотаҳои заҳра мусоидат мекунад. Оид ба истифодаи далелҳои адабиёти илмӣ дар мавриди муайянкунии миқдори кислотаҳои заҳра бо усули хроматографияи гази моеъгӣ ба таври маҳдуд кор бурда шудааст.

Имрӯз дар адабиёти илмӣ таҳқиқотҳои зиёд бахшида ба муайянкунии таркиби кислотаҳои олии равғанӣ ва кислотаҳои заҳра бо мақсади ташхисдиҳии аниқи беморони дорои патологияҳои гуногун мавҷуданд. Масалан варианти ташхиси бемории равғаннокии ҷигар ҷой дорад [155].

Тағйирёбии таркиби кислотаҳои заҳра дар шакли афзоиши ҷамъшавии онҳо аз нобудшавии ҷигар дарак медиҳад. Дар мавриди ҷудонамоӣ ё озод намудани хуни пештоқӣ аз холатҳои даврзананда ва дар вазъиятҳои инсулинорезистентнокӣ дар ҷигар ҳамеша афзоиши кислотаҳои заҳра ба қайд гирифта шудааст.

Дар ҳолатҳои мазкур дар зардоби хун дар беморони фарбеҳии ҷигар миқдори кислотаҳои заҳра ба алоҳидагӣ муайян карда нашудааст; дар ин маврид пайдоиши кислотаҳои холеиновӣ ва миқдори барзиёди холестерол, ки аз он миқдори асосии кислотаҳои аввалияи заҳра дар ҷигар синтез мешаванд, ҳисоб карда нашудааст. Аммо ҳамаи ин барои он ки ташхиси бемории фарбеҳии ҷигар ҳал ва муқаррар карда шавад, басанда нест.

Барои муайянкунии миқдори кислотаҳои заҳра бо усули хроматография гази дар қатори ҷузъҳои таҳлилшаванда доштани моддаҳое бо номи стандарти дохилӣ зарур аст.

Барои таҳлили миқдори кислотаҳои заҳра дар талхадон ва зардоби хун 3α, 7α-дигидрокси-12-кето-5βметилхолат мавриди истифода қарор гирифтааст [156]. Аз ҳамаи патологияҳои ҷигар ҳангоми хусусан бемории фарбеҳии ҷигар дар навбати аввал аз рӯйи таркиб кислотаи заҳра тағйир

меёбад. Ин тағйирот дар мавриди ҷамъшавӣ дар таркиби зардоби хун ҳангоми афзоиши табодули раганӣ ба амал меояд, бинобар ин он тестҳои нисбатан пешгӯишаванда ҳисоб мешавад.

Маълум аст [157], ки стероидҳои мазкур, дурусттараш холатҳо дар ҷисм бо кислотаҳои карбон ҳамроҳ шуда, маҷмуъҳои дар об ҳалшавандаро ҳосил мекунанд. Онҳоро кислотаҳои холан меноманд, ки ба қисмати рӯдаҳо ва ҳуҷайраҳои эпителиалии мӯякҳои рӯда ворид гардида, аз нав ба кислотаҳои холан ва кислотаҳои олии карбонӣ табдил меёбанд. Муайян карда шудааст, ки як молекулаи кислотаҳои олии карбонӣ аз 2 то 4 молекулаи кислотаҳои ҳоланиро дар бар мегирад.

Имрӯз мушкилоти ҷустуҷӯи доруҳои ҳалкунандаи сангҳои холестеринӣ ва дигар намуд сангҳои талхадон ва роҳҳои заҳра, дар як вақт муайянкунии аниқи миқдори кислотаҳои заҳра дар моеъбиологӣ бо мақсади истифодаи натиҷаҳои мазкур барои гузоштани ташхиси дуруст ва табобати самараноки беморони дорои патологияҳои гуногуни ҷигар яке аз масъалаҳои муҳим ва саривақтии биохимия, тиб ба ҳисоб меравад.

I.4. Фаъолнокии биологӣ ва соҳаҳои асосии истифодаи ҳосилаҳои муҳимтарини кислотаҳои холан

Таҳлили дастовардҳои адабиёти илмӣ оид ба химияи кислотаҳои холан нишон медиҳад, ки модификатсияи асоси стероидӣ ё гурӯҳи карбоксилии гурӯҳҳои азотдоштаи функсионалӣ аксар вақт ба моддаҳое оварда мерасонад, ки хосиятҳои биологиро аз худ нишон медиҳанд (зиддиомосӣ, зиддимикробӣ ва зиддизамбӯруғӣ, зидди бемориҳои сил, фаъолнокӣ, ингибиркунонии барандаҳои кислотаҳои холан дар рӯдаҳо ва ҷигар). Аз ин рӯ, синтез ва таҳқиқи хосиятҳои биологии ҳосилаҳои нитрогендори кислотаҳои холан таваҷҷуҳи хосаро ба бор меорад.

Бояд гуфт, ки кислотаҳои холан бори аввал аз ҷониби олим Штекер дар соли 1848 кашф шуда буд. Аз рӯйи сохтори химиявӣ онҳо ба гурӯҳи стероидҳо дохил шуда ва ҳосилаҳои кислотаҳои холан мебошанд.

Кислотаҳои аввалияи холан аз холестерин дар гепатоситҳо ба вуҷуд меоянд. Маълум аст, ки ҳангоми патология раванди метаболикии холестерин вайрон мешавад, дар як вақт синтези кислотаҳои холан аз холестрин дар ҷигар ба тағйирот мувоҷеҳ мегардад.

Маълумоте ба даст дорем, ки 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаҳои холан ҳуҷайраҳои ҷигарро бо роҳи мустаҳкамкунии мембранаи ҳуҷайраҳои он ва коҳишёбии серобшавии кислотаҳои равғанӣ ҳифз мекунанд, дар ин ҳолат раванди вайроншавии ҳуҷайраҳои ҷигар афзоиш меёбад.

Кислотаҳои номбаршударо барои литозиликунонии сангҳои холестеринӣ истифода мебаранд. Агар дар роҳҳои заҳра ва талхадон раванди пайдоиши сангҳои холестеринӣ шурӯъ шавад, он гоҳ ҳангоми истифодаи 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаҳои холан аз ҳисоби он литолитизатсия мешавад, ки 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаҳои холан пеши роҳи ҳосилшавии холестеролави ҷигарро бо ҷабидани он аз хӯроки рӯдаҳо мегиранд. Дар ин маврид дар хун ва заҳра холестероле, ки ба таркиби сангҳои холестеринӣ дохил мешаванд, ҳал мегарданд. Амали заҳраронии 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаҳои холан раванди баровардани холестеролро аз ҷисми инсон ба анҷом мерасонад, бо ин кӯшиши заҳраро барои ташаккули сангҳо коҳиш медиҳад.

Баъзе муҳаққиқон бар он ақиданд, ки 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаҳои холан таассуроти аутоиммуниро алайҳи ҳуҷайраҳои ҷигар ва роҳҳои заҳра кам мекунанд ва беморихои аутоимуниро коҳиш медиҳанд. Ҳамчунин экспрессияи антигенҳои ғунҷоиши тозаро кам менамоянд: HLA-2 дар холаногоситҳо. Илова ба ин ташаккули сенсабилизирҳоро дар бофтаҳои ҷигари ситотоксинҳои Т-лимфотситҳо коҳиш дода, «ҳуҷум»-и иммунокомпетентҳои Lg (d, дар навбати аввал, LgM)-и ҳуҷайраҳои ҷигарро кам карда, маҳсули зидди спалителии ситокинҳоро паст менамоянд.

Солҳои охир ҳамон гуна воситаҳои гипохолестеринимӣ ва заҳрарон кашф шудаанд, ки ба литогении заҳра дар ҳолати бемории санги талхадон таъсир мерасонанд, ҳамчунин дорои фаъолмандии зидди микробӣ

мебошанд. Бояд гуфт, ки таҳияи усулҳои нисбатан беҳтари бадастории стероидҳои ҳосилшудаи шакли кислотаҳои холан, ҳамчунин кислотаҳои олии равғанӣ дар асоси истифодаи онҳо -COOH, >C=O, гурӯҳҳои гидроксилӣ ва эфирӣ самти навро дар химия ва соҳаи фармако-биохимия боз хоҳад намуд, ки имконият медиҳад ба таври самараовар доруҳои нав барои терапияи генӣ, ҳамчунин гематология кашф карда шаванд. Як қатор муҳаққиқон таассури гидролизи гурӯҳи эпоксидиро дар молекулаи эфири глисидии 3α,7α-дигидрокси-5β-кислотаҳои холан мавриди омӯзиш қарор доданд. Муайян карда шуд, ки ҳангоми коркарди 20% бо маҳлули карбонати натрий пайвастагии охирин дар ҳарорати 30-40^{0}C ба пропани 1,2-фири диолевии 3α,7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан табдил хоҳад ёфт. Аз тарафи муаллифони ин таҳқиқ бо таҳияи 45 % пропани 1,2-эфири диоловии кислотаи пеларгонӣ, 45 % пропани -1,2-эфири диоловии кислотаи октановӣ ва 10 % пропани -1,2-эфири диоловии 3α,7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан доруи маҷмуие ба даст оварда шуд, ки онро баъд «Триоин» номиданд. Сипас, омехтаи бавуҷудомадаро бо мақсади омӯзиши қобилияти он барои ҳалкунии сангҳои холестеринӣ истифода намуданд. Маҳлули «Триоин»- (in vivo) ва (in vitro) дар муқоиса бо монооктаноини маълум фаъолнокии литолитикии бештар нишон медиҳад.

Дар як қатор таҳқиқотҳо ҳосилаҳои 3α,12α-дигидрокси-5β-кислотаи холан ба даст оварда шуданд, ки дар онҳо саракҳои қутбҳояшон ба таври N-(N^i,N^i, N^i-триметиламмониэтил) кислотаи карбаминӣ, E-аминокапронӣ ва E-(N- пиридино)–и кислотаи капронӣ гузошта шуда, бо 3α-, 12α-гидроксилҳои стероид тариқи алоқаҳои мураккаби эфирӣ пайванд карда шудаанд. Паиҳамгузории пайвастаҳои бадастоварда бо липосомҳо имконият медиҳанд онҳоро барои бурда расонидани маводи генетикӣ ба ҳуҷайраҳои даркорӣ истифода баранд.

Барои мисол амфифилҳои катионирo дар асоси 3α,7α,12α-тригидрокси-5β-кислотаҳои холан барои трансфикатсияи ҳуҷайраҳои эукариотикӣ истифода мебаранд; дар ин ҳолат мавҷудияти аминогуррӯҳҳо

дар асоси стероидӣ барои воридшавии кислотаҳои нуклеинӣ ба ҳуҷайра мусоидат мекунанд. Баъзе муҳаққиқон бар онанд, ки зардаҳои серобкардаи 3α,7α-дигидрокси-5β- кислотаи холан ҳамоно литогенияти онҳоро коҳиш медиҳанд. Маълум аст, ки терапияи 3α,7α-дигидрокси-5β-кислотаҳои холан ба раванди конъюгатсияи кислотаҳои дигари холан мусоидат мекунад ва дар як вақт ҷамъшавии онҳоро афзун менамояд. Дар ҷигар кислотаҳои холан ба таври пурра бо глисин ё таурин конъюгиратсия мешаванд ва глико ва таурохолатҳоро ба вуҷуд меоранд ва дар амалиёти даврзании энтерогепатитӣ ширкат меварзанд. Бояд қайд кард, ки дар ин маврид раванди даврзании энтерогепатикии ҳамаи конъюгантҳо пурзӯр мегардад. Муайян карда шудааст, ки 3α,7α-дигидрокси-5β- кислотаҳои холан дар ҳолати табобати дурудароз қобилият доранд фаъолнокии ГМГ-КоА-редуктазҳоро паст намоянд. Ин ба коҳиши синтези холестерин оварда мерасонад. Мутаассифона, терапияи 3α,7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан ба тағйироти назарраси триглитсеридовҳои бемории фарбеҳии ҷигар, ки дар натиҷаи фарбеҳӣ ва инсулино-резистентнокӣ ба вуҷуд омадааст, оварда намерасонад.

Бояд гуфт, ки дурнамои хуб оид ба тағйирёбии (коррексия)-и «квартети липидӣ» ба пайдоиши гурӯҳи нави доруҳо- конъюгантҳои кислотаҳои равғанӣ ва заҳра роҳ хоҳад кушод. Яке аз конъюгантҳои нахустин, ки барои афзоиши солюбилизатсияи холестрин дар зарда ва ҳалкунии сангҳои заҳра пешниҳод карда шуданд, кислотаҳои арахидиламидохолановӣ буданд. Онҳо аз молекулаҳои наве иборатанд, ки аз кислотаҳои холан ва кислотаҳои олии равғанӣ ба даст оварда шудаанд. Доруи нави сохташуда дар давоми 2 моҳ тамоми сангҳои холестеринии талхадонро ҳал хоҳад кард [158,159,160,161].

Дастовардҳои адабиёти илмӣ оид ба синтез, муайянкунӣ ва фаъолнокии биологӣ, ҳамчун соҳаи истифодабарии кислотаҳои ҳосилшудаи ҳолании муҳимтаринро ҷамъбаст карда, метавон гуфт, ки мушкилоти ҷустуҷӯи моддаҳои нави биологии фаъол дар асоси кислотаҳои холан чун

собиқа яке аз вазифаҳои муҳимтарин дар назди донишмандоне мебошад, ки ба таҳқиқи соҳаи мазкур шуғл доранд.

I.5. Баъзе гепатопротекторҳои растанигӣ, ки муътадилгардонандаи таркиби кислотаҳои холан дар зардоби хун

Бисёр муҳаққиқон механизмҳои патогенетикии вайроншавии музмини диффузии ҷигарро баррасӣ намуда, масъалаи самаранокии табобати гепатопротекторҳои аз растанӣ ҳосилшударо мавриди муҳокима қарор медиҳанд. Ҳосилаҳои мазкур тавассути доштани флавоноидҳо, фенолҳов, микроэлементҳо ва моддаҳои гуногуни фаъоли биологӣ таъсири баланди зиддиоксидантӣ, муътадил гардонандаи мембрана, модуликунандаи иммунитет, амали захрарон ва ғайраро доро мебошанд. Гепатопротекторҳои сохти растанигӣ дар муқоиса бо маводи синтетикӣ таъсири манфӣ намерасонанд. Аз ин рӯ, дурнамои ташкили гепатопротекторҳои нави сохти растанигӣ дар назар дошта шудааст [162].

Тибқи таҳқиқоти эпидемиологии солҳои охир зиёда аз 5%-и аҳолии калонсоли дунё аз гепатити музмин ранҷ мекашанд. Дар Ҷумҳурии Тоҷикистон дар 10 соли охир беморони дорои гепатити музмини В 0,8-0,9%, гепатити С бошад, - 9-10%-ро ташкил дод. Баробари ин, дар байни наврасон сатҳи мазкур баробари қариб 10% афзуд.

Табобати гепатити музмини В ва С чун пешина яке аз вазифаҳои саривақтии гепатологияи имрӯза маҳсуб меёбад. Новобаста ба он ки табобати гепатитҳои музмини В ва С бо адвори замонавии зиддивирусӣ анҷом мегирад, аммо дар раванди фаъоли имрӯза гепатопротекторҳо низ ба таври фаъол истифода мешаванд.

Доруҳои нисбатан босамари зиддивирусӣ дар шароити имрӯза пегинтрон ё энтекавир дар ҳолати вируси В ва пегинтрон якҷоя бо доруҳои рибавирин ва софобувир дар ҳолати вируси С ба ҳисоб мераванд. Таҷрибаи бисёрсолаи истифодаи адвори мазкури қимат нишон медиҳад, ки онҳо ба ғайр аз ин дорои таъсироти гуногуни манфӣ низ мебошанд, ки дар шакли

ҳолати шамолзадагӣ (грипп), дард дар мушакҳо, пастшавии ҳосилшавии хунгузарӣ дар пайвандҳои устухонҳову майнаи сар, коҳиши шаҳват дар мардон, рехтани мӯй ва ҳолати маҳшуши равонӣ рӯ мезананд.

Аз ин, рӯ набудани доруҳои босамартари табобатӣ барои табобати этиологӣ ва патогенетикии гепатитҳои музмин ва сиррози ҷигар дар этиологияи вирусӣ раҳнамоест барои ҷустуҷӯи воситаҳои нави табобатии аз табиат ҳосилшуда. Онҳо бояд таъсироти зиддивирусӣ, моделикунандаи иммунитети инсон, зиддишамолзанӣ ва зиддифибротикӣ дошта бошанд.

Яке аз бартариҳои асосии доруҳои барориши табиӣ ин аст, ки онҳо таъсироти манфӣ надоранд, ҳамчунин аз тарафи беморон хуш қабул карда мешаванд. Дар таркиби аксарияти воситаҳои табиии табобатӣ микроэлементи селен ҷой дорад, ки статуси иммуниро баланд мебардоранд, регенератсияи узвҳо ва бофтаҳоро пурзӯр мекунанд, ҳамчунин фаъолнокии гормонҳои ҷинсии мардонро баланд мебардоранд.

Бисёрии воситаҳои табобатии барориши табиӣ ба муътадилгардии равандҳои метаболикии ҷигар мусоидат мекунанд ва ягонагии сохторию функсионалии мембранаҳои бофтагии гепатоситҳоро барқарор месозанд. Дар шароити имрӯза доруҳои гепатопротекторӣ ба таври васеъ истифода мешаванд. Онҳо дорои таъсироти зиддиоксидантӣ, муътадилгардонандаи мембранана, хосиятҳои дезинтоксикатсионӣ, заҳрарон, модуликунандаи иммунитет ва дигар сифатҳои намоёни фармакологӣ мебошанд [163]. Механизми таъсири гепатопротекторҳоро мавриди назар қарор дода, бояд қайд кард, ки ягон доруи табобатие нест, ки хусусияти мутлақи махсус дошта бошад. Дар асоси таъсироти алоҳидаи бартаридиҳанда гепатопротекторҳои зеринро ҷудо намудан мумкин аст: антиоксидантҳо, ингибиторҳои ферментҳои микросомалии ҷигар, доруҳое, ки ягонагии мембранаҳои гепатоситҳоро барқарор мекунанд, заҳрарон, стимуляторҳои равандҳои метаболикӣ [164].

Дар байни гепатопротекторҳои сохти растанигӣ зиёда аз 50%-ро доруҳои таъсирнокии гомеопатикӣ ташкил медиҳанд. Ин ба дараҷаи зиёд аз

таркиби бештари моддаҳои биологии фаъол, доираи васеи таъсири фармакологии онҳо, дастрасӣ ва миқдори камтарини таъсири манфии онҳо вобаста аст [165,166].

Дар байни растаниҳои доругӣ, ки барои табобат ва пешгирии бемориҳои ҷигар васеъ мавриди истифода қарор гирифтаанд, расторопшаи холдорро (расторопша пятнистая)-ро номбар кардан мумкин аст. Хосияти гепатопротектории доруҳои дар асоси меваҳои расторопшаи холдор сохташуда бо доштани хеле зиёди флаволигнанҳо (силибинин, изосилибинин, дигидросилибинин ва ғайра) алоқаманд мебошад. Доруҳои аз ин растанӣ сохташуда таъсироти зиддиоксидантӣ, детоксисирӣ, муътадилгардонандаи мембрана дошта, биосинтези сафедаҳо ва фосфолипидҳоро муътадил менамоянд, ҳамчун дорои хосияти модуликунондаи иммунитети инсон мебошанд. Муайян гардидааст, ки Силибинин ҳангоми бемории алкоголи ҷигар ба пастшавии миқдори лимфоситҳои ситотоксикӣ (CD8+) ва маҳсули г-глобулинҳо мусоидат мекунад [167].

Ҳоло дар асоси растании мазкур (расторопшаи холдор) саноати фарматсевтии мамолики гуногун доруҳои зиёд истеҳсол мекунанд: Гепарсил («Стиролбиофарм», Украина); Дарсил («Дарнитса», Украина); Карсил («Sopharma», Булғория); Легалон («Madaus», Олмон) ва ғайра [168]. Технологияи маҷмуии бадастории хокаи меваҳои ин растанӣ (расторопшаи холдор) низ кор карда бароварда шудааст.

Бешубҳа самаранокии клиникии доруҳои аз растании мазкур (расторопшаи холдор) сохташуда баланд аст. Маълум мегардад, ки растании мазкур сарчашмаи ояндадор барои бадастории гепатопротекторҳои нав буда метавонад. Бо вуҷуди ин, ногуфта намонад, ки моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъоли меваҳои расторопша дорои хосияти пурқуввати гепатопротекторӣ бошанд ҳам, таъсири назарраси заҳрарон, спазмолитикӣ ва аналгетикӣ надоранд.

Вобаста ба ин дар асоси гиёҳи мазкур (расторопшаи холдор) як қатор фитодоруҳои маҷмуӣ бо таъсироти заҳраронӣ, спазмолитикӣ, аналгезикунанда ва зидди шамолзанӣ сохта шудаанд: Гепатофалк планта (Dr. Falk, Германия), ки дорои гиёҳҳои расторопшаи холдор, куркуми ёвонӣ, чистотели калон мебошад; Галстена (R.Bittner, Австрия), ки дар он ба расторопшаи холдор чистотели калон, қоқуи табобатӣ (одуванчик лекарственный) ҳамроҳ гардидааст; Гепабене (Merckle, Австрия) – расторопшаи холдор, шохдараи табобатӣ (дымянка лекарственная); Сибектан (Вилар, Россия) – расторопшаи холдор, пижма, чойкаҳак (зверобой), тӯс (береза) ва ғайра сохта шудаанд [169].

Ҳамчунин маҷмуи равғани растании мазкур (расторопшаи холдор) бо кверсетин дар фарматсевтика хеле машҳур гаштааст [170]. Маҷмуи мазкур дорои таъсироти зиддишамолзанӣ диуретикӣ, спазмолитикӣ, кардиопротекторӣ, седативӣ, зиддиоксидантӣ ва зиддиатеросклеротикӣ мебошад. Кверсетин дар таркиби маҷмуи мазкур самараи расторопшаи холдорро афзун менамояд.

Ҳамчунин, дар ин самт корҳо оид ба сохтани гепатопротекторҳои дорои фитокомпонент бо маҷмуи кислотаҳои органикӣ, витаминҳо, микроэлементҳо ва пайвастагиҳои дигари фаъоли биологӣ босуръат идома доранд. Самаранокии баланди «схемаи секаратаи зиддиоксидантӣ» исбот гардидааст: кислотаи тиоктовӣ, силимарин ва селен, ҳангоми гепатити музмини С [171].

Дар таркиби доруи Симепар (Mepha, Швейтсария), ки дорои таъсироти гепатопротективӣ ва зиддивирусӣ мебошад, маҷмуи витаминҳои гурӯҳи В (В1, В2, В6, В12, никотинамид, калтсийи пантотенат) ва экстракти расторопшаи холдор мавҷуд аст [172,173].

Дар Украина гепатопротектори нисбатан босамар (Липофен) истеҳсол шудааст, ки дар таркибаш фосфолипидҳои соя, флакумин, витаминҳои В1, В6, Е ва равғани соя дорад [174].

Дар асоси фитоэкстрактҳо бо ҷузъҳои маҳсулоти чорво, кислотаҳои органикӣ, намакҳо, макроэлементҳо ва витаминҳо доруи Гепар (Олмон) истеҳсол шудааст, ки дар вояҳои гомеопатикӣ дорои таъсироти гепатопротективӣ, дезинтоксикатсионӣ, метаболикӣ мебошад.

Ҳоло дар Ҳиндустон як қатор гепатопротекторҳои бисёрҷузъаи растанигӣ сохта шудаанд: Дипана (Promed exports), ки дорои пикрорхизикурроа, андрографис метелчатӣ, паслени сиёҳ, иссопи обӣ, эклипти сафед, бурхавия, филлянтус нирури, тиноспораи дилшакл (сердцелистная), занҷабил мебошад; ЛИВ-*52* (Himalaya drug), ки дар таркибаш сикорияи муқаррарӣ, каперси хордор, бӯимодарони муқаррарӣ (тысячелистник обыкновенный), кассияи ғарбӣ, терминалияи аржуна, паслени сиёҳ, тамарикс галлӣ дорад [175].

Ҳамчунин, ба сифати бадастории фитогепатопротекторҳои нав растании нахӯди киштӣ (трава гороха посевного) хизмат карда метавонад. Дар асоси растании мазкур ҳоло доруҳои Пифламин ва Алтан сохта шудаанд, ки хосияти зиддиоксидантӣ, гепатопротекторӣ доранд [176].

Дар таҷрибаи гепатологӣ фитопрепарати Тиквеол (Аврупо-Биофарм, Россия) маълум аст. Фаъолмандии фармакологии онро моддаҳои фаъоли биологии аз тухми каду гирифташуда муайян кардааст: токоферолҳо, каротиноидҳо, фосфолипидҳои эссенсиалӣ.

Тавассути таҳлили таркиби химиявӣ ва омӯзиши таъсироти фармакологии ширинбияи луч (солодки голой) самти нав дар сохтани гепатопротекторҳои растанигӣ шурӯъ шудааст. Натиҷаҳои таҳқиқот шаҳодат аз он медиҳанд, ки ширинбия ва глисирризин ва кислотаи глисирризинии аз ин растанӣ гирифташуда фаъолмандии «мултивалентнӣ»-и биологиро дорост, яъне хусусияти гепатопротекторӣ, зидди шамолзанӣ, зиддивирусӣ, модуликунандаи иммунитетро дорост. Дар фармакологияи Япония 60 сол инҷониб истеҳсоли доруи *Минофаген-С* ба роҳ монда шудааст, ки барои табобати беморихои ҷигар истифода мешавад. Дар таркиби ин дору глисирризин ва аминокислотаи шакли глитсин ва систеин

мавҷуд аст. Ҳоло дар асоси консепсияи генези иммунии некрози гепатоситҳо ҳангоми гепатитҳои музмин дар этиологияи вирусӣ, вайроншавии доругӣ ва алкоголи ҷигар коркарди доруҳои нави растанигӣ, ки дорои самараи моделикунонии иммунитети инсонро мебошанд, идома дорад [177].

Чунончи дар пажӯҳишгоҳи химияи биомедитсинаи АИР (РАН)-и Россия аз решаи ширинбия доруи гепатопротектории «Фосфоглив» тайёр карданд, ки дорои фосфолипидҳои асоси растанигӣ ва намакҳои кислотаи глитсиррикунонда мебошад. Агар фосфолипидҳо ягонагии мембранаҳои бофтагии гепатоситҳоро барқарор кунанд, он гоҳ кислотаи глисинравнишуда таъсири модуликунандаи иммунитет, зиддивирусӣ ва зиддишамолзадагӣ дорад [178-179]. Дар асоси расторопшаи холдор ва биомассаи микрообсабзҳои спируллин гепатопротектори асли бо хосиятҳои модуликунандаи иммунитет сохта шуд, ки «Растоспир» ном дорад. Омехташавии хуби моддаҳои фаъоли биологии спируллин хосиятҳои барҷастаи модуликунандаи иммунитет ва зиддиоксидантиашро нағз ифода мекунад. Ҳамчунин, моддаҳои фаъоли биологии спируллин ба андозаи зиёд самараи гепатопротектории расторопшаи холдорро нишон медиҳад [180].

Муайян карда шудааст, ки ҳангоми бемориҳои ҷигар самараи хуби табобатиро экстракти замбурӯғи чага дорост. Бо мақсади баланд бардоштани фаъолнокии биологии замбурӯғи мазкур хушки онро истифода мебаранд. Экстракти онро ба экстракти чойи курилӣ ва шӯрабуттаи даштӣ ҳамроҳ менамоянд, дар натиҷа он таъсири зиддиомосӣ, гепатопротекторӣ ва модуликунандаи иммунитет пайдо хоҳад кард [181].

Бо назардошти он ки дар афзоиши бемориҳои ҷигар нақши асосиро вайроншавии захраҳосилшавӣ ва захрахоричкунӣ мебозанд, дар асоси гиёҳи артишоки даштӣ доруи асили «Хофитол» бароварда шуд. Доруи мазкур на танҳо қобилияти ихтисоркунандаи талхадонро баланд мебардорад, балки холестази дохилиҷигариро аз байн мебарад.

Ҳамчунин дар асоси маҷмуи флавоноидҳои гули ҳамешабаҳор-тугмагул (бессмертник)-и саҳроӣ доруи «*Фламин*», дар асоси скумпияи коггириӣ доруи «*Флакумин*», дар асоси гули барфак (ландиши шарқидурӣ) доруи «*Конвафлавин*» таҳия карда шуданд, ки ба таври васеъ дар терапияи маҷмуии гепатити музмини токсикӣ (аз он ҷумла ҳамчун табобатӣ) барои сиррози ҷигар ва ғайра истифода бурда мешавад. Доруҳои зикршуда таъсироти заҳрарон, зидди илтиҳобӣ, спазмолитикӣ доранд.

Дар солҳои охир дар патогенези иллати музмини диффузии ҷигар мавқеи муҳимро барои вайроншавиҳои гемодинамикӣ ва гемореологӣ ҷудо кардаанд. Исбот шудааст, ки гесперидини аз пӯсти меваҳои ситрусӣ бадастоварда микросиркулятсияи ҷигарро беҳтар мекунад, диосмин (Vicia tanuifolia Roth) бошад, гипертензияи пештоқӣ (порталӣ)-ро паст менамояд [182].

Бо дарназардошти хеле паҳн шудани беморихои ғайриалкоголии равғаннокии ҷигар ҷустуҷӯҳои гепатопротекторҳои нав бо таъсири гиипидемикӣ идома дорад. Дар доруи машҳури «*Бонҷигар»* (Herbion Pakistan, Покистон), растаниҳои зерин мавҷуданд: вербезина, пиккориза курроа, паслени сиёҳ, сикорийи муқаррарӣ, ширинбияи луч, тамарикса гребенщик, шалғамчаи киштӣ (редька посевная), зирки нешдор (барбарис остистый), расторопшаи рахдор, сферантуси ҳиндӣ, берхавияи анбуҳ (берхавия раскидистая). Маҷмуи зикршудаи доруӣ на танҳо хусусияти зиддиоксидантӣ ва муътадилгардонандаи мембранаро дорад, балки таносуби липидҳо ва липопротеидҳоро барқарор месозад [183].

Доруи «Литохол» низ мавқеи муҳим дорад. Он дар асоси экстрактҳои чистотели калон, расторопшаи рахдор, пудинаи қаланфурӣ (мяты перечной), куркумаи дароз, гули ҳамешавбаҳор (бессмертник), сквален, равғани тухми заҒир, пӯпаки ҷуворӣ, сикорий, буквитса, дымянка ва мирра таҳия карда шудааст. Дар варианти дувуми «Литохол» ба сифати ингредиентҳои фаъол летситин холин, кислотаи хенодезоксихолевӣ, кислотаи дезоксихолевии слот, глютатион, таурин, липаза, селенметионин,

кислотаи липоевая, рух, магний, холин, глитсин ҳамроҳ карда шудаанд. Доруҳои «Литохол» на танҳо вайроншавии табодули моддаҳоро барқарор мекунад, балки афзоиши сангҳои заҳрарро низ пешгирӣ менамояд.

Ҳамчунин як қатор маҷмуъҳои гиипидемикӣ пешниҳод мегарданд, ки дорои статин, силибинин и кофермент Q10 мебошанд. Ду ҷузъи охирин гепато ва нефротоксичнокии статинҳоро паст менамоянд, ҳамчунин афзоиши миопатияро пешгирӣ мекунанд.

Тибқи маълумоти адабиёти илмӣ дар бозорҳои ватанӣ барои табобати беморихои ҷигар қариб 50 намуди доруҳо, воситаҳои табобатӣ пешниҳод шудаанд, ки 80%-и онҳо истеҳсоли хориҷӣ мебошанд [184].

Бояд гуфт, ки доруҳои таъсироти гепатопротекторӣ дар таркиби худ дорои маҷмуъҳои фаъоли биологии гирифта аз растанӣ ва ҳайвонот мебошанд [185].

Яке аз ҷузъи асосии доруи «*Фосфоглив*» фосфатидилхолин- ҷузъи асосии сохтории мембранаҳои бофтагӣ ва дохилиҳуҷайрагӣ буда, қобилияти барқарорсозии онҳоро ҳангоми иллатхӯрӣ дорад ва ба он таъсири гепатопротекторӣ мерасонад. Фосфатидилхолин метаболизми липидӣ ва сафедагиро муътадил мегардонад, дар ингибатсияи ташаккули бофтаҳои пайвандӣ иштирок менамояд, хатари афзоиши фиброз ва сиррози ҷигарро кам мекунад, вазифаи детоксикатсионии онро баҷо меорад [186].

Як қатор иловаҳои гепатотропии фаъоли биологӣ дар таркибашон меваи розиёна (фенхель), гули ҳамешабаҳор (цветы бессмертника), барги газна (крапива), равғани тухми каду ва як қатор ҷузъҳои табаити ғайриорганикӣ (руҳи тозакарда, оҳан (железо сернокислое)) доранд. Баъзе адвор дорои кислотаи зерфун (липоевую кислоту) мебошанд: «Берлитион», «Экспалипон», «Гепасол», «Липамид», «Тиоктацид», «Тиогамма» ва ғайра.

Дар солҳои охир дар патогенези иллатҳои музмини диффузии ҷигар мавқеи муҳим барои иллатҳои навъи гемодинамикӣ ва гемореологӣ ҷудо карда шудааст. Исбот шудааст, ки гесперидини аз пӯсти ситрусиҳои гирифташуда микрогардиши ҷигарро беҳтар мекунад, диосмин

(Viciatanuifolia Roth) бошад, гипертензияи пештоқӣ (порталӣ)-ро паст менамояд.

Бояд гуфт, ки ҷигар дар метаболизм ва биотрансформатсияи аксарияти моддаҳое, ки ба ҷисм аз берун ворид мешаванд, аз он ҷумла доруҳои табобатӣ нақши муҳимтарин мебозад.

Чӣ тавре ки маълум аст, биотрансформатсияи токсикантҳо ба пастшавии фаъолият, дезактиватсия (детоксикатсия) оварда мерасонад. Баробари ин дар як қатор ҳолатҳо метаболитҳои ксенобиотикҳо, баръакс, нисбатан фаъолтар (активатсия), ҳатто зиёда аз ин заҳролуд (токсификатсия) мешаванд. Ҳамчунин онҳо метавонанд хусусияти фаъолияти токсикиро дигар намоянд ё сабаби пайдоиши раванди дигари токсикӣ шаванд. Биотрансформатсияи раванди табодули мода ба шакл, ин ҷиҳати мувофиқ барои баровардани вай аз ҷисми инсон мебошад. То замони баровардан аз ҷисми инсон бештари доруҳо як қатор табдилёбии химиявиро аз сар мегузаронанд, ки дар натиҷаи онҳо пайвастаҳои дар равған маҳлулшаванда, ғайриқутбӣ ба дериватаҳои дар об ҳалшаванда табдил меёбанд.

Воситаҳои табобатӣ ҳамчун ксенобиотикаи дигар дар рафти биотрансформатсия ду давраро паси сар мекунанд. Давра (фаза)-и I ин модификатсияи молекулаҳои токсикантҳои тартибдиҳанда, ё гурӯҳҳои озодкунандаи функсионалӣ мебошад [барои мисол, -OH, -NH_2, -SH ва ғайра], ки аз тарафи ферментҳои гуногуни системаҳо ба ҷо оварда мешаванд ва аксар вақт дар ҳуҷайраҳои ҷигар локализатсия мегарданд. Давра (фаза)-и II-и биотрансформатсияи ҷигар алоқамандсозии (конъюгатсия)-и метаболитҳои давраи аввалро бо субстратҳои гуногун: глюкуронидҳо, сулфат аз ФАФС 3-фосфоаденозин-5-фосфосулфат ва глутатион дар бар мегирад. Пайвастаҳои қутбии ҳосилшуда тавассути пешоб ва зарда аз ҷисм берун мешаванд.

Бояд гуфт, ки беморихои ҷигар яке аз мақомҳои асосиро дар афзоиши маъюбӣ ва марг дар байни аҳолӣ ишғол мекунанд. Дар солҳои

охир афзоиши бемориҳои гепатити музмини вирусӣ (острым вирусным гепатитом- ОВГ) ба қайд гирифта шудааст. Ҳамин тавр, ҳамасола зиёда аз як миллион кас дар рӯйи олам аз нуқси гепатит нобуд мешавад. Новобаста ба таҳияи доруҳои нави зиддивирусӣ (пегинтрон, энтекавир, софосбуфир) ҳоло ҳам терапияи касалиҳои музмин ва куҳнаи вирусии гепатит вазифаи мураккаб ва душвори илми гепатологияи имрӯза мебошад. Ҳоло ҳам ҷустуҷӯи доруҳои нави табобатӣ дар асоси ашёи растанигӣ идома дорад.

Яке аз растаниҳои доругии табобатии ояндадор, ки дар таркибаш омехтагии мувофиқи флавоноидҳо, гликозидҳо ва моддаҳои фаъоли биологӣ мушоҳида мешавад, ин лагинарияи муқаррарӣ мебошад. Гиёҳи мазкур (лагинария обыкновенная) растании яксола бо хорҳои рост ё хобида мебошад.

Меваҳои лагинарияи муқаррарӣ бисёртухм, дорои шаклҳо ва ҳаҷми гуногун, бо пӯсти сахти тана ва нармии дохилӣ мебошад. Дар асоси лагинарияи муқаррарӣ доруи Синотек сохта шудааст. Фоидаоварии доруи мазкур- синотек дар 27 нафар бемори дорои гепатити музмини вирусӣ (острым вирусным гепатитом- ОВГ) санҷида шуд. Синотекро ба андозаи 10 - 15 мл 3 дар як рӯз се маротиба, то 30 дақиқаи хӯрокхӯрӣ, дар давоми 20 рӯз таъин карданд. Гурӯҳи санҷишиии беморон аз 23 нафар иборат буд, ки терапияи маҷмуиро бе истифодаи синотек қабул карданд.

Барои ҳамаи беморон қоидаи рӯйи ҷогаҳ, парҳези терапияи дезинтоксикатсионӣ муқаррар карда шуд (5% маҳлули глюкоза ва гемодез) бо иловаи 10 мл 5% маҳлули кислотаи аскорбинӣ. Беморони мазкур аз зардшавии пӯст ва чашмон ба андозаи гуногун, хориши пӯст, дарди афзоянда дар зери қабурғаи рост бо гузариш ба китфи рост, дард дар эпигастрия, талхии даҳон, дилбеҳузуршавӣ, камиштиҳоӣ, норавшан шудани ранги пешоб ва ахлоти равшан шикоят карданд. Ҳангоми таҳқиқи амиқ дар ҳамаи беморон ба қайд гирифта шуд: гепатомегалия, рӯйкашпайдошавӣ дар забон, дарднокӣ ҳангоми даст расондан ба қисмати рости зери қабурға. Дарднокӣ дар қисмати эпигастралӣ дар 68,4%, дар зери қабурғаи чап дар

42% ва дар қисмати даромадгоҳи рӯдаи ғафс дар 73,6%-и беморони мазкур ба қайд гирифта шуд. Дар мавриди нишондиҳандаи биохимиявии зардоби хун баландшавии сатҳи билирубини умумӣ ва фаъолмандии АлАТ ва АсАТ дар ҳар ду гурӯҳи беморон мушоҳида шуд.

Баъди қабули синотек дар ҳамаи беморон баъди 4-6 рӯз талхии даҳон ва дилбеҳузуршавӣ, дар рӯзҳои 6-8-ум бошад, дард дар зери қабурғаҳо ва эпигастрия аз байн рафт. Хориши пӯст дар рӯзҳои 5-6-ум кам шуда, дар охири курси терапия тамоман барҳам хӯрд, ки ин аз таъмири холеретикии доруи мазкур шаҳодат медиҳад.

Баъди ду ҳафтаи табобати беморони гурӯҳи асосӣ, ки онҳо доруи синотекро қабул карда буданд, нишондиҳандаҳои биохимиявӣ то андозаи санҷишӣ паст фаромаданд. Бо боварӣ метавон гуфт, ки на танҳо сатҳи билирубин поён фаромад, балки фаъолияти ферментҳои переаминировӣ муътадил гашт. Пастшавии сатҳи билирубини умумӣ ва фаъолмандии АсАТ ва АлАТ –и зардоби хуни беморон аз хосиятҳои спазмолитикӣ ва зиддишамолзании гиёҳи лагинарияи муқаррарӣ (лагинарии обыкновенной) дарак медиҳад.

Дастовардҳои нишондиҳандаҳои биохимиявии зардоби хуни беморони гепатити музмини вирусӣ (острым вирусным гепатитом- ОВГ)-ро бо дигаргуниҳои таркиби маҳсулоти турршшавандаи оксиди липидҳо (окисления липидов (ТЛХ) дар зардоби хуни беморони вируси гепатити музмин муқоиса карда шуд. Чӣ тавре ки маълум аст, турршшавии липидҳо дар бофтаҳо бо роҳҳои ферментативӣ ва ғайриферментативӣ ба амал меоянд; баробари ин, системаҳое мавҷуданд, ки раванди мазкурро дар сатҳи инитсиатсияи турршшавӣ ё маҳсулоти ниҳоии липопереокисления боздошт менамоянд. Натиҷаи равандҳои мазкур бавуҷудоии турршшавии липидҳо мебошад, ки дар шароитҳои физиологӣ дар сатҳи поён мебошанд ва ҳангоми равандҳои патологӣ ба таври устувор боло мераванд. Дар натиҷаи ҷамъшавии липоперекисҳо дигаргуншавии фаъолнокии ферментҳо ба вуҷуд

меояд, ягонагии сохтории мембранаи ҳуҷайраҳо вайрон ва ҳолати патологии узвҳо мураккаб мегардад.

Миқдори маҳсулоти туршшавандаи оксиди липидҳо (окисления липидов -ТЛХ) дар зардоби хуни беморони гепатити музмини вирусӣ (острым вирусным гепатитом- ОВГ) ба таври назаррас баланд шуд. Агар то давраи табобат ТЛХ мутаносибан 6,89±0,4 нмол/мл ва 6,65±0,29 нмол/мл-ро ташкил дода бошад, он гоҳ дар ашхоси тамоман солим ин ба 2,17±0,22 нмол/мл баробар аст.

Терапия бо лагенария ҷамъшавии маҳсулоти туршшавии липидҳоро дар зардоби хуни беморони гепатити музмини вирусӣ (ОВГ)-и гурӯҳи асосӣ ба таври назаррас кам кард (аз 6,89±0,4 нмол/мл то 2,94±0,2 нмол/мл), ки ин аз хосияти зиддишамолзании доруи мазкур дарак медиҳад. Баробари ин, дар зардоби хуни беморони гурӯҳи санҷишӣ динамикаи мазкури мусбат мушоҳида нашуд; маҳсулоти туршшавандаи оксиди липидҳо (ТЛХ) ба андозаи танҳо аз 6,65±0,29 нмол/мл то ба 3,77±0,18 нмол/мл кам шудааст. Ба ғайр аз далелҳои клиникию биохимиявӣ бо усули таҳқиқоти ултразвукӣ барҳамдиҳии заҳраи ғафси таҳшоншуда бо ҷузъҳои партови (сладжи) заҳра мушоҳида шудааст, ки ин ҳам бешак, ба беҳбудии назарраси қобилияти ихтисоркунандаи талхадон мусоидат мекунад. Ба ғайр аз азбайнравии заҳраи ғафсу таҳшонгардида дар беморон пурзӯршавии функсияи моторию эвакуатории талхадон ба андозаи 10-15% мушоҳида шуд.

Таҳлили муқоисавӣ собит месозад, ки ҳангоми истифодаи маҷмуии доруи *синотек* дар доираи терапияи базисӣ фаъолнокии трансаминази зардоби хун пеш аз беморхона рухсат шудани беморони гурӯҳи I ба таври назаррас дар муқоиса бо давраи табобати муқаррарӣ хеле паст гаштааст. Ҳамин тавр, бо таҳлили далелҳои бадастомада ба хулоса омадан мумкин аст, ки лагинарияи муқаррарӣ (лагинария обыкновенная)-ро метавон дар терапияи беморони музмини вирусии гепатит ба туфайли хосиятҳои спазмолитикӣ, зиддишамолзанӣ ва холеретикии он бомуваффақият истифода бурд. Доруи синотек аз лагинарияи муқаррарӣ дорои хосияти

назарраси гепатопротекторӣ мебошад. Ҳамин тавр, *синотек*ро дар терапияи беморони вирусии ҷигар васеъ метавон истифода намуд. Он ба таври босамар ба шифоёбии беморон мусоидат карда, сарчашмаҳои эпидемиологии вируси гепатитро аз байн мебарад.

Дар Пажӯҳишгоҳи гастроэнтерологияи Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии Ҷумҳурии Тоҷикистон маҷмуи гиипидимикие таҳия гардидааст, ки барои камкунии вазн, пасткунии сатҳи холестерин ва қанд дар хун дар назар дошта шудааст. Ба таркиби ин маҷмуи гиполипидемикӣ инҳо дохиланд: гиёҳи чойкаҳак (трава зверобоя продырявленного), датиски коноплевидӣ, юнучқаи саҳроӣ (клевера лугового), барги ғор (листья лавра благородного), барг ва шираи тӯс (береза), барги чойи кабуд, решаи коснӣ (цикорий), ширинбияи луч (солодки голой), бехи топинамбур ва пӯсти мандарин.

Маҷмуи нави пешниҳошудаи зиддивирусии «Гепатоман» барои табобати гепатитҳои куҳнаи В ва С дорои таъсироти зиддивирусӣ, зиддишамолзанӣ, аз гепатит ҳифзкунанда, зиддиоксидантӣ ва гепатопротекторӣ мебошад. Ба таркиби маҷмуи мазкур решаи ширинбияи луч (солодки голой), радиолаи гулобӣ, росан (девясила высокий), бехи топинамбур, пӯсти тӯс, меваи хучи хокистарранг ва алафи чойкаҳак (зверобоя продырявленного) дохил мешаванд. Ҳангоми гепатити таҷрибавии С , ки дар мушҳо истифода шуд, маҷмуи мазкур афзоиши (репликатсия)-и вирусро дар 70% ҳолат боздошт.

Ҳамин тавр, дар асоси ашёи растанигӣ доруҳои асили табобатӣ таҳия карда шуданд ва таҳия мегарданд, ки онҳоро метавон дар терапияи бисёр бемориҳои музмини ҷигар васеъ истифода бурд. Имрӯз таҳқиқотҳо оид ба таҳияи доруҳои растанигӣ аз ашёи растанигие анҷом дода мешаванд, ки таъсири мақсаднок ва самарабахшро ба қисматҳои алоҳидаи патогенези гепатитҳои куҳна ва сиррози ҷигар мерасонанд. Таваҷҷуҳи бештар ба он доруҳое равона мешавад, ки таъсироти муътадилгардонандаи мембрана, модуликунонии иммунитет, зиддиоксидантӣ ва зиддивирусӣ доранд.

Таҳқиқотҳои муҳим оид ба омӯзиши растаниҳои шифоие идома дорад, ки синтези интерферони эндогениро пурзӯр менамоянд. Бояд гуфт, ки бартарии муҳимми гепатопротекторҳои растанигӣ аз он иборат аст, ки ҳангоми дурудароз истифода бурдан таъсири манфӣ намерасонанд, онҳоро беморони ҳамаи синну сол метавонанд истифода баранд, ҳамчунин маҷмуи хуб ва бо нархи дастрас барои беморон мебошанд. Ҳамаи ин аз мувофиқи мақсад будани такмил ва таҳияи технологияҳои нави бадастории гепатопротекторҳои баландсамараи растанигӣ шаҳодат медиҳанд [187].

БОБИ II. ҚИСМИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛӢ (ТАҶРИБАВӢ)

Синтези моддаҳои нав ва усулҳои муосири ташхис, стандартизатсияи маҳлулҳо ва техникаи экспериментали

Спектри РМП дар спектрометри «Varian Mercury 400» дар ҳудудҳои 400 МГс (дар ДМСО-д6) гирифта шуд, стандарти дохилӣ ГМДС., ва Tesla BS -487C (100 МҲс) бо басомади кории 80 МГс. Майли химиявӣ нисбат ба гекса-метилдисилогексан (ГМДС), ҳамчун стандарти дохилӣ оварда шудааст. Консентратсияи намунаҳои таҳқиқшаванда 5%-ро ташкил медиҳад.

Ташхиси Спектри массавӣ дар дастгоҳи «ThermoElectronLCQДеса (SanJose, CA)» см/z дар соҳаҳои 100-1000 Да гирифта шуд. Спектрҳои инфрасурхи (ИС) пайвастаҳои синтезкардашуда дар соҳаҳои 400-4000 см$^{-1}$ дар асбоби «Specorд ИНФРАСУРХ-75» ва спектрометрии «SHIMADZU», ба намуди суспензия дар вазелин ва ба (таблетка) бо KBr омӯхта шудаанд. Консентратсия -1.5/220 мг KBr. Спектри моддаҳои моеъ дар намуди қабатҳои тунуки бо роҳи фишурдани қатраҳои моеъ байни варақчаҳо аз KBr ҳосилшуда, сабт шуд. Ғафсии қабат 0.015 мм (15 м). Спектрҳои намунаҳои кристаллӣ дар намуди ҳабҳо (таблетка) аз рӯйи усули фишурдан бо KBr ҳосилшуда, сабт шуд. Консентратсия -1.5/220 мг KBr. Шароити кори хромотография: ҳалкунандаи-хлороформи дейтерironида шуда бо истифода аз эталони ГМДС ҳудуди 26 ^{0}С. Рафти реаксия ва тозагии пайвастаҳои ҳосилкардашуда бо усули хроматографияи маҳинқабат санҷида шуд. Хроматографияи маҳинқабатро дар лавҳачаҳои «Силуфол», элюентҳо: А) - хлороформ-метанол (60:13); Б)- н-бутанол-об-кислотаи атсетат (10:4:2); В) - бензол-атсетон-кислотаи атсе-тат (8:2:1) гузаронидем. Ошкоркунанда буғи йод. Таҳлили хроматографияи гази дар дастгоҳи хроматографии «Хром-5» истеҳсоли Чехия гузаронида шуд. Нуқтаи гудозиши пайвастаҳои синтезкардашуда дар асбоби Boetius муайян карда шуданд.

II.1. Техникаи таҷрибавӣ, ҳалкунандаҳо, реактивҳо

Спектрҳои инфрасурх дар спектрометрҳои инфрасурхи VEG-40 дар минтақаи призма сабт шудаанд: $BaCI_2$ (2000-700 см-1) ва KBr (700-400 см-1). Спектрҳои намунаҳои кристаллӣ дар шакли планшетҳо бо пахшкунии KBr сабт карда шуданд. Консентратсия -1,5 / 220 мг KBr. Спектрҳои моддаҳои моеъ дар шакли қабатҳои тунук ба қайд гирифта шуданд, ки ҳангоми бастани моеъи байни лавҳаҳои KBr ба даст оварда шудаанд. Ғафсии қабат 0,015 мм (15 м).

Спектри РМП дар асбоби BRUCERAM-300 сабт шудааст, ки бо суръати 300, 400, 500 ва 600 МГС кор мекунад.

Шароити кор: хлороформаи детеронидашуда бо истифода аз стандарти НМДS дар 26°С.

а) Хроматографияи маҳинқабат.

Барои омӯхтани дараҷаи тозагии пайвастагиҳои синтезшуда ва назорати гузариши реаксияҳои химиявӣ хроматографияи маҳинқабат гузаронида шуд.

II.2. Шароити хроматографӣ барои таҳлили кислотаҳои холан ва эфирҳои онҳо

Барои ҷудо кардани метил, этил, изопропил, изобутил ва пропили эфирҳои кислотаҳои холан, системае иборат буд, ки аз $CHCl_3$: C_2H_5OH (хлороформ: этанол дар таносуб) 9: 2 иборат буд. Таҳлилҳо дар плитаҳои чехии «Силуфол» гузаронида шуда, буғи йод ҳамчун ошкоркунанда истифода шудааст. Барои ҷудо кардани кислотаҳои холан системае иборат буд, ки аз CH_3-CH_2-CH_2-CH_2OH: CH_3-COOH: H_2O бутанол: кислотаи уксус: об дар таносуб (10: 1: 1) иборат буд. Барои ҷудо кардани оксиэфирҳо тозилоксиэфирҳо кислотаҳои холан, система иборат аст аз $CHCl_3$: C_2H_5OH: $(CH3)_2$ хлороформ: ангидриди уксуси: об дар таносуб (6.5: 1: 1) истифода шудааст.

Барои таҳлили маҳсулоти синтези эфирҳо, мо системаи $CHCl_3$: CH_3OH хлороформ: метанолро дар таносуб (8: 2) истифода кардем.

Нуқтаи гудозиши пайвастаҳои синтезкардашуда дар асбоби Boetius муайян карда шуданд.

б) Хроматографияи газ-моеъ.

Таҳлили хроматографии газӣ барои метил, этил, пропил, изопропил, эфирҳои изобутил ва кислотаҳои холан ва баъзе дигар ҳосилаҳои он дар хроматографи "Chrom-5" (Ҷумҳурии Чехословакия) гузаронида шуд.

Сутуни дарозиаш 1,26 м ва диаметри дарунии 0,3 см бо фаза пур карда шуд: доначаҳои хроматони N-AW 0.160-0.200 мм, ки дорои 3% SE-30 мебошад. Ҳарорати сутуни хроматографӣ 250°C, ҳарорати бухоркунак 290°C ва ҳарорати детектор 270°C мебошад. Суръати барандаи гази нитроген 40 мл / дақ., Суръати барандаи гази гидроген 30 мл / дақ., Давомнокии ташхис 35 дақ. Таҳлил дар режими барномасозии хаттӣ бо суръати баландшавии ҳарорат аз $0.50C^0$ / дақ гузаронида шуд. Хроматограммаҳои бадастомада бо усули стандартии дохилӣ таҳлил карда шуданд [188].

Ҷудосозии эфирҳои метилҳои кислотаҳои олии карбон дар хроматографи гази Хром-5 бо детектори ионизатсияи шӯъла гузаронида шуд. Сутуни шишагӣ дарозиаш 1,26 м ва диаметри 0,3 см бо хроматони N-AW пур карда шуд. ДМДS (0.160 - 0.200 мм) бо 3% SE-30, ҳарорати детектор 260 ° C, ҳарорати барномарезишуда 146 - 250 ° C бо хатми 3 °C / дақ. Барои муайян кардани эфирҳои метилҳои кислотаҳои чарб мо аз маводи аз ҷиҳати химиявӣ тозаи палмитин, стеарин, олеин, линоле, арахидон ва ғ. истифода кардем. Арзёбии миқдории хроматограмма бо роҳи чен кардани қитъаҳои баланд гузаронида шуд.

Барои корҳои таҷрибавӣ оид ба синтези маҳсулоти ибтидоии реаксия реактивҳои зерин истифода шуданд: HCl, H_2SO_4, синфи реагент, NaOH,

KOH, CH_3COOH, $AlCl_3$, N_2, H_2, CO_2, $CaCl_2$, Na_2SO_4, $MgSO_4$, $K_2Cr_2O_4$, C_5H_5N, C_6H_6, SOCI, $POCl_3$, C_6H_{12}, CH_3 $COCH_3OC$ (CH3CO) $_2O$, Kl. NaCl. Гептан.

Ҳама ҳалкунандаҳои органикӣ, ки дар кор истифода мешаванд (бутил, октил, изопропил, изобутил, пропил, спирти этил, метил, $CHCl_3$, C_6H_6, пиридин, гексан, толуол, эфир диетил, диоксан, эфири петролиний ва ғайра) мувофиқи методикаи маълум, тоза ва хушк карда шуданд. [189].

Миқдори карбон ва гидроген бо роҳи сӯзонидани намунаи модда дар ҷараёни оксиген муайян карда шуд [190].

II.3. Ҷудо кардани 3α, 7α, 12α-тригидрокси-5β-кислотаи холан

400 грамм гидроксиди натрийро ба 4 литр талхаи тозаи ҳайвоноти калони шохдор (гов) илова мекунанд, омехта дар зарфи шишагӣ 18-20 соат ҷӯшонида барои ҷудо намудани кислотаҳои холан мешавад. Ҳангоми илова намудани маҳлули ишқор консентронда шуда, ба ин маҳлули кислотагӣ дар муддати вақт таҳшони кристалӣ ҳосил мешавад, дар қисми болои маҳлул бошад моъеи сабз ҳосил мешавад, кристалҳои ҳосилшудабе ниҳоят тунук ва нозук мебошанд ва метавонад ҳар лаҳза шиканад.

Кристалҳои ҳосил шударо ҷудо карда, бо оби гарми тоза шуста, сипас дар зарфи бо оби тоза монед. Сипас таҳшонро дар эксикатор дар болои кислотаи сулфат 6-8 рӯз нигоҳ медоранд, то он даме, ки ба хокаи хуб реза шавад. Сипас, хокаро бо спирти этилӣ тоза дар миқдори ба вазн баробар омехта мекунанд. Пас аз 2 рӯз омехта тавассути муҳарик обакӣ филтр карда мешавад. Хокаи сахтро бо 800 мл метанол ҷӯшонида, то муддате пайдо шудани таҳшин муддате мегузоранд. Пас аз он таҳшинро ҷудо мекунанд ва филтратро барои ҷудо кардани кислотаи 3α, 12α-дигидрокси-5β-холан мегузоранд. Таҳшони ҳосилшударо тавассути прекристаллизатсияи такрорӣ аз метанол ҷудо мекунад. Сипас, моддаи кристаллӣ ҷудо ва хушк карда мешавад.

Баромад: 100 г. Ҳарорати гудозиш. 198-199 ^{0}C.

Ёфтшуд,%: С 70.49; Н - 9,84

Барои $C_{24}H_{40}O_5$

Ҳисоб карда шудааст,%: С-70.54; Н-9.79.

II.4. Ҷудокунии 3α, 12α-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Маҳлули метанол бо пайвастаи таҳқиқшавандаро, ки аз натиҷаи корҳои дар боло овардаро мо аз нав филтр карда ва аз нав кристалгардонӣ мекунем ва филтр мекунем, аз метанол чандин маротиба аз нав кристалл карда мешавад. Ҳосилшудаи хокаи кристаллии аз нав ба қайд гирифта мешавад.

Баромад: 15 г (74%) Ҳарорати гудозиш 177-178^{0}С.

Ёфт шуд,%: С-73.63; Н-10.11

Барои $C_{24}H_{40}O_4$

Ҳисоб карда шудааст,%: С -73.36; Н -10, 18

II.5. Ҷудокунии 3α, 7β-дигидрокси-5β-кислота холан

Дар колбаи конусшакл 1-литра 100 капсулаи урсофалкро гирифта, 500 мл спирти мутлақи этилӣ рехта мешавад. Омехтаро дар ҳаммомчаи оби 1-1,5 соат ҷӯшондан лозим меояд. Пас аз он онро дар як шаб монда, сипас филтр карда, баъд ба воситаи ротори буғкунак спирти таркиби ин пайвастаро буғронӣ мекунем. Дар натиҷин ин раванд ҳосилшавии кислотаи 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан ҳосил мешавад.

Ҳосилнокӣ: 27 г (90%), Ҳарорати гудозиш. 203-204 ^{0}С.

Ёфт,%: С-73.28; Н-10, 11

Барои $C_{24}H_{40}O_4$

Ҳисоб карда шудааст,%: С-73.36; Н-10.18.

II.6. Синтези 3α-гидроксиди-5β-кислотаи холан

10 г кислотаи 3α-гидрокси-12-кетохолан бо 3,5 г (85%) омехта карда, 5,6 г гидроксиди калий дар 27 мл этиленгликоли ҳалшуда илова карда мешавад. Омехта дар зери рефлюкс 2 соат ҷӯшонида мешавад. Сипас, колбаро бо конденсатори фурудоянда пайваст карда ва омехтаи гидразингидрат ва обро оҳиста-оҳиста то даме ки ҳарорати омехтаи реаксия

то 195^0С баланд шавад, дур мекунем. Ҳарорат то қатъ шудани эволютсияи нитроген нигоҳ дошта мешавад.

Пас аз хунуккунӣ, омехтаи реаксияро бо ҳаҷми баробари об маҳлул мекунанд ва бо кислотаи консентраонидаи сулфат, и муҳиташ pH = 3 турш илова мекунанд. Сипас онро якчанд маротиба бо бензол ё этилатсетат ҷудо мекунанд. Халкунандаро шуста ва бо сулфати натрий хушк мекунанд. Пас аз дистилятсия кардани ҳалкунанда, тунукаро аз спирти этилӣ дубора кристалл мекунем.

Ҳосилнокӣ: 9,5 г (89%). Ҳарорати гудозиш. 184-185^0С.

Ёфт,%: С-78.30; Н-10.59

Барои $C_{24}H_{40}O_3$

Ҳисоб карда шудааст,%: С-73.46; Н-10.68.

II.7. Синтези 3α, 7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Ба колбаи сегуш, бо ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст, 20 г (0,047 мол) 3α, 7α-диасетокси-12-кетометилхолатат 7 г гидразингидрат ҷойгир карда, дар 55 мл этиленгликол 11,2 г (0,2 мол) гидроксиди калий ҳал карда мешавад. Омехта дар зери ҳарорат 2,5 соат ҷӯшонида мешавад. Сипас, колбаро бо конденсатори фурудоянда пайваст карда ва омехтаи гидразин ва обро оҳиста-оҳиста то даме, ки ҳарорати омехтаи реаксия то 195^0С баланд шавад, дур мекунем. Ҳарорат то қатъ шудани миқдори нитроген нигоҳ дошта мешавад. Пас аз хунуккунӣ, омехтаи реаксияро бо ҳаҷми баробари об маҳлул мекунем ва бо кислотаи консентратдори pH = 3 турш мекунем. Сипас, он якчанд маротиба бо этилатсетат ҷудо карда мешавад. Моддаи ҳосилшударо бо об шуста, бо сулфати натрий хушк мекунанд. Пас аз хориҷ кардани ҳалкунанда, ба воситаи спирти этилӣ дубора кристалл мекунанд.

Баромад: 12 г (68%). Ҳарорати гудозиш. 140-141^0С.

Ёфт,%: С -73.50; Н-10.11.

Барои $C_{24}H_{40}O_4$

Ҳисоб карда шудааст,%: С-73.36; Н -10.22.

^{1}Н РМП (300 MHz, ДМSO-д6) δ 0.66 (т, 3Н, Н-18), 0.88 (т, 3Н, Н-19), 0.93 (дд, 3Н, Н-21), 1.16 (дддд, 1Н Н-5), 1.32 (дддд, 1Н Н-9), 1,43-1,49 (m,2Н, Н-14), 1.46-1.60 (m2Н, Н-15), 1.48-1.59 (m, 2Н, Н-4), 1.50-1.62 (m, 2Н,Н-11), 1.55-1.64 (m,2Н, Н-1), 1.55-1.62(m,1Н, Н-20), 1.56-1.67 (m,2Н, Н-22), 1.66 (дт, 1Н, Н-12), 1.73 (дддд, 1Н, Н-17), 1.76 (дт, 2Н, Н-12), 2.25-2.35 (m, 2Н, Н-23), 2.28 (q,1Н Н-8) 3.58-3.65 (m, 1Н, Н-3), 3.62 (s, 3Н, Н-25), 3.68 (д, 1Н,ОН-3), 3.82 (ддд, 1Н, Н-7), 4,47 (д, 1Н,ОН-7).

II.8. Синтези кислотаи 3 α, 7α, 12α -трикето-5β-кислотаи холан

5 г (0,012 мол) кислотаи 3α, 7α, 12α-тригидроксихоланро дар 200 мл кислотаи сирко ҳал карда, бо 28,5 г (0,14 мол) хроми калий (K_2CrO_4) дар 90 мл оби дистилдашуда коркард карда, дар 25^{0}С дар давоми 24 соат нигоҳ медорем. Сипас массаи ҳосилшударо филтр карда, бо об то нейтрал (рН = 7) шуданаш мешӯем. Маҳлули ҳосилшуда бо спирти этилӣ дубора кристалл карда мешавад.

Баромад 4 г (98%). Т.п. 237-238^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С - 71.57, Н – 8,39.

Барои $C_{24}H_{34}O_5$

Ҳисоб карда шудааст, бо%: С - 71.64; Н – 8,45.

II.9. Синтези эфири метили 3α, 7α, 12α-тригидро-5β- кислоти холан

Дар колбае, ки куррашакл мебошад 50 г (0,12 мол) аз 3α, 7α, 12α-тригидроксихолантро гирифта, дар 300 мл метанол ҳал карда, сипас, 4 мл кислотаи консентронидаи хлоридро илова мекунем, омехтаро бо хунуккунаки баргарданда, ки бо найчаи хлоркалсигӣ муҷаҳазгардонида шудааст пайваст менамоем ва 20 дақиқа ҷӯшонида, маводи реаксиониро як шабонарӯз гузошта, филтр мекунем ва дар ҳарорати 100°С дар термостат хушк мекунем. Маҳсулот аз метанол дубора кристалл карда мешавад.

Баромад: 47 г (93%). Т. т.п. 198-199 ^{0}С.

Ёфт,%: С -71.00; Н -9.88,

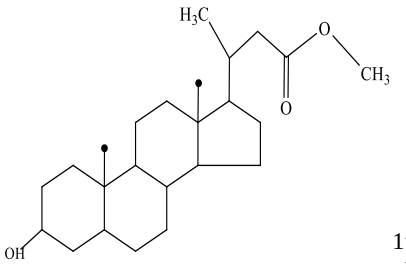
Барои $C_{24}H_{42}O_5$

Ҳисоб карда шудааст,%: С-71.10; Н-9.94.

^{1}Н РМП (СДСl$_3$): δ = 3.58 (с, 3Н, СН$_3$-24), 2.66 (дд, 1Н, ^2J=$J_{12a,8a}$=11.9, Н-11*a*), 2.44 (дд, 1Н, ^2J=16.0, $J_{3a,4a}$=12.9, Н-4*a*), 2.23 (ддд, 1Н, *J*=16.0, $J_{21,22}$=8.96, $J_{24,23'}$=4.9, Н-22), 2.28 (ддд, 1Н, *J*=$J_{3a,2a}$=13.9, $J_{2a,1e}$=6.0, Н- 2*a*), 1.99 (ддд, 1Н, ^2J=16.0, $J_{22',21'}$=8.92, $J_{23',22}$=7.0, Н-24′), 2.09 (дддд, 1Н, ^2J=15.1, $J_{2e,1a}$=4.1, $J_{2e,1e}$=3.2, $J_{2e,4e}$=2.2, Н-2*e*), 1.96 (дд, 1Н, ^2J=11.9, $J_{11e,9a}$=3.9, Н-11е), 2.22-1.78 (м: 2Н, [1.89]–Н-17; 1.97 (ддд, 1Н, ^2J=14.0, $J_{4e,5a}$=4.6, $J_{4e,2e}$=2.2, Н-4*e*)), 2.06-1.85 (м: 7Н, [2.01]–Н-16; [2.01]–Н-7′; [1.90]–Н-9; [2.08]–Н-6; 2.00 (ддд, 1Н, ^2J=13.9, $J_{1e,2a}$=4.9, $J_{1e,2e}$=3.3, Н-1*e*); [2.00]–Н-8; 2.00 (ддд, 1Н, ^2J=12.9, $J_{22,23}$=8.8, $J_{22,23'}$=7.8, $J_{22,20}$=3.00, Н-22)), 1.96 (м, 1Н, Н-16), 2.00 (дм, 1Н, ^2J=12.0, Н- 7*e*), 1.38-1.08 (м: 7Н, 1.29 (дд, 1Н, $J_{1a,2a}$=13.9, ^2J=15.0, $J_{1a,2e}$=3.9, Н-1*a*); [1.40]–Н-14; [1.20]–Н-24′; [1.34]–Н-16′; [1.22]–Н-17′; [1.18]–Н-6; [1.22]–Н-17), 1.09 (м, 1Н, Н-7*a*), 1.07 (с, 3Н, СН$_3$-18), 1.10 (с, 3Н, СН$_3$-16), 0.72 (д, 3Н, $J_{22,21}$=6.0, СН$_3$-22).

Эфирҳои метилии кислотаҳои дигари холан низ ба ҳамин монанд синтез карда шуданд (6, 7, 8, 9, 10), ва ба таври муфассал баъзе аз таҳлилҳои РМП эфирҳои мураккаби кислотаҳо дар давоми матн оварда мешавад.

Эфири метилии 3α-гидрокси-кислотаи холан



^{1}Н РМП (СДСl$_3$): δ = 3.80 (дд, 1Н, *J* J_2~2, Н-13), 4.00 (с, 3Н, СН$_3$-25), 3.96 (ддд, 1Н, *J*=10.9, *J*=5.0, Н-3*a*(β)), 1.99 (ддд, 1Н, ^2J=16.0, *J*=10.0, *J*=4.9, Н-23), 2.23 (ддд, 1Н, ^2J=16.0, *J*=8.89, *J*=7.0, Н-23′), 1.99 (ш.с, 2Н, ОН-3, ОН-12), 2.00-1.55 (м: 13Н, [1.68]–Н-17, [2.00]–Н-6, [1.96]– Н-8, [1.66]–Н-22, 2.00 (ддд, 1Н, *J*=12.0, *J*=11.1, Н-4*a*(α)), 1.55 (ддд, 1Н, *J=16,5*, *J*=4.0, Н-1*e*(α)), 1.45 (ддд, 1Н, *J*=9.3, Н-17), 1.01 (дм, 1Н, ^2J=13.1, Н-

2*e*(β)), [1.43]–H-15, [1.66]–H-14, [1.76]–H-4, [1.54]–H-11, [1.52]–H-11), 1.32–1.23 (м: 8H, 1.42 (дддд, 1H, ^2J= 13.0, J=4.0, H-2*a*(α)), [1.35]–H-6, [1.40]–H-8, [1.23]–H-5, [1.22]–H-20, [1.33]–H-22, [1.26]–H-16, [1.25]–H-6), 1.18 (дддд, 1H, J=14.08, ^2J=14.0, J=13.0, J=4.0, H-7*a*(α)), [1.30]–H-16, 0.82 (ддд, 1H, ^2J=16.5, J=13.0, J =3.3, H-1*a*(β)), 0.80 (д, 3H, J =5.0, CH_3-21), 0.90 (с, 3H, CH_3-20), 0.58 (с, 3H, CH_3-19).

II.10. Синтези эфири метили 3α, 7α-дигидрокси-5β-холан

1 г (0,025 мол) кислотаи 3α, 7α, 12α-тригидроксихоланро ба колаби куррашакл илова карда, дар 45 мл метаноли мутлақ ва 0,1 мл ҳал мекунем. Кислотаи сулфати консентратшуда илова менамоем. Махлул дар давоми 2,5-3 соат ҷӯшонида мешавад. Пас аз хунуккунӣ, се маротиба бо 70 мл эфир мешӯем. Экстракти эфирро бо об мешӯем то pH = 7 баробар шавад. Сипас филтр мекунем ва буғронӣ менамоем, то ки маҳлули дохилаш буғрони карда шавад.

Баромад: 0.93г (90%). Ҳарорати гудозиш 42-43^{0}C.

Ёфта шудааст,%: C -73.86; H -10.40.

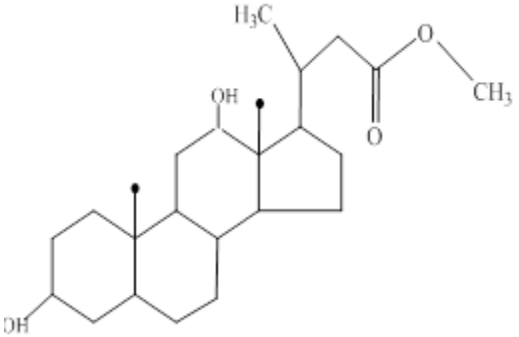
Барои $C_{25}H_{42}O_4$

Ҳисоб карда шудааст,%: C-71.10; H-9.94.

^{1}H РМП ($CDCl_3$): δ = 6.08 (д, 1H, J=2.5, H-12), 4.03 (с, 3H, CH_3-24), 3.40 (дддд, 1H, J=12.0, J=3.0, H-3), 2.90-2.55 (м: 2H, 1.99 (ддд, 1H, ^2J=16.0, J =10.0, J =4.93, H-23), 2.08 (дддд, 1H, J=13.0, J=9.9, J=6.0, J=2.4, H-8)), 2.36 (ддд, 1H, ^2J=16.0, J'=8.92, J=7.0, H-24′), 1.98-1.68 (м: 2H, 1.94 (ддд, 1H, ^2J=J=13.9, J=4.42, H-6*a*(β)), 1.93 (дм, 1H, ^2J=13.9, H-1*e*(β)), 1.88 (м, H-17), 2.06-1.34 (м: 6H, 1.45 (ддд, 1H, $J_{18,20}$=$J_{17,16a}$=$J_{17,16в}$=10.07, H-17), [1.78]–H-23, [2.00]–H-2, [1.65]–H-15, [1.71]–H-7, 1.57 (ддд, 1H, $J_{14,16a}$=12.6, $J_{14,8}$=10.07, $J_{14,15e}$=9.9, H-14)), 1.66 (дм 1H, $J_{5,5в}$=13,0), 1.78 (дм, 1H, J=11.9, H-4*e*, 2.08-1.02 (м: 8H, [1.39]–H-2, [1.51]–H-17, [1.39]–H-20, [1.44]–H-6, [1.32]–H-6, [1.23]–H-23, [1.46]–H-1, [1.32]–H-4, [1.30]–H- 8), 1.09 (с, 3H, CH_3-18), 1.98 (д, 3H, $J_{22,21}$=6.8, CH_3-20), 0.90 (с, 3H, CH_3-17).

^{13}C РМП ($CDCl_3$): δ= 408.09 (с, С-12), 147.62 (с, С-22), 154.39 (с, С-8), 133.59 (д, С-10), 70.32 (д, С-3), 52.32 (д, С-12), 51.19 (с, С-11), 52.33 (к, С-24), 37.02 (д, С-18), 40.80 (д, С-5), 33.32 (с, С-9), 32.92 (т, С-4), 33.35 (д, С-8), 33.13 (д, С-21), 36.23 (т, С-1), 33.63 (т, С-2), 33.46 (т, С-22), 32.52 (т, С-23), 23.63 (к, С-19), 23.23 (т, С-13), 26.43 (т, С-7), 23.23 (т, С-6), 25.05 (т, С-15), 19.00 (к, С-21), 11.12 (к, С- 19).

Эфири метилии 3α,12α-дигидрокси кислотаи холан



^{1}H РМП (СДCl$_3$): δ = 5.67 (д, 1Н, *J*=2.4, Н-11), 3.44 (с, 3Н, CH$_3$-25), 3.55 (дд, 1Н, *J*=11.0, *J*=4.3, Н-3), 2.65-2.55 (м: 2Н, 2.44 (ддд, 1Н, *J*=14,9, *J* =8,9, *J* =4,9, Н-23), 2.54 (ддд, 1Н, *J*=13,0, *J*=10,0, *J*=6,0, *J*=1.3, Н-7)), 3.24 (ддд, 1Н, ^{2}J=16.0, *J*=8.9, *J*=7.0, Н-22′), 1.99-1.68 (м: 2Н, 1.98 (ддд, 1Н, ^{2}J=*J*=15.0, *J*=4.4, Н-5*a*(β)), 1.99 (дм, 1Н, ^{2}J=15.3, Н-1*e*(β)), 2.00 (м, Н-17), 1.99-1.74 (м: 6Н, 2.03 (ддд, 1Н, $J_{17,20}$=$J_{17,16a}$=$J_{17,16e}$=8.7, Н-16), [1.77]–Н-23, [1.08]–Н-2, [1.66]–Н-14, [1.65]–Н-7, 2.09 (ддд, 1Н, $J_{13,14в}$=*11.7*, $J_{15,8}$=*9.9*, $J_{15,16e}$=6.9, Н-15)), 1.44 (дм 1Н, $J_{5,4a}$=13.3), 1.55 (дм, 1Н, ^{2}J=14.3, Н-4*e*(β)), 1.55-1.21 (м: 8Н, [1.66]–Н-2, [1.65]–Н-17, [1.38]–Н-21, [1.66]–Н-6, [1.65]–Н-16, [1.36]–Н-21, [1.32]–Н-1, [1.32]–Н-4, [1.19]–Н- 7), 1.21 (с, 3Н, CH$_3$-18), 0.66 (д, 3Н, $J_{21,20}$=7,2, CH$_3$-20), 0.90 (с, 3Н, CH$_3$-19).

^{13}C РМП (СДCl$_3$): δ= 406.04 (с, С-13), 177.61 (с, С-25), 153.19 (с, С-9), 133.39 (д, С-11), 73.37 (д, С-2), 50.30 (д, С-13), 53.33 (с, С-13), 50.03 (к, С-20), 40.02 (д, С-15), 51.57 (д, С-5), 40.02 (с, С-10), 40.04 (т, С-4), 40.70 (д, С-8), 30.10 (д, С-20), 30.20 (т, С-1), 32.22 (т, С-2), 29.36 (т, С-23), 31.51 (т, С-21), 30.67 (к, С-

19), 30.25 (т, С-17), 27.76 (т, С-7), 25.25 (т, С-6), 25.58 (т, С-16), 19.00 (к, С-21), 10.63 (к, С- 17).

II.10.1. Синтези эфири метили 3α, 7α, 12α-тригидрокси 5-β-кислотаи холан

Ба колбае курашакле ки ғунҷоишаш 50 мл аст, 0,3 г (0.0007 мол) аз 3α, 7α, 12α-трикетохолан ва 15 мл метаноли мутлақ ва 1 қатра кислотаи сулфати консентратсионида илова карда мешавад. Омехтаро дар давоми 2,5-3 соат ҷӯшонида, пас аз хунуккунӣ, омехта се маротиба бо ҳар як эфир 30 мл экстраксия карда мешавад. Экстракти эфирро якҷоя карда, бо об то pH = 7 шуста ва аз болои Na_2SO_4 хушк карда мешавад. Пас аз филтратсия ҳалкунанда бухор мешавад.

Баромад: 0,24 г (96%). Ҳ. гуд. 241-242^{0}С.

Ёфт, бо%: С - 72.19; Н - 8.55.

Барои $C_{25}H_{36}O_5$

Ҳисоб карда шудааст, бо%: С - 72.11; Н - 8.65.

^{1}Н РМП ($СДCl_3$): δ = 3.62 (с, 3Н, CH_3-25), 1.98 (дд, 1Н, $J=J_{12a,10a}$=11.6, Н-12*а*), 2.35 (дд, 1Н, ^2J=16.8, $J_{4a,5a}$=16.4, Н-4*в*), 2.11 (дд, 1Н, ^2J=16.0, $J_{23,22}$=9.6, $J_{23,22'}$=4.9, Н-22), 2.21 (ддд, 1Н, $^2J=J_{3a,2a}$=15.8, $J_{3a,2e}$=6.2, Н- 2*а*), 3.02 (дд, 1Н, ^2J=16.0, $J_{22',21'}$=8.9, $J_{23,22}$=7.8, Н-22′), 2.23 (ддд, 1Н, ^2J=13.9, $J_{2e,1a}$=3.9, $J_{2e,1e}$=4.0, $J_{2e,4e}$=2.2, Н-2*е*), 1.99 (дд, 1Н, ^2J=14.5, $J_{11e,9a}$=3.9, Н-12е), 2.20-1.86 (м: 2Н, [2.21]–Н-16; 1.81 (ддд, 1Н, ^2J=16.0, $J_{3e,4a}$=3.5, $J_{4e,2e}$=2.9, Н-3*е*)), 1.66-1.55 (м: 7Н, [1.80]–Н-18; [1.90]–Н-5′; [1.70]–Н-8; [1.66]–Н-6; 1.87 (ддд, 1Н, ^2J=16.6, $J_{1e,2a}$=4.9, $J_{2e,3e}$=3.0, Н-1*е*); [1.55]–Н-7; 1.65 (ддд, 1Н, ^2J=14.5, $J_{23,24}$=8.8, $J_{21,22'}$=6.0, $J_{22,20}$=2.6, Н-21)), 1.62 (м, 1Н, Н-16), 1.66 (дм, 1Н, ^2J=14.5, Н- 6*е*), 1.65-1.28 (м: 7Н, 1.55 (дд, 1Н, $J_{2a,3a}$=13.9, ^2J=15.0, $J_{1a,2e}$=3.9, Н-1*а*); [1.66]–Н-16; [1.65]–Н-12′; [1.32]–Н-15′; [1.29]–Н-16′; [1.31]–Н-6; [1.28]–Н-21), 1.09 (м, 1Н, Н-6*а*), 1.67 (с, 3Н, CH_3-18), 1.13 (с, 3Н, CH_3-17), 0.72 (д, 3Н, $J_{21,20}$=5.3, CH_3-20).

II.10.2 Синтези эфири метили 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан

Дар колбаи курашакл 50 мл 0,1 г (0,0025 мол) 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан, 35 мл метаноли мутлақ ва 0,1 мл кислотаи сулфати консентратсия илова мекунем. Омехтаро дар давоми 2,5-3 соат ҷӯшонида, пас аз хунуккунӣ, ҳар бор се маротиба бо 50 мл эфир экстраксия карда мешавад. Экстрактҳои эфирро якҷоя карда, бо об то pH = 7 шуста ва аз болояш сулфати натрий хушк илова мекунем. Пас аз филтратсия, буғронии карда мешавад.

Баромад: 0,9 г (87%). Ҳарорати гудозиш 149-150^{0}С.

Ёфт,%: С-73.76; Н-10.29.

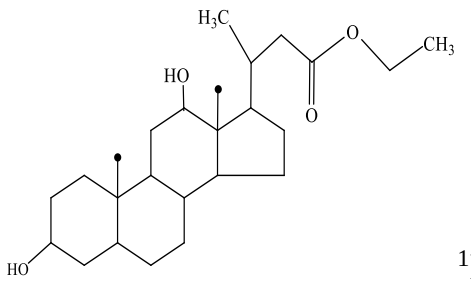
Барои $C_{25}H_{42}O_4$ Ҳисоб карда шудааст,%: С-73.89; Н-10.34.

^{1}Н РМП (СДCl$_3$): δ = 4.27 (д, 1Н, $J_{12,0}$=1.9, Н-12), 3.55 (с, 2Н, CH$_3$-24), 3.00 (ддд, 1Н, $J_{3в,2a}$=$J_{3в,4a}$=12.0, $J_{3a,2e}$=$J_{4a,5e}$=3.9, Н-3), 3.00-2.40 (м: 2Н, 2.10 (ддд, 1Н, J=16.0, $J_{22,21}$=7.9, $J_{23,22'}$=4.5, Н-24), 1.99 (ддд, 1Н, $J_{7,6a}$=11.9, $J_{7,12}$=9.5, $J_{7,6e}$=6.0, $J_{8,10}$=2.4, Н-8)), 2.54 (ддд, 1Н, J=16.0, $J_{22',21'}$=8.9, $J_{24',21}$=6.4, Н-24), 1.98-1.08 (м: 2Н, 1.94 (ддд, 1Н, ^2J=$J_{7a,5a}$=15.0, $J_{6в,7e}$=$J_{6a,6}$=5.4, Н-4*a*(β)), 1.93 (дм, 1Н, ^2J=15.1, Н-1*e*(β)), 2.02 (м, Н-17), 2.06-1.54 (м: 6Н, 1.99 (дд, 1Н, $J_{18,21}$=$J_{16,17a}$=$J_{18,19e}$=8.7, Н-15), [2.02]–Н-21, [1.88]–Н-2, [2.05]–Н-16, [1.60]–Н-6, 1.09 (ддд, 1Н, $J_{15,16a}$=12.0, $J_{15,8}$=8.99, $J_{15,16e}$=8.3, Н-15)), 1.09 (дм 1Н, $J_{5,4a}$=11.0), 2.02 (дм, 1Н, J=13.3, Н-4*e*(β)), 1.5-1.05 (м: 9Н, [2.02]–Н-1, [2.00]–Н-17, [1.31]–Н-21, [1.21]–Н-7, [1.08]–Н-16, [1.00]–Н-23, [0.99]–Н-1, [1.33]–Н-4, [1.08]–Н- 8), 1.08 (с, 3Н, CH$_3$-18), 1.08 (д, 3Н, $J_{22,21}$=5.6, CH$_3$-22), 0.66 (с, 3Н, CH$_3$-17).

^{13}С РМП (СДCl$_3$): δ= 205.04 (с, С-12), 174.61 (с, С-24), 164.29 (с, С-9), 123.49 (д, С-11), 71.37 (д, С-3), 53.34 (д, С-14), 52.89 (с, С-13), 51.33 (к, С-25), 47.12 (д, С-17), 41.87 (д, С-5), 39.82 (с, С-10), 37.94 (т, С-4), 37.75 (д, С-8), 35.16 (д, С-20), 35.26 (т, С-1), 31.64 (т, С-2), 31.36 (т, С-23), 30.50 (т, С-22), 29.67 (к, С-19), 27.25 (т, С-16), 26.46 (т, С-7), 26.22 (т, С-6), 24.08 (т, С-15), 19.34 (к, С-21), 10.62 (к, С- 18).

Эфирҳои пропил, изопропил, бутил, изобутили 3α, 7 β-дигидрокси-5β–, 3α-гидрокси-, 3α-гидрокси-12-кетохолан ба ҳамин монанд ба даст оварда шудааст.

Эфири этили 3α, 12α-дигидрокси кислотаи холаан.



^{1}H РМП ($CDCl_3$): δ = 4.00 (с, 3H, CH_3-26), 1.97 (дд, 1H, ^2J=$J_{12a,10a}$=13.6, H-11*a*), 3.34 (дд, 1H, ^2J=13.0, $J_{3a,4a}$=13.5, H-4*a*), 1.96 (ддд, 1H, ^2J=16.00, $J_{21,24}$=8.8, $J_{24,22'}$=6.0, H-24), 2.60 (ддд, 1H, ^2J=$J_{3a,2a}$=15.4, $J_{2a,1e}$=6.3, H- 2*a*), 3.22 (ддд, 1H, ^2J=17.00, $J_{21',22'}$=8.4, $J_{22,22}$=5.0, H-22′), 2.00 (ддд, 1H, ^2J=13.0, $J_{2e,1a}$=3.9, $J_{2e,1e}$=2.9, $J_{2e,4e}$=3.0, H-3*e*), 1.96 (дд, 1H, ^2J=11.9, $J_{12e,10a}$=3.9, H-12e), 2.40-1.66 (м: 2H, [1.91]–H-18; 2.09 (ддд, 1H, ^2J=14.1, $J_{4e,5a}$=4.6, $J_{5e,3e}$=1.9, H-3*e*)), 2.01-1.66 (м: 6H, [1.66]–H-17; [1.65]–H-7′; [2.00]–H-9; [2.00]–H-4; 2.00 (ддд, 1H, ^2J=15.3, $J_{2e,3a}$=4.0, $J_{1e,2e}$=5.0, H-1*e*); [2.00]–H-6; 2.66 (ддд, 1H, ^2J=14.0, $J_{21,22}$=8.0, $J_{21,22'}$=5.6, $J_{22,20}$=3.0, H-23)), 1.62 (м, 1H, H-14), 2.07 (дм, 1H, *J*=14.2, H- 7*e*), 2.50-2.08 (м: 7H, 2.00 (дд, 1H, $J_{2a,1a}$=15.0, ^2J=15.5, $J_{2a,3e}$=3.1, H-2*a*); [2.59]–H-16; [1.55]–H-52′; [2.32]–H-55′; [1.52]–H-17; [1.05]–H-7; [1.30]–H-21), 1.22 (м, 1H, H-6*a*), 1.52 (с, 3H, CH_3-18), 2.12 (с, 3H, CH_3-19), 0.92 (д, 3H, $J_{22,21}$=5.6, CH_3-25).

II.10.3. Синтези эфири пропилии 3α, 7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Дар колбаи куррашакл ки ғунҷоишаш 50 мл 0,1 г (0,0025 мол) 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан, 35 мл метаноли мутлақ ва 0,1 мл кислотаи сулфати консентратсия илова мекунем. Омехтаро дар давоми 2,5-3 соат меҷӯшонем. Пас аз хунуккунӣ, се маротиба бо 50 мл эфир мешуем. Экстрактҳои эфирро якҷоя карда, бо об то pH = 7 шустанд ва аз болои сулфати натрий хушк мекунем. Пас аз филтратсия, буғрони карда мешавад.

Баромад: 0,9 г (87%). Ҳарорати гудозиш. 149-150^{0}С.

Ёфт,%: С-73.76; Н-10.29.

Барои $C_{25}H_{42}O_4$ ҳисоб карда шудааст,%: С-73.89; Н-10.34.

^{1}Н РМП (СДCl$_3$): δ = 3.62 (с, 3Н, СН$_3$-24), 2.00 (дд, 1Н, ^2J=$J_{10a,8a}$=13.0, Н-12*a*), 3.04 (дд, 1Н, ^2J=16.9, $J_{3a,4a}$=12.0, Н-5*a*), 4.45 (дд, 1Н, ^2J=16.9, $J_{22,21}$=1.00, $J_{22,21'}$=4.4, Н-24), 3.54 (дд, 1Н, ^2J=$J_{3a,2a}$=16.5, $J_{3a,2e}$=6.4, Н- 2*a*), 1.99 (дд, 1Н, ^2J=18.8, $J_{22',21'}$=8.5, $J_{22,22}$=5.8, Н-22), 2.21 (дд, 1Н, ^2J=15.7, $J_{2a,1a}$=3.3, $J_{2e,1a}$=4.0, $J_{2e,4e}$=1.99, Н-2*e*), 1.66 (дд, 1Н, ^2J=13.5, $J_{12e,10a}$=6.5, Н-12е), 2.05-1.66 (м: 2Н, [2.33]–Н-18; 1.89 (ддд, 1Н, ^2J=16.0, $J_{4e,5a}$=6.5, $J_{3e,1e}$=4.3, Н-3*e*)), 2.00-1.55 (м: 7Н, [1.60]–Н-18; [1.58]–Н-5; [1.65]–Н-8; [1.77]–Н-6; 2.06 (дд, 1Н, J=13.2, $J_{1e,3a}$=6.3, $J_{2e,3e}$=4.2, Н-2*e*); [1.99]–Н-6; 1.60 (ддд, 1Н, ^2J=12.6, $J_{21,22}$=10.8, $J_{22,23'}$=7.7, $J_{21,22}$=3.0, Н-19)), 1.85 (м, 1Н, Н-16), 2.00 (дм, 1Н, ^2J=14.3, Н- 6*e*), 2.05-2.00 (м: 6Н, 2.00 (ддд, 1Н, $J_{1a,2a}$=7.07, ^2J=13.3, $J_{1a,2e}$=5.2, Н-1*a*); [1.40]–Н-15; [1.22]–Н-21′; [1.29]–Н-14′; [1.54]–Н-17′; [1.35]–Н-7; [1.17]–Н-19), 1.07 (м, 1Н, Н-8*a*), 2.02 (с, 4Н, СН$_3$-20), 1.22 (с, 3Н, СН$_3$-19), 0.72 (д, 3Н, $J_{22,\ 21}$=7.2, СН$_3$-20).

Эфир, пропил, изопропил, бутил, изобутили эфирҳои 3α, 7 β-дигидрокси-5β-кислотаи холан ба ҳамин монанд ба даст оварда шудааст

II.10.4. Синтези эфири метили 3α, 7β-диатсили -5β-кислотаи холан

Дар колбаи конусашакл, ки ғунҷоишаш 250 мл аст, 2 г (0,0049 мол) метили эфири кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холанат дар 53 мл бензоли хушк ва 0,22 мл пиридин ҳал карда мешавад. Пас аз он, 22 мл (0,021 мол) ангидри уксус оҳиста-оҳиста илова карда мешавад. Омехтаи реаксияро дар ҳарорати 30°С ба муддати 24 соат нигоҳ медорем. Сипас, омехтаи реаксияро бо оби хунук равон карда ва қабати бензолиро ҷудо карда, бо об шуста ва дар болои сулфати натрийи хушк илова мекунем. Пас аз хориҷ кардани ҳалкунанда эфирии метили 3α, 7β-диасетохолати кислота аз омехта бо 1 метанол дар таносуби 3:1 ду маротиба дубора кристалл карда мешавад. Баромад: 2,2 г (88%). Ҳарорати гудозиш. 71-72^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С-70.84; Н-9.22

Барои $C_{29}H_{46}O_6$

Ҳисоб карда шудааст,%: С - 71.03; Н-9.38.

^{1}Н РМП (СДСl $_3$): δ = 4.00(ддд, 1Н, $J_{4a,3a}$=$J_{3a,4a}$=10.2, $J_{4a,3e}$=$J_{3a,5e}$=5.7, Н-2), 4.48 (с, 2Н, CH_3-25), 2.00 (дд, 1Н, J_{12a}=13.1, ^2J=14.5, Н-12*a*(β)), 1.91 (дд, 1Н, ^2J=18.7, $J_{22,21}$=8.87, $J_{22,221}$=6.3, Н-25), 2.17 (дд, 1Н, ^2J=16.0, $J_{23',22'}$=10.2, $J_{23',22}$=7.9, Н-21), 1.88 (дд, 1Н, ^2J=13.0, $J_{11e,9}$=3.4, Н-12*e*(α)), 1.85 (дд, 1Н, $J_{16,21}$=$J_{16,17a}$=$J_{17,16e}$=8.8, Н-16), 1.63 (с, 3Н, CH_3-29), 1.88-1.78 (м: 5Н, [1.55]–Н-16, 1.66 (дд, 1Н, ^2J=$J_{6a,7a}$=16.0, $J_{7a,8e}$=$J_{6a,5}$=6.0, Н-6*a*(β)), 1.99 (дд, 1Н, $J_{9,10a}$=13.0, $J_{9,9}$=10.5, $J_{9,10e}$=4.6, Н-9), [1.64]– Н-26, [1.83]–Н-8), 1.78-1.67 (м: 4Н, [1.65]–Н-16, [1.64]–Н-5, [1.65]–Н-2, [1.56]–Н-2), 1.33-1.22 (м: 3Н, [1.32]–Н-3, [1.66]–Н-5, [1.65]–Н-6), 1.85-1.65 (м: 7Н, [1.66]–Н-2, [1.32]–Н-12, [1.20]–Н-14, [1.23]–Н-16, [1.15]–Н-26, [1.13]–Н-6, [1.23]–Н-21), 1.66-0.66 (м: 2Н, [1.63]–Н-8, [1.01]–Н-1), 0.65 (с, 3Н, CH_3-20), 0.98(с, 3Н, CH_3-16), 0.66 (д, 2Н, $J_{21,23}$ =4.6, CH_3-21).

^{13}С РМП(СДСl $_3$): δ = 224.30 (с, С-12), 154.32 (с, С-22), 12.22 (с, С-23), 74.55 (д, С-4), 66.39 (д, С-16), 56.26 (с, С-12), 54.16 (к, С-26), 47.20 (д, С-18), 46.70 (д, С-9), 55.13 (д, С-5), 39.33 (т, С-11), 36.42 (д, С-9), 30.50 (д, С-21), 35.12 (с, С-11), 34.66 (т, С-1), 29.18 (т, С-4), 33.06 (т, С-26), 31.26 (т, С-21), 27.66 (т, С-18), 23.60 (т, С-7), 26.20 (т, С-2), 26.66 (т, С-6), 26.06 (т, С-19), 21.51 (к, С-18), 22.16 (к, С-26), 18.63 (к, С-22), 11.33 (к, С-19).

Дар колбаи конусашакл ки ғунҷоишаш 250 мл аст, 2 г (0,0049 мол) метили эфири кислотаи 3α,7α -дигидрокси-5β-холанат дар 53 мл бензоли хушк ва 0,22 мл пиридин ҳал карда мешавад. Пас аз он, 22 мл (0,021 мол) ангидри уксус оҳиста-оҳиста илова карда мешавад. Омехтаи реаксияро дар ҳарорати 30°С ба муддати 24 соат нигоҳ медорем. Сипас, омехтаи реаксияро бо оби хунук равон карда ва қабати бензолиро ҷудо карда, бо об шуста ва дар болои сулфати натрийи хушк илова мекунем. Пас аз хорич кардани ҳалкунанда эфирии

метили 3α,7α-диасетохолати кислота аз омехта бо 1 метанол дар таносуби 3:1 ду маротиба дубора кристалл карда мешавад.

Баромад: 2,3 г (88%). Ҳарорати гудозиш. 73-74^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С-70.84; Н-9.40

Барои $C_{29}H_{46}O_6$

Ҳисоб карда шудааст,%: С - 71.03; Н-9.38.

Дигар ҳосилаҳои атсилии эфирҳои кислотаи 3α, 7α-дигидрокси-5β-холан низ ба ҳамин монанд ба даст оварда шуданд (24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33).

^{1}Н РМП ($СДCl_3$): = 4.68 (ддд, 1Н, $J_{4a,3a}=J_{3a,4a}$=10.9, $J_{3a,2e}=J_{3a,4e}$=5.0, Н-4*a*(β)), 4.06 (ш.т., 1Н, J_1~J_2~3, Н-13), 4.04 (с, 3Н, CH_3-26), 3.33 (дд, 1Н, ^2J=16.9, $J_{22,21}$=10.08, $J_{23,22'}$=4.9, Н-22), 1.88 (ддд, 1Н, ^2J=14.8, $J_{23',22'}$=8.9, $J_{23',22}$=7.6, Н-24′), 1.89 (с, 3Н, CH_3-26), 1.81-1.60 (м: 6Н, [1.55]–Н-18, [1.66]– Н-3, [1.54]–Н-4, [1.65]–Н-9, [1.65]–Н-21, 1.69 (дд, 1Н, ^2J=16.6, $J_{1e,2a}=J_{1e,2e}$=4.5, Н-2*e*(α))), 1.66-1.09 (м: 16Н, [1.88]–Н-32, [1.66]–Н-2, [1.32]–Н-15, [1.66]–Н-13, [1.32]–Н-13, [1.65]–Н-3, [1.55]– Н-13, [1.33]–Н-12, [1.65]–Н-12, [1.33]–Н-6, [1.63]–Н-2, [1.61]–Н-7, [1.30]–Н-6, [1.23]–Н-21, [1.24]–Н-12, [1.26]–Н-17, [1.23]–Н-7), 1.08-0.36 (м: 2Н, [1.08]– Н-6, [1.32]–Н-09, 1.08 (дд, 1Н, $^2J=J_{1a,2a}$=13.6, $J_{1a,2e}$=3.9, Н-1*a*(β)), 0.75 (д, 3Н, $J_{22,21}$=4.4, CH_3-22), 0.99 (с, 3Н, CH_3-21), 0.55 (с, 3Н, CH_3-20).

II.10.5. Синтези эфири изопропилии 3α, 12α-дигидрокси 5β- кислотаи холан

Дар колбае, ки ғунҷоишаш 200 мл аст, 2,5 г (0,005 мол) 3α, 12α-дигидрокси-5β-кислотаи холан ва 90 мл спирти изопропилии мутлақ ва 0,4 мл кислотаи сулфати консентронида илова мекунем. Омехтаро ба муддати 3соат меҷушонем. Сипсас дар зери об хунук карда бо 60 мл эфир экстраксия мекунем. Экстрактҳои эфирро то pH = 7 шуста ва аз болои он сулфати натрий хушк илова карда мешавад. Пас аз филтратсия, онро бо ҳалкунанда бухор мекунем.

Баромад: 2,4г (89%). М.п. 69-70^{0}С

Ёфт% С-74.57; Н-10.59.

Барои $C_{27}H_{46}O_4$

Ҳисоб карда шудааст %: С = 74.60; Н-10.66

Эфирҳои изопропилии дигар гомологҳои кислотаҳои холан низ ба ҳамин монанд синтез карда шуданд. (эфирҳои изопропилӣ 3α-дигидрокси- (25); - (); 3α-атсетокси-7α-гидрокси-5β-кислотаи холан- (26)

^{1}Н РМП (300 MHz, ДМSO-д6) δ 0.66 (т 3Н, Н-18), 0.88 (т,3Н, Н-19), 0,93 (дд, 3Н, Н-21), 0,97 (т, 3Н, Н-27), 1.16, (дддд, 1Н Н-5), 1.32 (дддд, 1Н Н-9), 1,43-1,49 (m,1Н, Н-14), 1.46-1.60 (m2Н, Н-15), 1.48-1.59 (m, 2Н, Н-4), 1.50-1.62 (m, 2Н,Н-11), 1.55-1.64 (m,2Н, Н-1), 1.55-1.62(m,1Н, Н-20), 1.56-1.67 (m,2Н, Н-6), 1.57-1.67 (m,2Н, Н-2), 1.61-1.72 (m, 1Н, Н-26), 1.63-1.79(m,2Н, Н-12), 1.63-1.78 (m,2Н, Н-22), 1.66 (дт,1Н, Н-12), 1.73(дддд, 1Н Н-17), 1.76 (дт, 2Н,Н-12), 1.77-1.88 (m, 1Н, Н-26), 2.25-2.35 (m,2Н, Н-23), 2.28 (q, 1Н, Н-8) 3.58-3.65(m, 1Н, Н-3), 3.68 (д,1Н, ОН-3), 3.82 (ддд,1Н, Н-7), 3.97 (дт, 1Н,Н-25), 4.11 (дт,1Н, Н-25), 4.47(д, 1Н, ОН-7).

II.10.6. Синтези намаки натрий 3α, 7β-дигидрокси-5β- кислотаи холан

Дар колбаи конусӣ, ки бо як омехтакунаки магнтиии муҷаҳҳаз аст, 3 г (0,0075 мол) 3α, 7β-дигидрокси-5β- кислотаи холанат дар 20 мл диоксан ҳалшуда ҷойгир мекунем. Ҳангоми омезиши ҳарорати хонагӣ, қатраҳо ба 0,3 г (0,0075 мол) гидроксиди натрий дар 0,5 мл оби дистилирований илова карда мешаванд. Сипас, таркиби колба дар давоми 2 соат то ба итмом расидани реаксия омехта карда мешавад. Кристаллҳои бадастомадаи намаки натриги 3α, 7β- дигирокси-5β-холан филтр карда шуда, бо 20 мл эфири хунук шуста ва аз спирти этилӣ дубора кристалл карда мешаванд.

Баромад: 2.96 г (93%). Ҳарорати гудозиш. 222-224^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С-70.02; Н-9.10.

Барои $C_{24}H_{38}O_4Na$

Ҳисоб карда шудааст,%: С-69.70; Н-9.22.

Намакҳои дигари кислотаи холан низ ба ҳамин монанд синтез карда шуданд (37-40). Дар шароити тавсифшуда, намакҳои натрий 3α, 7α, 12α-тригидрокси- (39), 3α, 7α-дигидрокси- (37), 3α, 12α-дигидрокси- (38) 3α, 7α, -дигидрокси-12-кето-5β -кислотаи холанат (40).

II.10.7. Синтези эфири пропан-1,2-диоли 3α, 7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Ба колбаи сеқироа, ки ба он ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст 3 г (0,0072 мол) намаки натрий аз 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан, 1,6 г (0,014 мол) α-монохлоргидрин глицерин, омехта дар 30 мл метанол ҳал карда мешавад. Давомнокии реаксия 6-7 соат идома меёбад. Пас аз ба итмом расидани реаксия, маҳлули дохили колба филтр карда мешавад ва метаноли зиёдатӣ дар як бухоркунаки даврзананда мешавад. Сипас, таҳшинии ҳосилшударо бо об шуста, дар ҳаво хушк мекунем ва такроран аз спирти этилӣ дубора кристалл мекунад. Эфирҳои дигари пропан-1,2-диол кислотаҳои холан ба ҳамин монанд синтез карда шуданд. Баромад: 3,1 г (90%). ҳ.г. 210-211 ^{0}С.

Барои $C_{27}H_{47}0_6$

Ёфт,%: %: С-69,27; Н-9,96

Ҳисоб карда шудааст, $C_{27}H_{47}\ 0_6$, %: С-69,39; Н-10,05.

II.11. Синтез 1-бета-д-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид бо 3α, 7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Ба колбаи сеқироа, ки ба он ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст 0,92 г (0,0084 мол) намаки натригии 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан, ва 10 мл диоксан илова карда. Ҳангоми омехта ва гарм кардан то 97-98°С, 0,55 г (0,0028 мол) 1-бета-д-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид оҳиста илова карда шуд. Сипас, онро ба зарфи яхдор мегузорем то ки такшонҳои кристали афтад. Маҳлули ҳосилшударо филтр карда, бо об шустанд, дар ҳаво хушк карданд ва аз спирти этилӣ дубора кристалл мекунем.

Ҳосилнокӣ: 1,66 г (89%). Т. ҳ. г. 189-190^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С-60,30; Н-8,26.

Барои $C_{44}H_{66}N_8O_9$ Ҳисоб карда шудааст,%: С – 60,36; Н – 8,29.

^{1}Н РМП (СДСl$_3$): δ = 8.00 (ддд, 1Н, J=13.8, J=6.0, J= 6.9, NH), 5.3 (д, 1Н, J=13.4, Н-24), 4.00 (с, 3Н, СН$_3$-26), 4.06 (м, 2Н, СН$_2$-26), 2.26 (дд, 2Н, J=7.6, Н-11), 2.22 (с, 7Н, N(СН$_3$)$_2$), 1.08 (с, 3Н, СН$_3$-19), 1.92 (с, 3Н, СН$_3$-17), 1.03 (д, 3Н, СН$_3$-22, $J_{22,21}$=6.8).

^{13}С РМП (СДСl$_3$): δ = 224.12 (с, С-13), 166.61 (с, С-3), 154.47 (с, С-22), 161.46 (д, С-26), 96.36 (с, С-2), 69.36 (т, С-68), 56.76 (д, С-16), 56.06 (с, С-13), 56.16 (к, С-26), 66.56 (т, С-26), 46.67 (д, С-16), 46.26 (к, N($\underline{C}$H$_3$)$_{\underline{2}}$), 46.86 (д, С-6), 36.96 (т, С-1), 36.96 (д, С-9), 36.46 (т, С-11), 36.76 (т, С-4), 36.46 (с, С-10), 36.66 (д, С-20), 36.76 (д, С-6), 36.96 (т, С-26), 36.16 (т, С-22), 26.16 (т, С-16), 25.54 (т, С-5), 24.84 (т, С-4), 24.94 (т, С-15), 26.36 (к, С-16), 16.26 (к, С-21), 13.35 (к, С-18).

II.11.1. Синтез 1-бета-д-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид бо 3α, 7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан

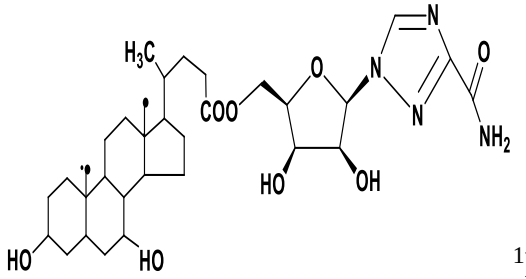
Ба колбаи сегуша, ки ба он ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст 0,92 г (0,0084 мол) намаки натригии 3α, 7α-дигидрокси-5β-холан, ва 10 мл диоксан илова карда. Ҳангоми омехта ва гарм кардан то 97-98°С, 0,55 г (0,0028 мол) 1-бета-д-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид оҳиста илова карда шуд. Омехта барои 5 соати дар ҳамоми оби омехта намуда нигоҳ медорем. Сипас, онро ба зарфи яхдор мегузорем то ки такшонҳои кристали афтад. Маҳлули ҳосилшударо филтр карда, бо об шустанд, дар ҳаво хушк карданд ва аз спирти этилӣ дубора кристалл мекунем.

Ҳосилнокӣ: 1,66 г (76%). Т. Ҳ. г. 181-182^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С-64.24; Н-6.97.

Барои $C_{44}H_{66}N_8O_9$ Ҳисоб карда шудааст,%: С - 64.10; Н - 7.11.

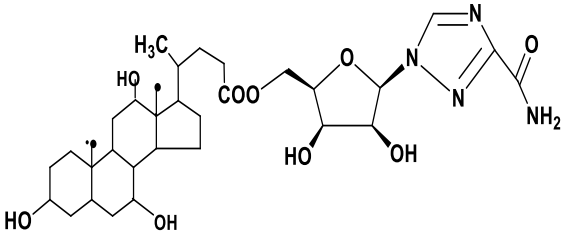
Дигар кислотаи холан бо 1-бета-д-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (43-48) низ ба ҳамин монанд синтез карда шуданд, ки хосиятҳои онҳо дар ҷадвали 8 оварда шудаанд.



^{1}H РМП (DMSO-d_6): δ = 4.31 (ш.с., OH-22), 3.66 (ш.с., OH-4), 3.65 (с, 3H, CH_3-36), 3.63 (м, 2H, CH_2-38), 3.22 (с, NH), 2.05 (дд, 2H, *J*=6.7, CH_2-26), 3.28 (дд, 1H, *J*=13.4, H-12*a*(β)), 2.40 (с, 2H, CH_2-27), 2.63 (м, 1H, H-24), 2.31 (м, 1H, H-24′), 1.81-1.63 (м: 9H, [1.68]–H-18, [1.68]–H-12*e*(α)), 1.69–1.63 (м: 3H, [1.69]–H-17, [1.89]–H-7), 1.73-1.62 (м: 3H, [1.90]–H-6, [1.87]–H-23, [1.78]–H-7), 1.65-1.49 (м: 3H, [1.55]–H-16, [1.88]–H-7, [1.98]–CH_2-27), 1.65-1.63 (м: 3H, [1.65]–H-4, [1.50]–H-2, [1.65]–H-7), 1.52-1.20 (м: 10H, [1.52]–H-15, [1.65]–H-2′, [1.44]–H-16, [1.37]–H-17′, [1.29]–H-2, [1.30]–H-18′, [1.32]–H-21, [1.60]–H-7′, [1.28]–H-2′, [1.63]–H-6′), 1.61 (с, 3H, CH_3-18), 1.33 (м, 1H, H-8′), 0.78 (с, 7H, CH_3-19), 0.89 (д, 3H, $J_{21,20}$=6.5, CH_3-22).

^{13}C РМП (DMSO-d_6): δ = 263.68 (с, C-12), 166.64 (с, C-22), 70.36 (с, C-4), 62.61 (т, C-23), 61.32 (т, C-28), 58.96 (д, C-16), 58.80 (с, C-13), 53.60 (т, C-26), 53.18 (к, C-25), 56.15 (д, C-16), 40.63 (д, C-8), 36.96 (т, C-12), 35.98 (д, C-6), 36.76 (т, C-4), 36.37 (с, C-11), 36.96 (д, C-21), 34.91 (д, C-9), 31.29 (т, C-2), 32.66 (т, C-26), 30.67 (т, C-26), 29.65 (т, C-3), 29.09 (т, C-17), 26.62 (т, C-6), 26.50 (т, C-6), 26.70 (т, C-14), 21.90 (к, C- 19), 16.56 (к, C-22), 11.33 (к, C-19).

1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7α, 12α-тригидрокси кислотаи холан

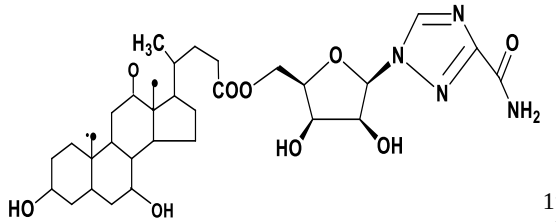


^{1}H РМП (DMSO-d_6): δ = 4.66 (ш.с., OH-23), 4.81 (ш.с., OH-3), 4.56 (с, 3H, CH_3-26), 3.63 (м, 3H, CH_2-23), 3.33 (с, NH), 2.00

(дд, 3H, J=5.6, CH_2-27), 3.46 (дд, 1H, J=13.2, H-11a(β)), 2.22 (с, 3H, CH_2-26), 2.36 (м, 1H, H-24), 3.23 (м, 1H, H-26′), 1.96-1.44 (м: 8H, [1.22]–H-16, [1.94]–H-12e(α)), 1.66–1.25 (м: 2H, [1.85]–H-17, [1.68]–H-3), 1.99-1.66 (м: 3H, [1.36]–H-6, [1.79]–H-21, [1.66]–H-6), 1.99-1.39 (м: 4H, [1.36]–H-65, [1.66]–H-8, [1.68]–CH_2-28), 1.66-1.43 (м: 3H, [1.40]–H-4, [1.39]–H-1, [1.36]–H-7), 1.33-1.30 (м: 13H, [1.24]–H-21′, [1.27]–H-2′, [1.62]–H-13, [1.30]–H-16′, [1.36]–H-4, [1.26]–H-17′, [1.23]–H-21, [1.21]–H-6′, [1.21]–H-2′, [1.15]–H-4′), 1.21 (с, 3H, CH_3-18), 1.03 (м, 1H, H-6′), 0.68 (с, 3H, CH_3-17), 0.70 (д, 3H, $J_{22,21}$=6.8, CH_3-22).

^{13}C РМП (DMSO-d_6): δ = 243.88 (с, C-13), 166.64 (с, C-23), 71.32 (с, C-4), 63.55 (т, C-24), 61.32 (т, C-26), 58.92 (д, C-15), 56.86 (с, C-15), 56.64 (т, C-26), 51.55 (к, C-26), 55.15 (д, C-18), 44.65 (д, C-8), 36.96 (т, C-12), 37.97 (д, C-6), 36.71 (т, C-4), 36.36 (с, C-11), 36.96 (д, C-21), 33.92 (д, C-8), 32.00 (т, C-2), 32.62 (т, C-22), 31.25 (т, C-21), 27.78 (т, C-2), 28.08 (т, C-16), 25.44 (т, C-7), 24.52 (т, C-6), 25.68 (т, C-14), 23.91 (к, C-12), 16.57 (к, C-22), 12.29 (к, C-19).

1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3*α*, 7*α*, 12*α*-трикето кислотаи холан



^{1}H РМП ($CDCl_3$): δ = 3.33 (дд, 2H, J=5.3, CH_2-30), 3.02 (с, 3H, CH_3-23), 4.03 (ш. с., OH), 3.06 (м, 2H, CH_2-28), 2.64 (д, 1H, J=15.0, H-27), 2.66 (d, 1H, J=15.0, H-27), 2.66 (дд, 1H, J=13.0, H-12a(β)), 2.66 (м, 1H, H-24), 2.33 (м, 1H, H-22′), 2.12-1.04 (м: 3H, [1.67]–H-17, [1.88]–H-12e(α)), 1.85-1.77 (м: 2H, [1.69]–H-17, [1.86]–H-6), 1.33-1.40 (м: 7H, [1.84]–H-22, [1.76]–H-8, [1.78]–H-6, [1.73]–CH_2-24, [1.60]–H-16, [1.55]–H-9), 1.33 (дд, 1H, J=14.6, H-5), 1.66-1.88 (м: 12H, [1.55]–H-8, [1.39]–H-1, [1.41]–H-1′, [1.54]–H-2, [1.22]–H-21′, [1.22]–H-15, [1.38]–H-17′, [1.28]–H-16′, [1.36]–H-3′, [1.23]–H-22, [1.32]–H-3′, [1.25]–H-5′), 1.21 (с, 3H, CH_3-65), 0.88 (м, 1H, H-8′), 0.65 (с, 3H, CH_3-17), 0.55 (д, 3H, $J_{22,21}$=6.3, CH_3-26).

^{13}C РМП ($CDCl_3$): δ = 266.09 (с, С-13), 164.56 (с, С-23), 71.53 (с, С-2), 61.80 (т, С-28), 61.73 (т, С-27), 55.67 (д, С-16), 53.41 (с, С-13), 50.30 (к, С-24), 46.48 (т, С-26), 46.61 (д, С-18), 43.33 (д, С-8), 32.23 (т, С-10), 33.31 (д, С-5), 34.91 (т, С-3), 36.63 (с, С-12), 35.43 (д, С-21), 32.33 (д, С-9), 32.16 (т, С-2), 32.17 (т, С-24), 33.52 (т, С-26), 32.33 (т, С-21), 32.10 (т, С-2), 26.30 (т, С-15), 25.38 (т, С-5), 26.80 (т, С-6), 25.16 (т, С-16), 21.80 (к, С-13), 18.34 (к, С-23), 11.54 (к, С-17).

II.11.2. Синтез N-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l- 3α, 7β-дигидрокси-5β-бо кислотаи холан

Ба колбаи сеқироа, ки ба он ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст 0,92 г (0,0084 мол) намаки натригии 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан, ва 10 мл диоксан илова карда. Ҳангоми омехта ва гарм кардан то 97-98°С, 0,55 г (0,0028 мол) N-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l- бо кислотаи холан оҳиста илова карда шуд. Омехта барои 5 соати дар ҳаммомчаи равғани омехта намуда нигоҳ медорем. Сипас, онро ба зарфи яхдор мегузорем то ки такшонҳои кристали афтад. Маҳлули ҳосилшударо филтр карда, бо об шустанд, дар ҳаво хушк карданд ва аз спирти этилӣ дубора кристалл карданд.

Баромад: 1,66 г (76%). Т. Ҳ. г. 181-182^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С-64.24; Н-6.97.

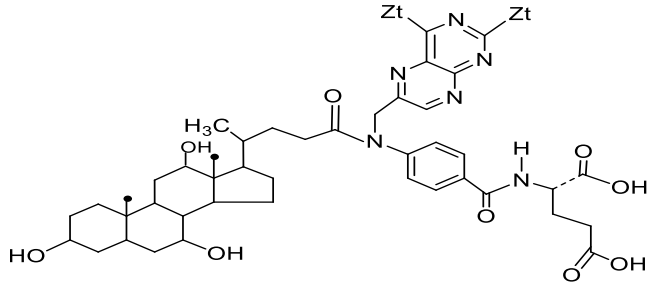
Барои $C_{39}H_{52}0_9S_2$ Ҳисоб карда шудааст,%: С - 64.10; Н - 7.11.

^{1}Н РМП (СДCl_3): δ = 9.05 (ддд, 1Н, *J*=13.4, *J*=6.4, *J*=6.4, NH), 6.55 (д, 1Н, *J*=13.4, Н-23), 3.55 (с, 3Н, CH_3-23), 3.33 (м, 2Н, CH_2-27), 2.66 (дд, 1Н, *J*=13.5, Н-12), 2.33 (с, 6Н, $N(CH_3)_2$), 1.09 (с, 3Н, CH_3-17), 0.88 (с, 3Н, CH_3-18), 0.66 (д, 3Н, $J_{22,21}$=6.5, CH_3-22).

^{13}С РМП (СДCl_3): δ =263.27 (с, С-12), 155.83 (с, С-3), 180.34 (с, С-23), 155.83 (д, С-26), 99.15 (с, С-2), 56.90 (д, С-15), 55.13 (т, С-28), 58.06 (с, С-13), 51.66 (к, С-25), 41.60 (т, С-28), 47.10 (д, С-18), 46.96 (к, $N(CH_3)_2$), 44.84 (д, С-5), 38.96 (т, С-1), 37.89 (д, С-8), 37.43 (т, С-12), 44.73 (т, С-4), 44.51

(с, С-11), 33.19 (д, С-21), 33.78 (д, С-8), 32.93 (т, С-24), 31.23 (т, С-23), 26.33 (т, С-16), 26.21 (т, С-28), 26.50 (т, С-7), 25.93 (т, С-8), 24.95 (т, С-17), 23.36 (к, С-17), 18.33 (к, С-22), 12.41 (к, С-20).

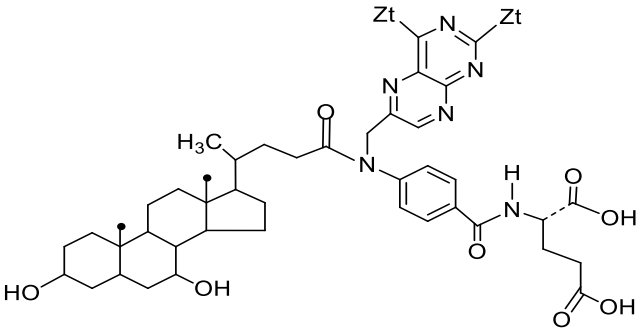
n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l-3α,12α-дигидрокси-5β -кислотаи холан



^{1}H РМП ($CDCl_3$): δ = 9.66 (ддд, 1H, *J*=11.9, *J*=6.6, *J*=5.3, NH), 6.22 (д, 1H, *J*=13.6, H-25), 3.33 (с, 3H, CH_3-26), 3.33 (м, 2H, CH_2-26), 2.44 (дд, 1H, *J*=13.6, H-11), 2.33 (с, 6H, $N(CH_3)_2$), 1.99 (с, 3H, CH_3-17), 0.88 (с, 3H, CH_3-17), 0.66 (д, 3H, $J_{20,21}$=7.3, CH_3-22).

^{13}C РМП ($CDCl_3$): *δ* =244.23 (с, С-13), 199.89 (с, С-2), 166.33 (с, С-22), 166.86 (д, С-25), 44.14 (с, С-2), 54.45 (д, С-14), 64.12 (т, С-25), 55.05 (с, С-12), 55.15 (к, С-25), 55.65 (т, С-25), 45.14 (д, С-18), 44.77 (к, $N(\underline{C}H_3)_{\underline{2}}$), 77.97 (д, С-5), 37.97 (т, С-1), 37.79 (д, С-9), 37.78 (т, С-12), 37.66 (т, С-3), 33.33(с, С-13), 55.25 (д, С-21), 38.66 (д, С-8), 29.92 (т, С-23), 32.22 (т, С-21), 55.35 (т, С-14), 47.24 (т, С-28), 24.64 (т, С-6), 44.94 (т, С-7), 24.94 (т, С-14), 23.33 (к, С-18), 17.27 (к, С-21), 77.47 (к, С-18).

n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l-3α, 7 α дигидрокси-5β -кислотаи холан

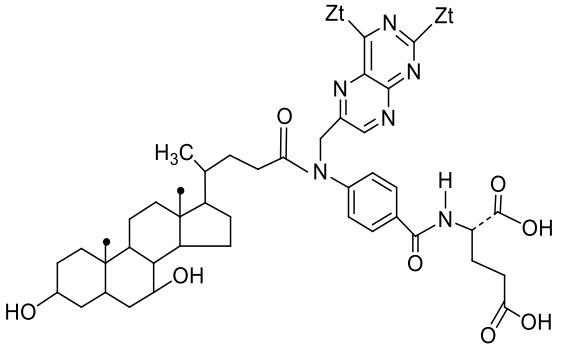


^{1}H РМП ($CDCl_3$): δ = 8.83 (ддд, 1H, *J*=13.2, *J*=5.3, *J*=5.5, NH), 5.54 (д, 1H, *J*=15.6, H-25), 3.55 (с, 3H, CH_3-23), 3.55 (м, 2H, CH_2-25), 2.55 (м, 4H, $N(\underline{CH_2}CH_3)_{\underline{2}}$), 2.55 (дд, 1H, *J*=13.55, H-11), 1.99 (с,

3H, CH_3-16), 0.99 (с, 3H, CH_3-18), 1.93 (с, 6H, $N(CH_2\underline{CH_3})_{\underline{2}}$), 0.66 (д, 3H, $J_{21,20}$=5.4, CH_3-22).

^{13}C РМП ($CDCl_3$): δ = 222.32 (с, C-12), 166.76 (с, C-3), 165.35 (с, C-24), 155.75 (д, C-26), 95.15 (с, C-2), 55.83 (д, C-14), 53.13 (с, C-13), 33.23 (т, C-28), 53.13 (к, C-25), 33.02 (т, C-27), 46.93 (т, $N(\underline{C}H_2CH_3)_{\underline{2}}$), 43.13 (д, C-17), 43.33 (д, C-5), 39.33 (т, C-1), 39.33 (д, C-9), 35.53 (т, C-11), 35.75 (т, C-4), 35.57 (с, C-10), 35.25 (д, C-20), 32.28 (д, C-8), 32.94 (т, C-23), 34.61 (т, C-22), 26.44 (т, C-15), 24.54 (т, C-6), 24.44 (т, C-7), 23.44 (т, C-16), 21.54 (к, C-21), 18.55 (к, C-18), 11.55 (к, $N(CH_2\underline{C}H_3)_{\underline{2}}$), 11.55 (к, C-19).

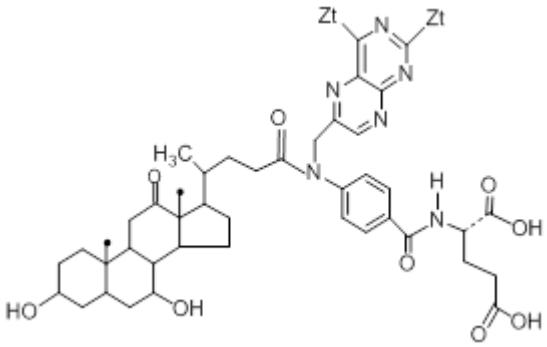
n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l-3α,7β-дигидрокси-5β -кислотаи холан



^1H РМП ($CDCl_3$): δ = 9.77 (ддд, 1H, J=12.4, J=6.4, J=6.4, NH), 6.22 (д, 1H, J=12.2, H-26), 3.33 (с, 3H, CH_3-25), 3.33 (м, 2H, CH_2-27), 0.66 (с, 3H, CH_3-18), 0.88-0.67 (м, 9H: CH_3-19, $N(CH_2\underline{CH_3})_{\underline{2}}$), 0.66 (д, 3H, $J_{22,21}$=6.6, CH_3-22).

^{13}C РМП ($CDCl_3$): δ = 266.17 (с, C-12), 166.56 (с, C-3), 155.66 (с, C-24), 165.83 (д, C-26), 93.83 (с, C-2), 53.86 (д, C-14), 53.03 (с, C-13), 53.33 (к, C-25), 43.23(т, C-29), 55.85 (т, C-27), 45.58 (т, $N(\underline{C}H_2CH_3)_{\underline{2}}$), 43.03 (д, C-17), 43.33 (д, C-5), 33.83 (т, C-1), 40.91 (д, C-9), 41.40 (т, C-11), 40.71 (т, C-4), 35.33 (с, C-10), 33.23 (д, C-20), 34.33 (д, C-8), 33.93 (т, C-23), 40.17 (т, C-22), 26,26 (т, C-28), 26.18 (т, C-16), 25.65 (т, C-6), 24.66 (т, C-7), 23.61 (т, C-16), 26.36 (к, C-21), 16.26 (к, C-18), 12.36 (к, C-19), 12.32 (к, $N(CH_2\underline{C}H_3)_{\underline{2}}$).

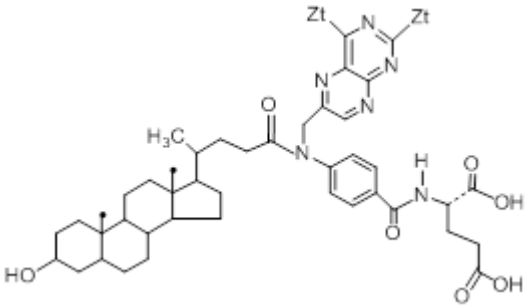
n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l-3α,7α-дигидрокси 12-кето-5β -кислотаи холан



^{1}H РМП ($CDCl_3$): δ = 9.66 (дд, 1H, *J*=16.5, *J*=7.4, *J*=7.4, NH), 7.67 (д, 1H, *J*=17.7, H-26), 3.72(м, 2H, CH_2-26), 3.32 (с, 3H, CH_3-25), 3.33 (м, 2H, CH_2-27), 2.33 (дд, 1H, *J*=12.4, H-11), 0.96 (с, 3H, CH_3-13), 0.88 (с, 3H, CH_3-19), 0.65 (д, 3H, CH_3-21, $J_{21,20}$=5.5).

^{13}C РМП ($CDCl_3$): *δ* = 266.83 (с, C-12), 166.46 (с, C-3), 175.34 (с, C-24), 188.83 (д, C-26), 96.63 (с, C-2), 63.35 (т, C-28), 56.66 (д, C-14), 56.68 (с, C-13), 66.16 (к, C-25), 56.43 (т, C-27), 43.63 (д, C-17), 46.66 (д, C-5), 49.29 (т, C-1), 39.66 (д, C-9), 38.66 (т, C-11), 37.36 (т, C-4), 35.53 (с, C-11), 31.21 (д, C-20), 36.30 (д, C-8), 31.17 (т, C-23), 31.11 (т, C-22), 32.39 (т, C-15), 25.70 (т, C-6), 26.65 (т, C-7), 26.62 (т, C-16), 26.10 (к, C-18), 20.23 (к, C-20), 11.33 (к, C-18).

n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l-3α-дигидрокси-5β -кислотаи холонат

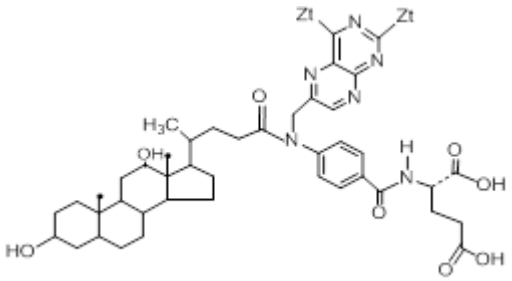


^{1}H РМП ($CDCl_3$): δ = 8.99 (ддд, 1H, *J*=13.0, *J*=6.6, *J*=6.4, NH), 6.55 (д, 1H, *J*=12.4, H-26), 3.66 (с, 3H, CH_3-25), 3.66 (м, 1H, H-29), 3.54 (м, 1H, H-29), 3.32 (м, 2H, CH_2-26), 3.05 (дд, 1H, *J*=13.0, H-11), 0.88 (с, 3H, CH_3-18), 0.66 (с, 3H, CH_3-18), 0.68 (д, 3H, $J_{22,21}$=6.7, CH_3-22).

^{13}C РМП ($CDCl_3$): *δ* = 222.50 (с, C-12), 188.68 (с, C-3), 188.16 (с, C-24), 166.67 (д, C-25), 88.81 (с, C-2), 56.23 (д, C-13), 60.61 (т, C-29), 60.15 (с, C-13), 60.64 (к, C-25), 54.85 (д, C-17), 50.13 (т, C-27), 39.26 (д, C-5), 46.33 (т, C-1), 36.76 (д, C-9), 36.26 (т, C-11), 55.35 (т, C-4), 36.46 (с, C-11), 35.13 (д, C-20), 40.51 (д, C-9),

44.34 (т, С-23), 34.84 (т, С-22), 35.06 (т, С-15), 26.86 (т, С-28), 26.32 (т, С-6), 23.31 (т, С-7), 25.64 (т, С-16), 23.69 (к, С-18), 16.10 (к, С-22), 11.22 (к, С-18).

({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоновая - 3α,12α-дигидрокси-5β –кислотаи холан



^{1}Н РМП ($CDCl_3$): δ = 3.55 (с, 3Н, CH_3-24), 2.55 (дд, 2Н, J=J=5.0, CH_2-25), 2.55 (дд, 1Н, ^{2}J=$J_{11a,9}$=13.4, Н-11a(β)), 2.55 (с, 2Н, CH_2-28), 2.41 (м, 2Н, CH_2-27), 2.44 (м, 1Н, Н-23), 2.20 (м, 1Н, Н-24), 2.21 (с, 6Н, CH_3-30, CH_3-31), 2.12-1.24 (м: 2Н, [1.22]–Н-12, [1.92]–Н-11e(α)), 1.92-1.72 (м: 5Н, [1.83]–Н-13, [1.84]–Н-6, [1.85]– Н-5, [1.76]–Н-21, [1.73]–Н-7), 1.32-1.62 (м: 2Н, [1.55]–Н-16, [1.64]–Н-9), 1.42-1.51 (м: 3Н, [1.51]– Н-4, [1.52]–Н-1, [1.24]–Н-4), 1.54-1.20 (м: 10Н, [1.24]–Н-32, [1.25]–Н-2, [1.40]–Н-16, [1.30]–Н-16′, [1.32]–Н-15, [1.24]–Н-21, [1.12]–Н-7, [1.15]–Н-5′, Н-2, Н-3′), 1.00 (с, 3Н, CH_3-20), 0.88 (м, 1Н, Н-8′), 0.88 (с, 3Н, CH_3-17), 0.60 (д, 3Н, $J_{22,21}$=6.5, CH_3-20).

^{13}С РМП ($CDCl_3$): δ = 233.35 (с, С-12), 154.53 (с, С-23), 73.03 (с, С-3), 63.55 (т, С-29), 59.89 (т, С-29), 59.79 (д, С-15), 58.43 (с, С-13), 53.35 (к, С-25), 55.53 (т, С-26), 45.27 (д, С-18), 48.26 (к, С-28, С-31), 43.52 (д, С-8), 39.33 (т, С-11), 38.69 (д, С-5), 37.18 (т, С-4), 36.65 (с, С-11), 38.46 (д, С-21), 35.33 (д, С-8), 32.33 (т, С-1), 29.15 (т, С-23), 31.26, 30.33, 27.35 (т, С-16), 27.47 (т, С-6), 30.85 (т, С-7), 32.13 (т, С-15), 21.82 (к, С-19), 17.46 (к, С-22), 12.54 (к, С-19).

Дигар кислотаи холан бо N-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил) метил] метиламино]бензоил]-l- бо кислотаи холан (49-53) низ ба ҳамин монанд синтез карда шуданд, ки хосиятҳои онҳо дар ҷадвали 9 оварда шудаанд.

II.11.3. Синтези кислотаи холан бо ({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил) кислотаи фосфонӣ

Ба колбаи сеқироа, ки ба он ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст 0,62 г (0,0014 мол) намаки натригии 3α, 7β-

дигидрокси-5β-холан, ва 3 мл диоксан илова карда. Ҳангоми омехта ва гарм кардан то 100-105°С, 0,55 г (0,0028 мол) ({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоновая кислота оҳиста илова карда шуд. Омехта барои 5 соати дар ҳамоми оби омехта намуда нигоҳ медорем. Сипас, онро ба зарфи яхдор мегузорем то ки такшонҳои кристали афтад. Маҳлули ҳосилшударо филтр карда, бо об шустанд, дар ҳаво хушк карданд ва аз спирти этилӣ дубора кристалл карданд.

Баромад: 1,66 г (76%). Т. Ҳ. г. 181-182^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С-64.24; Н-6.97.

Барои $C_{39}H_{52}0_9S_2$ Ҳисоб карда шудааст,%: С - 64.10; Н - 7.11.

Дигар кислотаи холан бо ({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоновая кислота (54-58) низ ба ҳамин монанд синтез карда шуданд, ки хосиятҳои онҳо дар ҷадвали 10 оварда шудаанд.

II.11.4. Боҳамтаъсиркунии эпихлоргидрин бо N-ҳосилаҳои пептидҳо дар пайвастшавии бо кислотаҳои холан

Ба колбаи сеқироа, ки ба он ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст 3 г (0,0072 мол) намаки натрий аз 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан, 1,6 г (0,014 мол) α-монохлоргидрин глицерин, омехта дар 30 мл метанол ҳал карда мешавад. Давомнокии реаксия 2,5-3 соат идома меёбад. Пас аз ба итмом расидани реаксия, маҳлулми дохили колба филтр карда мешавад ва метаноли зиёдатӣ дар як бухоркунаки даврзананда мешавад. Сипас, таҳшинии ҳосилшударо бо об шуста, дар ҳаво хушк мекунем ва такроран аз спирти этилӣ дубора кристалл мекунад. Пайвастагиҳои дигари кислотаҳои холан ва N-ҳосилаҳои пептидҳои ба ҳамин монанд синтез карда шуданд. Баромад: 3,1 г (82,6%). ҳ.г. 122-123 ^{0}С.

Ёфт,%: С-78.39 Н-7,60

Барои $C_{39}H_{59}O_{10}N_2$

Ҳисоб карда шудааст, %: С-78,46; Н-7,80.

Дигар кислотаҳои холани N-ҳосилаҳои пептидҳои дар пайвастшавии бо кислотаи холан (***59-68***) низ ба ҳамин монанд синтез карда шуданд, ки хосиятҳои онҳо дар ҷадвали 11 оварда шудаанд.

II.11.5. Хусусиятҳои ҳайвоноти таҷрибавӣ ва моделсозии гепатити токсики дар таҷрибаҳо

Тадқиқот дар 140 каламуши сафеди безоти бо вазни 220-240 гр, 60 мушча сафед вазнашон 20-23г ва 40-адад мири мушон ки вазнашон 40-60гр ташкил медод дар пойгоҳи Озмоишгоҳи маркази илми-таҳқиқоти МДТ Донишгоҳи давлатии тибби Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино гузаронида шудааст. Ҳайвонҳои таҷрибавӣ дар виварий дар режими 12-соати бо дастрасии ба об ва стандартӣ нигоҳ дошта мешуданд (ГОСТ Р 9.804-2006 ва RД-АРК 3.10.07.0.2-09). Ин озмоишҳо мутобиқан қоидаҳои таҷрибаи лабораторӣ гузаронида шуда, таҳқиқоти пеш аз клиникӣ ва риояи қоидаҳои "Тавсияҳои байналмилалии Конвенсияи Аврупо оид ба ҳифзи ҳайвоноти сутунмӯҳрадор, ки барои таҷрибаҳо ё мақсадҳои дигари илмӣ истифода шудаанд, аз 18.03.1986) гузаронида шуданд, (мутобиқи Барномаи ETS № 170 аз 2.12.2005).

II.11.6. Усулҳои физикӣ-химиявии таҳқиқи маводи растанагии "Гепосаф"

Муайян кардани бақияи хушки таркиби Гепосаф, ҷевони хушкуни бо термостат, ҳамомчаи об, косаи бухоршавандаи сафолӣ 500-100 см3. Карбонати натрийи беоб. Ин усул таввасути ҷушонидан дар ҳамомчаи оби мегузарад. Дар аввал, табаке, ки дар он намунаи санҷишӣ дар ваннаи об бухор карда мешавад, бояд ба вазни доимӣ хушк карда шавад. Сипас 200-500 см3 оби филтршударо ба косаи фарфор бо мундарича рехта, дар ҳарорати 110°С дар термостати вазнин доимо хушк мекунанд.

Ҳангоми истифодаи ин усул, натиҷаҳо то ҳадде баландтар баҳо дода мешаванд. Бо мақсади тоза кардани оби пурраи кристализатсия, бақияи хушки бадастомада дар ҳарорати 160 - 180^{0}С то вазни доимӣ дар термостат хушк карда мешавад.

Муайян кардани нишондиҳандаи кандашавӣ ва pH-и таркиби Гепосафа Миқдори pH бо истифода аз pH-метр ва тамғаи METLRNOLEДО гузаронида шуд.

Нишондиҳандаи шикаста (n) - ин таносуби суръати паҳншавии нур дар вакуум ва суръати паҳншавии нур дар моддаи санҷидашаванда мебошад. Индекси кандашавӣ аз ҳарорат ва дарозии мавҷҳои рӯшноӣ вобаста аст, ки дар он муайянкунӣ муайян карда мешавад. Дар маҳлулҳо, инчунин нишондиҳандаи шикастан аз консентратсияи модда ва хусусияти ҳалкунанда вобаста аст.

Рефрактометрия барои муайян кардани ҳаққоният ва тозагии модда истифода мешавад. Усул инчунин барои муайян кардани консентратсияи модда истифода мешавад. X = n-no / F

II.11.7. Муайянкунии моддаҳои фаъоли биологӣ ва таркиби физикӣ-химиявии маводи растанигии "Гепосаф"

Муайян кардани равғани эфир дар намуна бо фуксин. 1 мл насб ба найчаи озмоишӣ рехта, бо тӯби пахта пӯшонида мешавад, дар мобайни он кристалл фуксин гузошта, тафсонда мешавад; дар ҳузури спирт, бухори он фуксинро ҳал карда, пахтаро сурх мекунад.

а) Муайянкунии сифатии пайвастагиҳои дублини дар малҳами Гепосаф. Ба 2-3 мл донаҳои 4-5 дона маҳлули гилхокаи аммонии оҳанӣ дар ҳолати таннинҳои гидролизшаванда, ранги сиёҳ-кабуд ё тунука пайдо мешавад. Муайянкунии сифатии реаксияи гликозиди Розенхайм: бақияи хушкро дар хлороформ ҳал мекунанд, 90% маҳлули обии кислотаи трихлорацетик илова мекунанд. Ранги гулобӣ ба сирранг мубаддал мешавад.

б) Муайянкунии сифатии сапонинҳо аз экстрактҳои спиртӣ стероид ва тритерпен сапонинҳо бо маҳлули спиртии холестерин дар шакли комплекси холестерин тунук карда мешавад.

Реаксияҳои ранг: реаксия бо кислотаи сулфат: ба экстраксия ҳаҷми баробари хлороформ ва 6-8 қатра кислотаи консентратсияи сулфат илова карда мешаванд. Ранги зардии қабати поёнии хлороформ мушоҳида мешавад.

Муайянкунии сифатии кумарин, озмоиши лактон

1. Ба экстракти спиртӣ аз растаниҳои шифобахш маҳлули 10% КОН илова кунед, маҳлул зард мешавад (ҳалқаи лактон вайрон мешавад, кумаринатҳо ба вуҷуд меоянд, ки ранги зард доранд).

2. Сипас оби тозакардашударо илова кунед, омехта кунед, маҳлул шаффоф мешавад (кумаринатҳо дар об ҳал мешаванд).

3. Пас аз он 10% HCI ба реаксияи кислота турш карда мешавад, дар ҳоле ки лоғарӣ ё боришот мушоҳида мешавад, ин аз мавҷудияти кумаринҳо дар ашёи хом шаҳодат медиҳад (кумаринҳои ҳосилшуда дар об ҳал намешаванд).

Муайян кардани ҳамаи флавоноидҳо дар шакли ацетати сурб асосан резиши зарди дурахшони сурх ё сурх дорад.

Бо маҳлули желатини 1% дар маҳлули 10% -и хлориди натрий. Хира пайдо мешавад, ки ҳангоми илова кардани желатини зиёдатӣ аз байн меравад. Реаксия мушаххас аст.

Муайян кардани алкалоид бо реаксияи Виталий-Морена. Ба бақияи хушк 1 мл кислотаи концентратии азот илова карда, то хушкӣ дар ваннаи об бухор карда мешавад. Пас аз он якчанд қатра маҳлули спиртии 0,5 Н КОН ва ацетон илова кунед. Ранги бунафш мушоҳида мешавад, ки ҳангоми истодан нопадид мешавад. Реаксияҳои мушаххас (ранга).

II.11.10. Хусусиятҳои биохимиявии усулҳои тадқиқот

Барои омухтани фаъолияти фармако-биохимиявии ҳангоми гепатитҳои токсики, омухтани хосияти гепатопротекторҳои пайвастагиҳои синтетикӣ ва растанигӣ чунини нишондодҳои биохимиявӣ истифода шуданд.

а. Муайян кардани маҳсулоти диалдегиди малоникӣ (МДА) тибқи озмоиш бо истифода кислотаи тиобарбитурат: Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р. (1987)

Усули муайянкунӣ ба ташаккули комплекси ранга ҳангоми реаксияи ҳамкории кислотаи тиобарбитурӣ (ТБК) бо маҳсулоти пероксидатсияи дуввумини липидҳо (асосан диалдегиди малоники (МДА)), ки дар плазмаи хун мавҷуданд, асос ёфтааст. Шиддатнокии ранги маҷмааи ҳосилшуда, ки бо дарозии мавҷҳо бо дарозии 540 нм фотометри чен карда шудааст, ба консентратсия мустақиман мутаносиб аст. маҳсулоти дуюмдараҷаи оксиди липид Натиҷа дар микромолҳои МДА дар 1 мл/литр зардоби хун ифода карда шуд.

б. Муайян кардани каталаза бо усули колориметрӣ

Мақсади усули колориметрӣ барои муайян кардани фаъолияти каталаза ба қобилияти перокси гидроген дар ташкили комплекси устувори ранга бо намакҳои молибден асос ёфтааст. Фаъолияти каталаза аз рӯи миқдори оксиди гидроген, ки ба фермент дучор нашудааст, баҳогузорӣ карда шуд. Фаъолияти каталаза бо мкмоль / min г Hb ифода карда шуд [195].

в. **Муайян кардани фаъолияти аланинаминотрансфераза (АЛТ) дар зардоби хун бо усули ягонаи Рейтман-Френкел**

Муайян кардани фаъолияти аланинаминотрансфераза (АЛТ) дар зардоби хун бо усули ягонаи Рейтман-Френкел, маҷмӯа бо ширкати реактивии Витал. Муайян кардани фаъолияти аланин амин трансфераза (АЛТ) дар зардоби хун бо ин усул ба он асос ёфтааст, ки дар натиҷаи реаксияи транаминатсияи байни L-аланин ва α-кетоглутарат, ки дар зери таъсири ALAT, L-глутамат ва кислотаи пирувик (PVA) ба амал меояд. Вақте ки ба омехтаи реаксия 2,4-динитрофенилгидразин илова карда мешавад, кислотаи пирувик гидразон ба вуҷуд меояд, ки дар муҳити ишқор ранг медиҳад, ки шиддатнокии он ба

миқдори кислотаи ташаккулёфта ва фаъолияти АЛТ мутаносиб аст. Фаъолияти ALT бо U / L (1 U / L = 16.67 nmol / s L) ифода ёфт, ки s сония аст; л - литр.

г) Муайян кардани фаъолияти аспартати аминотрансфераза (АсАТ) дар зардоби хун бо усули ягонаи Рейтман-Френкел

Муайян кардани фаъолияти aspartate aminotransferase (AcAT) дар зардоби хун бо усули ягонаи Reitman-Frenkel, маҷмӯаи реактивии ширкати Vital. Мақсади ин усул ба реаксияи трансаминатсияи байни L-аспартат ва α-кетоглутарат асос ёфтааст, ки таҳти таъсири aspartate amine transferase (AcAT) идома меёбад, ки дар натиҷаи он L-глутамат ва оксалоацетат ба вуҷуд меоянд, ки декарбоксил шуда, кислотаи пирувикро ташкил медиҳанд. Вақте ки ба омехтаи реаксия маҳлули 2,4-динитрофенил-гидразин илова карда мешавад, гидразон оксалоацетат ва кислотаи пирувин ба вуҷуд меоянд, ки дар муҳити ишқорӣ ранг медиҳанд, ки шиддатнокии онҳо ба миқдори кислотҳои ташаккулёфта ва фаъолияти AcAT мутаносиб аст. Фаъолияти AcAT дар U / L (1 U / L = 16.67 nmol / (E/L)) ифода ёфт, ки дар он s як сония аст; л-литр.

д) Муайян кардани фаъолияти фосфатазаи ишкорӣ бо усули калориметри-кинетикӣ

Муайян кардани фаъолияти фосфатазаи ишкорӣ дар зардоби хун бо усули кинетики, дар маҷмӯа аз ширкати реактивии Vital. Мақсади усул ба муайян кардани миқдори р-нитрофеноли дар натиҷаи ҷудошавии ферментативии р-нитрофенилфосфат ташаккулёфта асос ёфтааст. Паранитрофенол дар муҳити ишқорӣ ранги зард медиҳад, ки шиддатнокии ранги маҳлули фотометрии он ба фаъолияти фосфатазаи ишкорӣ (ФИ) мутаносиб аст. Фаъолияти ФИ бо U / L (1 U / L = 16,67 nmol / s L) ифода ёфтааст, ки s сония аст; л - литр [196].

г) Муайян кардани консентратсияи билирубини умумӣ ва мустақим бо усули Йендрашик-Гроф

Муайян кардани консентратсияи билирубини умумӣ ва мустақим дар зардоби хун. Билирубин - 12 - Муҳим. Маҷмӯи реактивҳо барои муайян кардани консентратсияи билирубини умумӣ ва мустақим дар зардоби хун бо истифодаи усули стандартии Jendrashik-Grof. Натиҷаҳои бадастомада дар мкмоль / л зардоби хун ифода карда шуданд.

д. Усули муайян кардани сатҳи холестерини умумӣ дар зардоби хун, дар асоси реаксияи Либерман - Бурхардт (усули Илк)

Холестерини умумӣ тавассути реаксияи Либерман-Бурхардт тағйирёфтаи Ильк дар зардоби хун (В.Г. Колб, В.С. Камышников) ва маҷмӯи реактивҳо барои муайян кардани холестерини умумӣ дар хуни зард (плазма) бо усули ферментативии колориметрӣ муайян карда шуд. Холестирин - ҳаётан муҳим. Натиҷаҳои таҳқиқот дар ммол / л зардоби хун баён карда шуданд.

ж. Усули муайян кардани сатҳи холестерини липопротеини зичии баланд (α-холестерин)

Муайян кардани мундариҷаи β-липопротеинҳои зардоби хун бо усули турбидиметрӣ (ба усули Бурштейн ва Самай). Мақсади усул: Таъсири якҷояи полимер ва шустушӯй холестеринро аз липопротеинҳои зичии баланд (вале на аз липопротеинҳои зичии кам, липопротеинҳои зичии хеле паст ва хиломикронҳо) -и намуна ба ҳолати ҳалшуда табдил медиҳад. Пас холестерини НДL спектрофотометрӣ дар 600 нм бо усули ферментативӣ бо иштироки реаксияҳои ҷуфти дар поён тавсифшуда чен карда мешавад.

ё. Муайян кардани Липопротеиди зичии пасти бо усули ферментативӣ

Мақсади усул: Нишондиҳанда чунин ҳисоб карда мешавад: холестерини LДL (ммол / л) = холестерини умумӣ (ммол / л) - (холестерини НДL (ммол / л) + TG (ммол / л) / 2.2). Агар формулаи триглицерид аз 4,5 ммоль / L зиёд бошад, ин формуларо истифода бурдан мумкин нест.

Муайянкунии триглисирид бо усули ферментативӣ

Мақсади метод: Липаза гидролизи липидро ба глицерин ва кислотаҳои чарб катализ мекунад. Глицерин боиси пайдоиши як қатор реаксияҳои ферментативии ҳамгирошуда бо иштироки ферментҳои глицерокиназа дар ҳузури АТР (аденозинтрифосфат - АТР; аденозин дифосфат - АДР) ва глицеринфосфати оксидаза мегардад. Комплекси рангиро, ки дар натиҷаи реаксияҳои якҷояи дар поён тавсифшуда ба вуҷуд омадааст, метавон дар спектрофотометрӣ дар 365 ё 405 нм чен кард. Шиддати ранги муҳити реаксия бо таркиби триглицерид дар маводи санҷидашуда мутаносиб аст.

к) Муайян кардани фосфолипид таркиби зардоби хун бо усули Силверсмит ва Дэвис

Муайянкунии фосфолипидҳоро дар зардоби хун бо усули Силверсмит ва Дэвис муайян карданд (Э.А. Строев, В.Г. Макарова, 1986).

л. Муайян кардани сафедаи умумӣ дар хуни зардоби (плазма) бо усули биурет (Кингсли-Вейселбаум)

Мақсади усул: Дар асоси гузариши ранги зарди аслии рангҳои Coomassie G-250 ҳангоми бо сафеда ба кабуд пайваст шудан. Дар ин ҳолат, ҳадди азхудкунии ҳангоми фотоколориметрияи омехтаи реаксия мутаносибан аз 465 нм то 595 нм тағир меёбад. Натиҷаҳои омӯзиши миқдори умумии сафеда дар зардоби хун бо грамм сафеда барои 1 литр зардоби хун ифода карда шуданд.

м. Муайян кардани миқдори альбумин дар хуни зардоб (плазма) тавассути реаксия бо бромкрезоли сабз

Муайян кардани таркиби альбумин дар маҷмӯаи реактиви зардоби хун Vital company. Усул ба қобилияти интихобии альбуминҳо барои ташаккули маҷмӯи ранг бо сабзии бромкрезол дар муҳити заифи туршӣ дар ҳузури як

шустушӯй асос ёфтааст. Натиҷаҳои муайянкунӣ дар таркиби г / л аз зардоби хун ифода ёфтаанд.

н. Муайян кардани миқдори глюкоза бо усули ферментативӣ (дар мисоли истифодаи усули анъанавии методологии марбут ба истифодаи маҷмӯаҳои реактивии тасдиқшуда)

Муайян кардани консентратсияи глюкоза дар зардоби хун бо усули ферментативии колориметрӣ, маҷмӯи реактивҳо аз Витал. Мақсади усул ба реаксияи оксидшавии β-Д-глюкоза бо таъсири глюкозаи оксидаза бо оксигени атмосфера асос ёфтааст, ки миқдори экимолярии оксиди гидрогенро ташкил медиҳад ва субстратҳои хромогенро дар зери таъсири ферментпероксидаза оксид карда, маҳсулоти рангорангро ташкил медиҳад. Шиддати ранги маҳсули реаксияи бадастомада бо консентратсияи глюкоза дар намунаи зардоби хун мустақиман мутаносиб аст. Натиҷаҳои бадастомада дар ммол / л зардоби хун ифода карда шуданд.

о. Муайян кардани консентратсияи мочевина бо усули ферментативӣ.

Мақсади усул: Мочевина аз намуна, ба шарофати реаксияҳои якҷоя, ки дар поён тавсиф шудаанд, бо NАДН ҳамкорӣ мекунанд, ки зичии оптикӣ дар 340 нм онро бо ёрии маҷмӯаи реактивии Витал бо ченкунии калориметрӣ чен кардан мумкин аст.

п. Муайян кардани консентратсияи креатинин бо усули Pseudokinetic Jaffa

Таҳлили креатинин бо пикрат дар муҳити ишқор реаксия карда, маҷмӯи ранга ба вуҷуд меорад. Суръати ташаккули маҷмӯи рангҳо дар муддати кӯтоҳ бо мақсади пешгирӣ кардани халал чен карда мешавад. Тағирёбии зичии оптикӣ дар 505 нм маҷмӯи бадастомада ба консентратсияи креатинин дар намуна, маҷмӯи реактивҳо аз ширкати Витал истифода шудааст.

Креатинин ба воситаи гломерулӣ озодона филтр карда мешавад (миқдори ками онҳо дубора ҷаббида мешаванд ва инчунин аз каналчаҳои гурда хорич

карда мешаванд). Андозаи креатинин тақрибан танҳо дар баҳодиҳии функсияи гурда (перфузияи таъхирёфтаи гурда, вайрон шудани функсияи нефрон) ва мониторинги диализи гурда истифода мешавад.

р. Усулҳои омории омӯзиши коркард тибқи Стюденс иҷро карда шуданд

Натиҷаҳои таҷрибавӣ бо истифода аз тести озмоиши параметрии Student бо муайян кардани арзиши миёнаи арифметикии M ва хатои стандартии он m коркард карда шуданд. Таҳлили маълумот бо истифода аз Statistica 5.0 барои Windows гузаронида шуд.

Барои муайян кардани параметрҳои биохимиявии дар боло овардашуда, мо бо истифода аз анализатори STFT FAXC, биочем ва маҷмӯаҳои реагентҳо Vital, Agat, Ecolab -ро истифода кардем.

Модели гепатит токсикӣ

Омӯзиши хосияти холелитикӣ ва заҳраравонӣ дар калламушони сафед, ки ба воситаи заҳри ҷигаркуш заҳролуд карда омухта мешавад. Гепатити токсикӣ тавассути сӯзандору дар зери пӯсти калламушон бо миқдори 2 мл / кг вазни бадан ҳафтае 3 маротиба дар тӯли 10-30 рӯз гузаронида мешавад.

Роҳи талхадон дар каламушҳои сафед ва хукҳои баҳри бо усули Фишер ва Ҷангҳо (1961) ҷарроҳӣ карда шуд. Моҳияти техника чунин буд: таҳти наркозии кетамни (50 мг / кг дохили артеритоналӣ), шикам кушода шуд ва бодиққат ҷароҳати ҷарроҳиро ҷудо карда, роҳи умумии заҳраро пайдо шуд, ки ба нӯги дисталии он рапси эластикии дарозиаш 10-12 см, диаметри 0,1-0,15 ворид карда шуд , 15 мм ва бо бастани он бо лигатураи абрешимӣ устувор карда шуд. Дар ҳайвоноти таҷрибавӣ ва назоратӣ сафеда дар давоми соатҳои 1, 2, 3, 4-и амалиёт ва каннулятсияи роҳи талхадон ҷамъоварӣ карда шуд. Доруҳои омӯхташуда дар дохили 2 ва 5 мл / кг вазни бадан дар муддати 40 дақиқа intragastric сӯзандор карда шуданд. пеш аз ҷарроҳӣ. Дар таҷрибаҳои шадиди (14 рӯза) дар ҳайвоноти назоратӣ ва

таҷрибавӣ ҷамъоварии сафро пас аз 1, 2, 3 соат пас аз оғози маъмурияти дохили меъдаи доруҳои омӯхташуда гузаронида шуд [199, 200].

Дар ҳайвоноте, ки зарари ҷигарии субакутии CCL_4 доранд, фистулятсияҳои талха ва ҷамъоварии заҳра тавре, ки дар боло тавсиф карда шуд, анҷом дода шуданд.

Зуҳури таъсири холеретикии фитопрепаратҳои омӯхташуда аз рӯи ҳаҷми сафрҳои пошида пас аз 1, 2, 3 соат пас аз конулятсияи роҳи талхадон ҷамъоварӣ карда шуд. Ба таҷриба ҳайвонҳои вазнашон гуногун дохил карда шуданд, аз ин рӯ ҳисоб кардани ҳаҷми сафрҳои ҷудошуда бо мг / дақ. ба 100 г масса.

Бо мақсади рӯшан кардани хусусияти таъсири фитопрепаратҳои омӯхташуда ба кимиёи сафрӣ дар гурӯҳҳои таҷрибавӣ ва назоратӣ, консентратсияи холестерин, билирубин, миқдори кислотаҳои талхадон (FFA), фосфолипидҳо, инчунин вазнинии коэффитсиенти холатололестерин (ССС) пеш аз истеъмоли вояи санҷидашуда ва муайян карда шуд. Охиринро Р.А.Попова аз рӯи формулаи зерин муайян кард:

холестирин = индекси литогенӣ,

Холестерин як ҷузъи талхадон мебошад.

Мазмуни ҳаҷми кислотаҳои талха ва консентратсияи холестерин дар таркиби сафроро бо усули Мирошниченко муайян карданд. Мазмуни фосфолипидро бо усули Силверсмит ва Дэвис (1986) ва консентратсияи билирубинро Иендрашек, Клешорн ва Гроф (1976) муайян карданд.

Модели таҷрибавии холелитиаз (ДХЛГ)

Модели таҷрибавии холелитиаз дар хамстерҳо ва зуҳури ихтилоли холеметоболияи ҳамроҳикунандаи ин патология бо истифода аз парҳези хушколитогенӣ ва гиперлипидемияи (ДХЛГ) мо кор карда баромадем.

Ғизои гиперлипидемии хушк (ДХЛГ) иборат аст аз: 16,5% равғани гов, 0,05% холестирин, 37,6% казеини бе равғани майда, 40% глюкоза, 7,3% намакҳои минералӣ, баъзеҳо дар чарбҳо ҳалшаванда (А, Е) ва маҷмӯи витаминҳои дар об ҳалшаванда (В1, В2, В6, Sun, В12, В15, РР). Дар таркиби парҳез витаминҳо, Р, С мавҷуд нестанд, ки ба ихроҷ ва химияи сафро халал мерасонанд, инчунин витамини Е (токоферол), ки зарари фаъоли антиоксидант ҳисобида мешавад (М.Д. Машковский, 2005).

Бо назардошти нақши пешбарандаи калтсий ва фосфор дар раванди литогенези рагҳои ин намакҳо қисми асосии омехтаи минералиро ташкил медиҳанд.

Технологияи тайёр кардани парҳез чунин буд: миқдори зарурии равғани гов дар оташи паст гарм карда шуда, ба он миқдори ҳисобшудаи холестерин, инчунин ҳамаи витаминҳои чарб ва ҳалшаванда илова карда мешавад. Омехтаи ҳосилшударо то ба даст овардани массаи якхела омехта карданд. Сипас миқдори зарурии казеини кӯфта, глюкоза, намакҳои минералӣ илова карда мешавад, ҳама иловаҳо омехта шуд, то массаи зиччи хамир ба даст ояд.

Намакҳои минералӣ дар г:

Сулфати магний 10.0

Хлориди натрий 15.0

Карбонати калсий 5.0

Хлориди калсий 1.0

Фосфати калий 15.0

Оксалати калий 50.0

Фосфати оҳанин 1.0

Сулфат Мис 1.0

Сулфат Нуқра 0.22

Витаминҳо бо мг:

Бромиди тиамин (В1) 200.0

Рибофлавин (В2) 500.0

Пиридоксин (В6) 100.0

Кислотаи фолий (офтоб) 200.0

Никотимамид (РР) 150.0

Пантотенати калсий (В15) 200.0

Ретинол (А) 200.0

Сианокобаламин (В12) 300.0

Парҳези дар боло овардашуда дар ҳарорати хонагӣ 5 рӯз бо роҳи қабати тунук ба сатҳи филими полиэтиленӣ хушк карда шуд. Пас аз хушккунӣ, моддаи ҳосилшуда ба андозаи 0,2-0,6 см майда карда шуда, ба хӯрокҳои маъмулӣ, ки барои ҳайвоноти лабораторӣ пешбинӣ шудаанд, пур карда мешавад. Захираҳои парҳези тайёр дар ҷои салқини хушк нигоҳ дошта мешавад.

Хусусияти таъсири парҳези ғизои гиперлипидемияи хушк ба химизми заҳра ва инкишофи эҳтимолии холелитиаз ва гиперлипидемия дар ҳайвоноти таҷрибавӣ аз рӯи нишондиҳандаҳои зерин баррасӣ карда шуд:

1. Бо афзоиши вазни бадани ҳайвонотӣ таҷрибавӣ ва назоратӣ, ки пас аз 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 ва 6 моҳ аз оғози озмоиш муайян карда шуд;

2. муайян кардани миқдори миқдори калкуляҳо (сангҳо ва қум) дар талхадони ҳайвонҳои таҷрибавӣ ва назоратӣ, ки пас аз бартараф кардани ҷарроҳии пуфак дар ҳолати наркозии барбамил (50 мг / кг) ҳисоб карда шуданд.

3. Мувофиқи нишондиҳандаҳои таркиби химиявии консентратсияи холестерин, билирубин, кислотаҳои умумии талхадону фосфолипидҳои талха, ки мустақиман аз мир таҷрибавӣ ва назоратӣ ҷамъ овардаи мушон гирифта шудаанд.

4. Дар доираи сатҳи липидҳои умумӣ, холестерини умумӣ, β-липопротеидҳо, триглицеридҳо ва фосфолипидҳо дар зардоби хун.

5. Зинда мондани мири мушон дар давоми 6 моҳ.

ДХЛГ -и хушки таҳияшуда инчунин дар 180 калламуши сафеди ҳарду ҷинс бо вазни 220-230 гр озмоиш карда шуд, ки парҳези муқарраршударо ҳамчун ғизо дар тӯли 2 моҳ ба даст овард ва миримушон ин парҳезро барои 6 моҳ гирифтанд.

Табиати таъсири ПХЛ ба равандҳои холеметаболикӣ аз рӯи тағирот дар таркиби талхадон муайян карда шуд: сатҳи холестерин, миқдори кислотаҳои сафро, билирубин, фосфолипидҳо дар талхадони ҳайвоноти таҷрибавӣ ва назоратӣ, инчунин сатҳи афзоиши консентратсияи липидҳои умумӣ, холестерин, триглицеридҳо ва фосфолипидҳо дар зардоби хун. ва заҳра.

II.11.8. Муайян кардани кислотаҳои олии карбон дар таркиби заҳра таввасути усули хроматографии газӣ

а) Муайян кардани таркиби кислотаҳои чарб дар зардоби хун.

Зардоби дар ҳаҷми 0,5 мл бо роҳи 10 дақиқа бо омехтаи хлороформ - метанол (2:1) ҷунбидан 10 дақиқа ҷудо карда шуд. Онро филтр карда барои ҷудо кардани фазаҳо, ба омехта 2 мл оби бидистилят илова карда, дар даври 3000 чархзанӣ дар тӯли 5 дақиқа центрифуга карданд. Дар қабати болоии обӣ моддаҳои ғайри липидӣ, ки дар об ҳалшаванда ҳастанд. Дар қабати поёни хлороформ липидҳо мавҷуданд.

Ҷузъҳои липидии истихроҷшуда тавассути интиқоли нитроген дар ҳарорати 80-85 °С то ҳаҷми 0,1 мл мутамарказонида шуданд. Ба колба бо бақияи 0,1 мл экстракт 5-6 мл метанол илова ва як қатра кислотаи сулфати консентратсия илова карда шуд. Гидролиз ва ҳамзамон метилатсия тавассути гарм кардани ҳарорати 80^0С дар тӯли 30 дақиқа гузаронида шуд. Пас аз хунуккунӣ, маҳсулоти гидролиз ду маротиба бо омехтаи гексан ва эфир ҷудо карда шуданд. Пас аз якҷоя кардани экстрактҳо, онҳо бо об то pH = 7 шуста ва аз болои сулфати натрий хушк карда шуданд илова мекунанд.

0,1 мл омехтаи гексан ва спирт ба экстракти консентратсия барои ворид кардан ба хроматограф илова карда шуд.

б) **Муайян кардани таркиби кислотҳои олии карбон дар таркиби талха**

Муайян кардани миқдори кислотҳои оли карбон дар талха бо усули ХГМ бо истифода аз хроматографи гази "Хром-5", ки дар Чехословакия истеҳсол шудааст, бо детектори ионизатсияи шӯъла бо барномасозии ҳарорат дар ҳудуди 250-265 ^{0}С, дар дақиқаҳои 1^{0}С / 0,5 муайян карда шудааст.

Дар колбае, ки дар поёни мудаввар бо зарфияти 25 мл гузошта шудааст, 1 мл заҳра, ки ҳангоми интубатсияи рудаи дувоздаҳангушта гирифта шудааст, ҷойгир карда шудааст, 20 мл этаноли ойсолиюти ва 3 мг / мл маҳлули стандарти дохилии 3α, 7α - дигидрокси - 12- найчаи хлориди калтсий дар ваннаи об. Пас аз хунуккунӣ, спирт филтр ва бухор шуда, дар ваннаи об бе дастрасӣ ба ҳаво дар ҷараёни нитроген хушк карда шуд. Ба бақияи хушк 2 мл оби бидестилдашуда, 1 мл этиленгликол ва 1 мл маҳлули 4Н NaOH илова карда шуда, дар ҳарорати 140-145^{0}С дар ваннаи регӣ 1,5 соат гидролиз карда шуд. Пас аз хунуккунӣ ва маҳлул ҳама липидҳо бо роҳи экстраксия ду маротиба бо эфири диетил хориҷ карда шуданд. Сипас, қабати обиро бо маҳлули 10% кислотаи хлорид турш карданд ва кислотаҳои сафроро ду маротиба бо эфир ҷудо карданд. Экстрактҳои эфирро якҷоя карда, бо об то бетараф шустанд ва аз болои сулфати натрий хушк карданд. Пас аз он эфир тамоман тоза карда шуд ва барои бартараф кардани қутбияти пурқуввати кислотаҳои талха, онҳо дар муҳити атроф бо 10 мл метил метил карда шуданд спирт дар ҳузури нишонаҳои кислотаи сулфати консентратсия дар муддати 1,5 соат. Пас аз хунуккунӣ, колбаҳо бо эфирҳои метилии кислотаҳо ду маротиба бо эфир ҷудо карда шуданд. Усораи эфирро шуста ва аз болои сулфати натрий хушк карданд. Пас аз дистилятсия кардани халкунанда метилҳои эфирҳои кислотаҳои талха ба шиша интиқол дода шуданд, то онҳоро дар 0,3 мл этанол бо мақсади ба хроматограф ворид

кардани онҳо ҳал кунанд. Шароити хроматографӣ. Сутуни дарозиаш 1,26 м ва диаметри дарунии 0,3 см бо фаза пур карда шуд: хроматони N-AW андозаи ғалладонааш 0.160 - 0.260 мм, бо 3% SE - 30 молида шудааст. Ҳарорати термостат (сутуни хроматографӣ) 250°C, ҳарорати бухоркунак 290 ° C, ҳарорати детектор 270 ° C, суръати интиқолдиҳандаи газ (азот) 40 мл / дақ, суръати гидроген 30 мл / дақ, суръати навори сабткунанда 0,3 см / дақ, давомнокии таҳлил- 30 дақ. Барои муайян кардани қуллаҳо, стандартҳои аз ҷиҳати хроматографӣ тозаи метилҳои кислотаҳои талха (CC, СДСА, ДСА, DegCA, CC) аз P-Z, Biochemical, YNC, ИМА истифода шуданд.

Ҳама хроматограммҳои бадастомада бо усули стандартии дохилӣ арзёбӣ карда шуданд. Стандарти дохилӣ 3α, 7α-дигидроксиди-12-кето кислотаи холанат буд.

Муайян кардани миқдори кислотаҳои олии карбон дар зардоби хун тавассути хроматографияи газию моеъгӣ

Ба зардоби ҳаҷми 1 мл 3 мг / мл маҳлули стандартии дохилии 3α, 7α-дигидрокси-12-кетохолан илова карда, дар давоми 10 дақиқа бо 15 мл омехтаи хлороформ-метанол (2: 1) ҷудо карда шуд. Пас аз он филтр карда шуд. Барои ҷудо кардани фаза, омехтаро бо 5 мл оби бидестилятсия илова карданд ва дар 3000 давр / дақ дар давоми 10 дақиқа центрифуга карданд. Қабати болоии обии дорои кислотаҳои талха бо истифода аз насоси реактивии об бодиққат ҳаво дода шуд ва дар ҳаммоми рег бе намӣ хушк шуд. Сипас, ба таркиби колба 5 мл об, 1 мл этиленгликол, 1 мл кислотаи хлориди 4N илова карданд. Маҳлули NaOH ва дар давоми 1,5 соат дар 140-145°C гидролиз карда мешавад. Сипас, мо методологияи шабеҳи сархати 2.11.4-ро ба итмом расондем.

Муайян кардани миқдори кислотаҳои олии карбон бо усули хроматографии гази дар зардоби хун

Зардоби хунро дар ҳаҷми 0,5 мл гирифта ба болои он хлороформ ва метанолро дар таносуби (2:1) илова карда ба муддати 10 дақиқ омехта

мекунем. Омехта бо роҳи 10 дақиқа бо омехтаи хлороформ - метанол ҷунбидан 10 дақиқа ҷудо карда шуд. Онро филтр карда ва барои ҷудо кардани фазаҳо ба омехта 2 мл оби бидестилятсия илова карда, шуда дар даври 3000 чархзанӣ дар тӯли 5 дақиқа центрифуга карданд. Дар қабати болоии обӣ моддаҳои ғайри липидӣ, ки дар об ҳалшаванда ҳастанд. Дар қабати поёни хлороформ липидҳо мавҷуданд.

Ҷузъҳои липидии истихроҷшуда тавассути интиқоли нитроген дар ҳарорати 80-85°С то ҳаҷми 0,1 мл мутамарказонида шуда. Ба колба бо бақияи 0,1 мл экстракт 5-6 мл метанол ва як қатра кислотаи сулфати консентратсия илова карда шуд. Гидролиз ва ҳамзамон метилатсия тавассути гарм кардани ҳарорати 80^0С дар тӯли 30 дақиқа гузаронида шуд. Пас аз хунуккунӣ, маҳсулоти гидролиз ду маротиба бо омехтаи гексан ва эфир ҷудо карда шуданд. Пас аз якҷоя кардани экстрактҳо, онҳоро бо об то pH=7 шуста ва аз болои сулфати натрий хушк карда шуда. 0,1 мл омехтаи гексан ва спирт ба экстракти консентратсия барои ворид кардан ба хроматограф илова карда шуд.

БОБИ III. СИНТЕЗ, ТАҲҚИҚИ ЭФИРҲОИ МУРАККАБИ КИСЛОТАҲОИ ХОЛАН ВА ОМӮЗИШИ БАЪЗЕ РЕАКСИЯҲОИ ОНҲО (МУҲОКИМАИ НАТИҶАҲО)

Дар марҳилаи кунунии рушди илм дар тамоми ҷаҳон оид ба усулҳои беҳтар, роҳҳо ва синтези доруҳои нави таъсирбахш таваҷҷуҳи хосса дода мешавад. Дар робита ба ин, синтези мақсадноки синфҳои нави пайвастаҳои стероидҳо бо хосиятҳои биологии фаъол вазифаи таъхирнопазири олимони соҳҳаҳои химия, дорусозӣ, фармакологҳо ва биохимикҳо мебошад.

Аз сабаби мураккабии синтезҳои онҳо, дар адабиёт шумораи муайяни таҳқиқот мавҷуданд, ки ба ҷустуҷӯӣ пайвастаҳои муфид дар асоси бисёр функсионалии кислотаҳои холан нигаронида шудаанд. Дар байни ҳосилаҳои синтезшудаи кислотаҳои холан амфифилҳои нави литолитикӣ, зиддиилтиҳобӣ, микробҳо, зидди омосӣ, поликатсионӣ ва дигар агентҳои амалан пурарзиш муайян карда шуданд. Ҳосилаҳои кислотаҳои холан, ки гурӯҳҳои гуногуни функсионалӣ доранд, тавлиди як қатор дигар пайвастаҳо бо хосиятҳои дилхоҳи биологиро дар заминаи худ таваҷҷӯҳи махсус медиҳанд.

Ҳамзамон, ба муайян кардани шароити синтези пайвастаҳои аз ҷиҳати биологӣ таваҷҷӯҳи махсус дода шуда инчунин тавсия шудааст, ки онҳоро ҳамчун намунаҳои этанол истифода баранд, то ин ки миқдори кислотаҳои холан дар объектҳои биологӣ муайян карда шаванд. Синтези мақсадноки синфҳои нави пайвастаҳои стероидӣ, масъалаи актуалии олимони соҳаҳои химия, дорусозӣ ва биохимия ба ҳисоб меравад.

Мувофиқати пайвастаҳои синтезкардашудаи онҳо дар адабиёти илмӣ миқдори маҳдуди таҳқиқот, ки ба пайдо намудани пайвастаҳои муфид дар асоси бисёрфунксионалии кислотаҳои холан равона карда шудааст, мавҷуд аст. Аммо бо эфирҳои аминокислотаҳо ва пептидҳо таҳқиқоти илмӣ гузаронида нашудааст ва хосиятҳои физикӣ-химиявии онҳо низ омӯхта

нашудааанд. Дар байни ҳосилаҳои стероидии синтезкардашуда хосиятҳои литолитикӣ, зидиилтиҳоб, зидимикроб, амфифилҳои катионӣ ва дигар маводи гаронбаҳо муқаррар карда шудааанд.

Бинобар ин диққати махсусро ҳосилаҳои кислотаҳои холан дар асоси эфирҳои аминокислотаҳо ва пептидҳои дорои боқимондаҳои глитсерини ифода мекунанд, азбаски дар онҳо қатори гурӯҳҳои функсионалӣ дида мешаванд, ки мувофиқи мақсад тағйир додани сохти химиявӣ ва инчунин синтез намудани пайвастаҳои нав ва имконияти фаъолияти биологии муайянро метавонанд, зоҳир кунанд.

Қайд кардан зарур аст, ки ҳолати кислотаҳои холан ва эфирҳои метилии онҳо аз тарафи муҳаққиқкони ватанӣ омӯзиши қобилияти онҳо дар реаксияҳои характерашон гуногун таҳқиқ шуда буданд. Дар таҳқиқоти диссертатсионии мо диққати махсус ба омӯзиши қобилияти реаксионии баъзе эфирҳои аминокислотаҳо ва пептидҳои онҳо бо кислотаи холан ва ба ҷустуҷӯи синтези пайвастаҳои фаъоли биологӣ равона карда шудааст. Ба ҳайси моддаи аввала мо пайвастагиҳои зеринро мавриди таҳқиқот қарор додем, ки дар дар ҷадвали 1 оварда шудааст.

Ҷадвали 1

Тавсифи кислотаҳои холан ва эфирҳои мураккаби он

№ п/п	Кислотаҳои холан ва эфирҳои мураккаби он	Баромад, %	Ҳ. гуд. ºС	С % Ёфт., Ҳисоб.	Н % Ёфт., Ҳисоб.	Брутто-формула
1	3α-гидрокси-	89	184-185	76.39 76.46	10.56 10.68	$C_{24}H_{40}O_3$
2	3α, 12α-дигидрокси-	74	177-178	73.31 73.36	10.11 10.18	$C_{24}H_{40}O_4$
3	3α, 7α-дигидрокси-	64	140-141	73.40 73.56	10.13 10.18	$C_{24}H_{40}O_4$
4	3α, 7α, 12α-тригидрокси-	87	198-199	70.48 70.54	9.71 9.79	$C_{24}H_{40}O_5$
5	3α, 7α, 12α-трикето-	98	237-238	71.57 71.64	8.39 8.45	$C_{24}H_{34}O_5$
6	3α, 7β-дигидрокси-	88	203-204	73.22 73.36	10.09 10.18	$C_{24}H_{40}O_4$

III.1. Синтези эфирҳои мураккаби кислотаи холан

Ба даст овардани эфирҳои мураккаби кислотаи холан таввассути реаксияи этерификатсия гузаронида мешавад. Ин реаксия таввасути гурӯҳи карбоксили кислотаи холан бо спиртҳои мутлақ мегузарад. Гузаронидани реаксияи этерификасия дар гурӯҳи карбоксил ҳамеша бо мақсади ба даст овардани эфирҳои метил [201], этил [202], дигар спиртҳои паст [203], инчунин спиртҳои олии сохти муқаррарӣ самаранок аст [204].

Дар заминаи кислотаҳои холан конъюгатҳо бо молекулаҳои фаъоли биологӣ тавассути ташаккули бандҳои эфирӣ синтез карда мешаванд [205], ки интиқоли интихобии дору ба узвҳо ва бофтаҳо ва ё заҳролудшавии молекулаи инсонҳоро коҳиш медиҳанд [206].

Тағйирот дар занҷири канорӣ одатан синтези ҳосилаҳои ба монанди эфирҳо ва амидҳоро дар бар мегирад. Ғайр аз ин, тағйиротҳо ба амал меоянд, ки бо тағйирёбии дарозии занҷири тараф ё ҷорӣ шудани гурӯҳҳои нави функсионалӣ ҳамроҳӣ мекунанд.

Тағйироти химиявии гурӯҳҳои гидроксилӣ ва карбоксилии кислотаҳои холани имкон медиҳад, ки ҳосилаҳои дорои хусусияти васеи фаъолияти биологӣ ба даст оварда шаванд [207, 208].

Мақсади кори мо дар ин боб омӯхтани рафтори 3α, 7β-дигидрокси, 3α-гидрокси, 3α, 7α-дигидрокси, 3α, 12α-дигидрокси, 3α, 7α, 12α-тригидрокси, 3α, 7α, 12α-трикето кислотаи холан дар реаксияҳои этерификатсия, ки дар гурӯҳи карбоксилҳо рух медиҳанд, синтези эфирҳо ва таъсиси сохтори маҳсулоти ҳосилшуда мебошад.

Эфирҳои нави синтезшудаи 3α, 7β-дигидроксиди-5β- холан метавонанд ҳамчун намунаҳои маъмул барои муайян кардани миқдори як қатор стероидҳо, ба монанди кислотаҳои холан дар ашёи биологӣ, инчунин миёнаравҳои синтези литолитикӣ, доруҳои илтиҳобӣ, антибактериявӣ ва

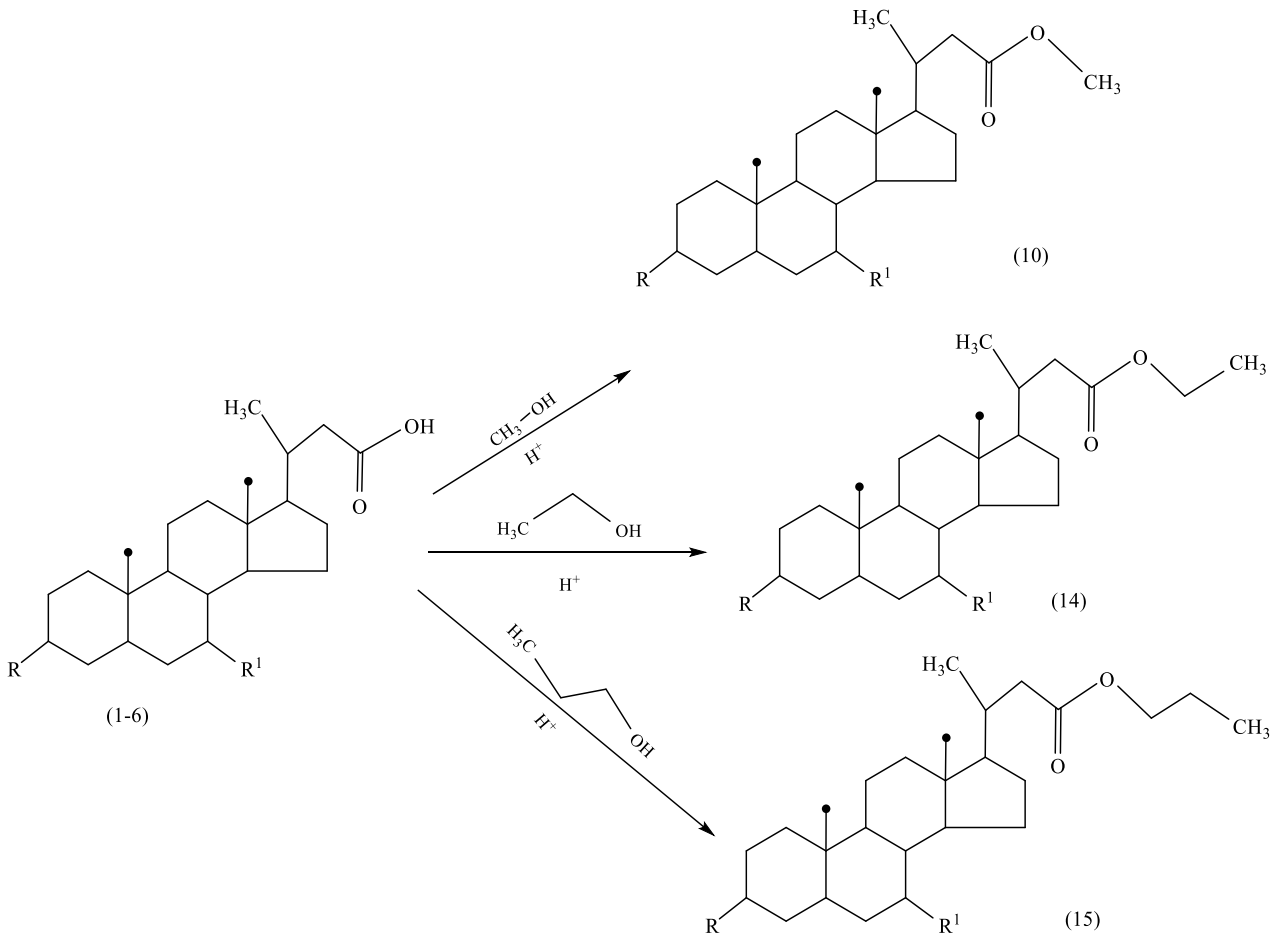
барои синтези амфифилҳои катион истифода шаванд. Дар нақша, зерин гузаронидани таҳқиқотҳо барои эҷоди пайвастагиҳои нави литолитикӣ, гипохолестринимикӣ ва гепатопротекториро дар асоси баъзе стероидҳо, ба монанди кислотаҳои холан пешбинӣ мекунад.

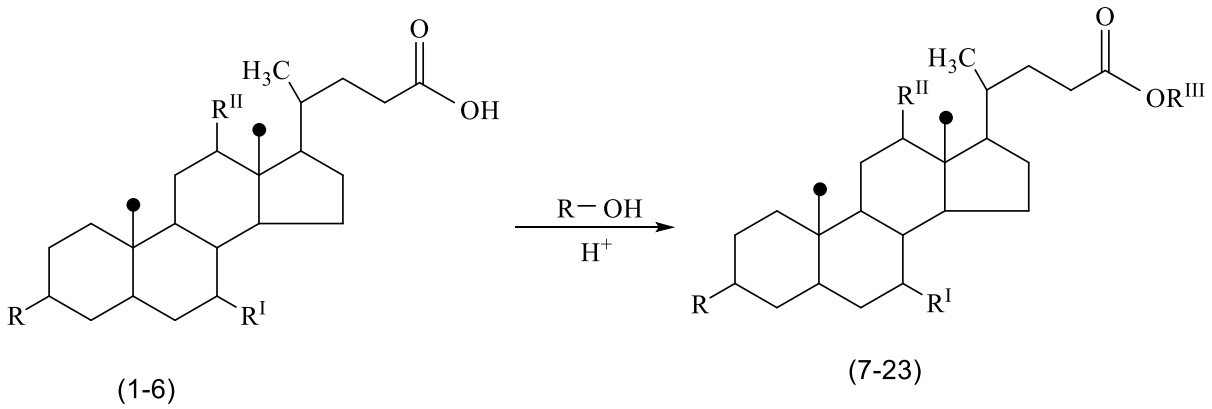
Дар ин самт қайд кардан зарур аст, ки масъалаи таҳқиқотҳои гузаронидашуда, эҳтимолияти пайдо намудани роҳҳои истифодаи стероидҳои табиӣ бо мақсади синтези пайвастаҳои фаъоли биологии барои табобати беморихои ҷигар ва роҳҳои талхабарорӣ зарур ба ҳисоб мераванд. Ба ҷустуҷӯи хеле фоиданоки омили метилиронӣ, этилиронӣ, пропилиронӣ, изопропилиронӣ ва изобутилирониро барои кислотаи холан дар кор, мо усули Фишерро истифода намудем [209, 210, 211].

Дар натиҷаи гузаронидани реаксияи этерификатсия, аз рӯи спиртҳои дар боло зикршуда ва кислотаҳои холан аз тарафи мо якқатор эфирҳои мураккаби мувофиқ (7-23) синтез карда шуданд. Реаксия ҳангоми ҷӯшиши спиртҳо бо кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холан дар иштироки кислотаи сулфати консентронида амалӣ карда шуд [212, 213, 214].

Номгӯи пайвастаҳои (1-23), баромад бо %, ҳарорати гудозиш ва қиматҳҳои таҳлили элементӣ дар ҷадвали 2 оварда шудааст. Чӣ тавре аз ҷадвали 2 дида мешавад баромади эфирҳои мураккаби кислотаи холан то ҳудудҳои 80-92 % ташкил медиҳанд.

Нақшаи 19





Дар ин чо R=OH, R^1=R^2=H, R^3=CH_3 (7); R=R^{II}=OH, R^I=H, R^{III}=CH_3 (8); R=R^I= OH, R^{II}=H, R^{III}=CH_3 (9); R=R^I=OH, R^{II}=H, R^{III}=CH_3 (10); R=R^I= R^{II}= OH, R^{III}=CH_3 (11); R=R^I= R^{II}=OH, R^{III}=CH_3 (12); R=R^{II}=OH, R^I=H, R^{III}=C_2H_5; (13);

$R=R^{I}=OH$, $R^{II}=H$, $R^{III}=C_2H_5$ (14); $R=R^{I}=OH$, $R^{II}=H$, $R^{III}=C_3H_7$ (15); $R=R^{I}=OH$, $R^{II}=H$, $R^{III}=C_4H_9$ (16); $R=OH$, $R^{I}=R^{II}=H$, $R^{III}=C_3H_7$ (17); $R=R^{II}=OH$, $R^{I}=H$, $R^{III}=C_3H_7$ (18); $R=R^{I}=OH$, $R^{II}=H$, $R^{III}=C_3H_7$ (19); $R=R^{I}=OH$, $R^{II}=H$, $R^{III}=C_3H_7$ (20); $R=R^{I}=R^{II}=OH$, $R^{III}=C_3H_7$ (21); $R=R^{I}=R^{II}=OH$, $R^{III}=C_3H_7$ (22); $R=CH_3CO$, $R^{I}=OH$, $R^{II}=H$, $R^{III}=C_3H_7$ (23);

Саҳеҳияти онҳо тавассути хроматографияи маҳинқабат ва хроматографи гази моеъги санҷиш карда шуд. Таҳлилҳо дар пластинкаҳои Силуфол гузаронида шуда, буғи йод ҳамчун ошкоркунанда истифода шудааст. Барои таҳлили моддаҳои синтези эфирҳо, системаи элюент $CHCl_3$:CH_3OH дар таносуби (8:2) истифода шудааст. Дар хроматографии моеъгии газӣ аз руйи барномаи коммпиютери дар дастгоҳи Agilent 7890B дараҷаи тозагии моддаҳо муайян карда шуд.

Мавҷудияти гурӯҳи эфирҳо дар пайвастаҳои бадастомада (7-23) бо истифода аз спектри инфрасурх ва РМП, таҳлили элементӣ ва инчунин бо усули химиявӣ муқаррар карда шудааст.

Ҷадвали 2

Тавсифи эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан

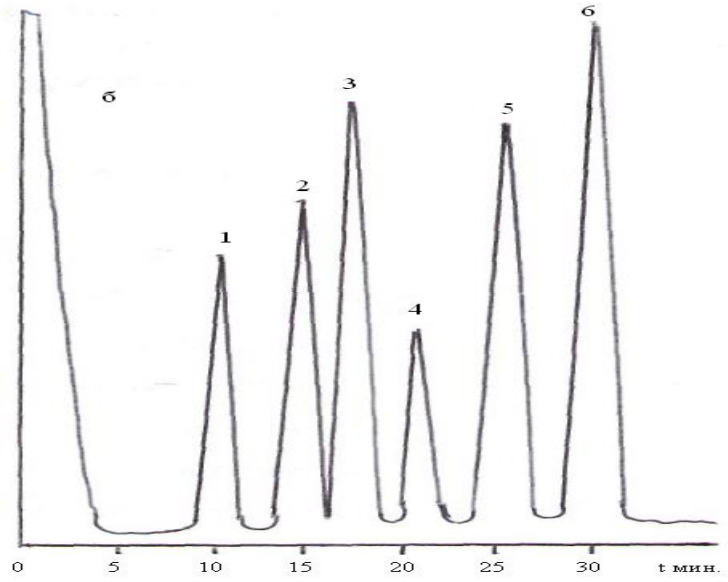
№ п/п	Кислотаҳои холан ва эфирҳои метилии он	Тавлид, %	Ҳ. гуд. ºС	С % Ёфт., Ҳисоб.	Н % Ёфт., Ҳисоб.	Брутто-формула
7	Эфири метилии 3α-гидрокси-	96	129-130	76.71 76.78	10.78 10.83	$C_{25}H_{42}O_3$
8	Эфири метилии 3α,12α-дигидрокси-	96	75-76	73.79 73.95	10.25 10.34	$C_{25}H_{42}O_4$
9	Эфири метилии 3α,7α-дигидрокси-	91	42-43	73.86 73.95	10.40 10.44	$C_{25}H_{42}O_4$
10	Эфири метили 3α, 7β-дигидрокси-5β-	92	149-150	73.84 73.95	10.28 10.34	$C_{25}H_{42}O_4$
11	Эфири метилии 3α,7α12α,-тригидрокси-	93	156-157	71.08 71.10	9.80 9.94	$C_{25}H_{42}O_5$
12	Эфири метилии 3α,7α12α,-трикето-	97	241-242	72.21 72.29	8.50 8.65	$C_{25}H_{36}O_5$
13	Эфири этили 3α, 12α-дигидрокси-	92	81-82	73.74 73.89	10.80 10.92	$C_{26}H_{45}O_4$
14	Эфири этили 3α, 7β-дигидрокси--5β-	90	172-173	74.14 73.29	10.37 10.42	$C_{26}H_{44}O_4$
15	Эфири пропили 3α, 7β-дигидрокси-	87	185-186	74.36 74.54	10.56 10.77	$C_{27}H_{47}O_4$
16	Эфири изобутили 3α, 7β-дигидрокси-5β-	89	190-191	75.89 75.99	10.82 10.88	$C_{28}H_{46}O_4$

17	Эфири изопропили 3α-гидрокси -5β-	92	83-84	73.39 77.46	10.98 11,18	$C_{27}H_{46}O_3$
18	Эфири изопропили 3α,12α-дигидрокси-5β-	89	69-70	74.57 74.60	10.59 10.66	$C_{27}H_{46}O_4$
19	Эфири изопропили 3α,7α-дигидрокси-5β-	95	92-93	74.52 74.60	10.54 10.66	$C_{27}H_{46}O_4$
20	Эфири изопропили 3α,7β-дигидрокси-5β-	91	163-164	74.53 74.60	10.60 10.76	$C_{27}H_{46}O_4$
21	Эфири изопропили 3α, 7α, 12α-тригидрокси-5β-	94	85-86	74.68 74.72	12.37 12.45	$C_{27}H_{54}O_5$
22	Эфири изопропили 3α, 7α, 12α-трикето-5β-	88	212-213	74.67 74.72	12.39 12.45	$C_{27}H_{54}O_5$
23	Эфири изопропили 3α-ацетокси-7β-гидрокси-5β-	86	41-42	72.89 73.04	10.05 10.15	$C_{29}H_{48}O_5$

Таҳқиқотҳои спектри инфрасурхи онҳо омили гузариши реаксияро тасдиқ мекунанд, бо пайдошавии хатҳои шиддатнок дар спектрҳои ҳамаи пайвастаҳо дар соҳаҳои 1290-1160 $см^{-1}$ маълум мешавад, ки мавҷудияти гурӯҳои эфирҳои мураккабро дар молекулаи моддаи таҳқиқшаванда тавсиф мекунад. Дар спектри инфрасурхи пайвастаҳои (10-23) хатҳои васеи фурӯбарӣ дар соҳаҳои 3165-3456 $см^{1}$ пайдо шуданд, ки ба лаппишҳои валентӣ гурӯҳи OH мувофиқ дониста шудааст.

Сохти эфирҳои мураккаби (5, 12, 22) бо методи спектри инфрасурх тасдиқ шуда буд. Дар расми 2. ба сифати мисол спектри инфрасурхи эфири этили кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холан оварда шудааст.

Дараҷаи тозагии эфирҳои ҳосилкардашуда бо усули хромотографияи газу моеъ (ХГМ) тасдиқ шудааст, ки дар расми 1 дидан мумкин аст.



Расми 1. Хромотограммаи омехтаи 1-метилӣ, 2-этилӣ, 3-пропилӣ, 4-изопропилӣ ва 5-изобутилии эфирҳои кислотаи 3α. 7 β- дигидрокси-5β-холан

Эфирҳои синтезкардашудаи нави кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холаниро дар шароитҳои зерин хромотографияи газу моеъ (ХГМ)

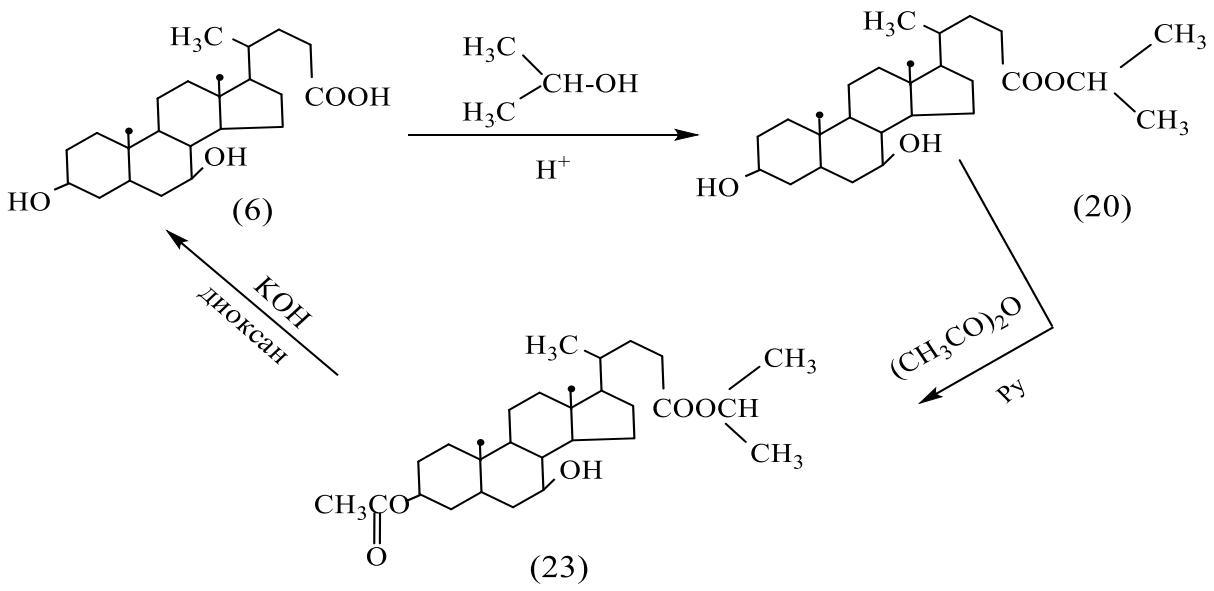
намудем: ҳарорати колонка 255 ºС, бухоркунак 290 ºС, детектор 280 ºС, суръати газ-баранда 40 мл/дақ., гази гидроген 30 мл/дақ., дар хромотони N-AW қутри биниш 0.160-0.200 мм, ки 3% SE-30 дорад. Дар расми 1 хромотограммаи омехтаи метилӣ, этилӣ, пропилӣ, изопропилӣ ва изобутилии эфирҳои кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холан оварда шудааст.

Сохти пайвастагиҳои синтезкардашуда бо усули спектри инфрасурх СИ, инчунин бо таҳлили элементӣ тасдиқ карда шудаанд.

Барои исботи сохти пайвастаи (20), яъне эфири изопропили кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холан синтези мутақобил гузаронида шуд. Эфири изопропили кислотаи 3-атсетокси-7β-гидрокси-5β-холании (23) маълум аст. Аз ҷониби мо ин синтез аз нав ба амал оварда шуд, пайвастаи муайян ҷудо карда шуд, ки сохти он ба қадри кифоя комилан муайян карда шуд.

Барои ҳалли ин масъала аз тарафи мо дар навбати аввал реаксияи атсилиронӣ аз рӯй гурӯҳи амалкунандаи гидроксилӣ дар ҳолати С-3 (23), сипас гидролизи минбаъдаи пайвастаи (20) то (6) омӯхта шуд.

Нақшаи 20

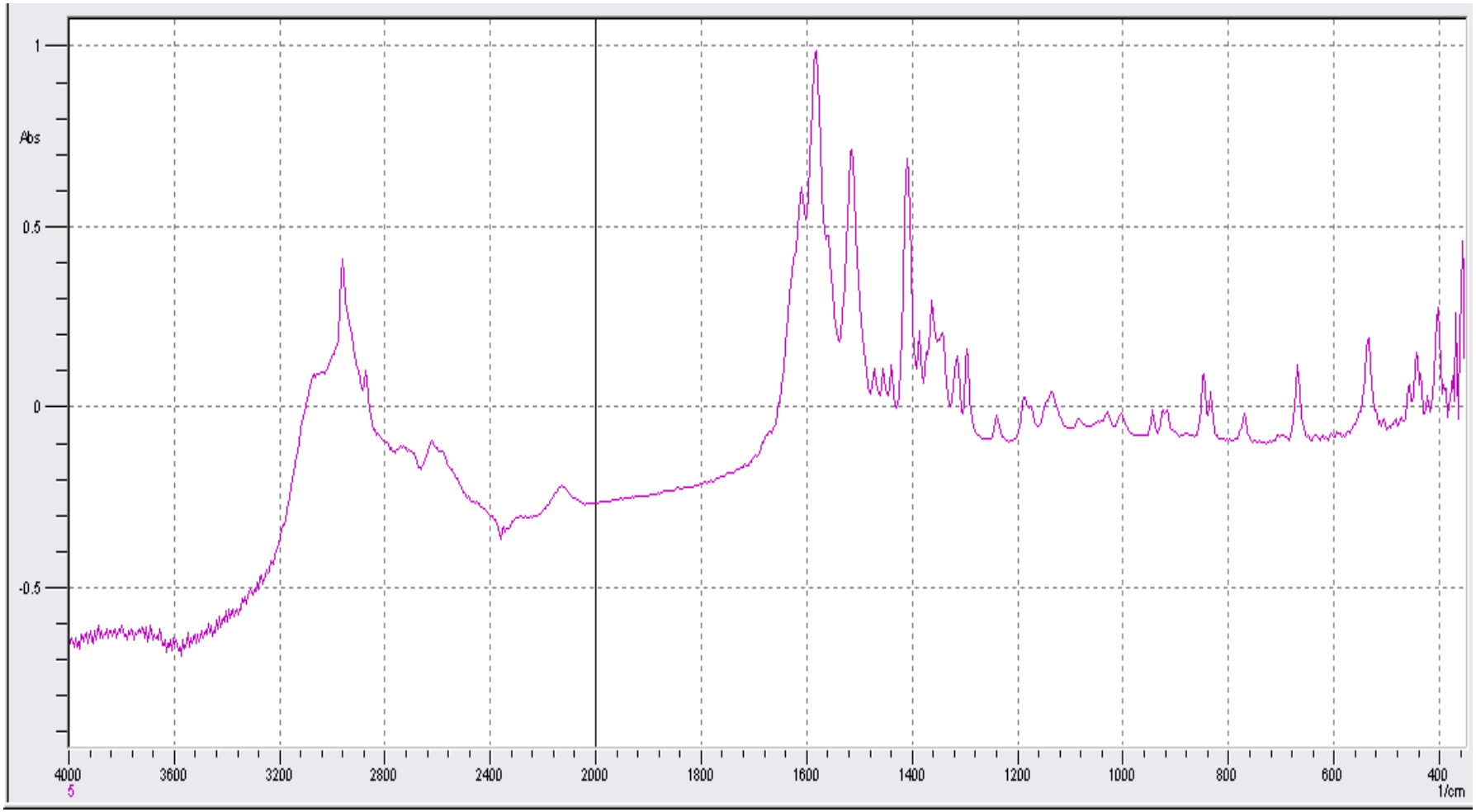


Дар расми 3 спектри массавии эфири этили 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан оварда шудааст. Дар асоси маълумотҳои ба даст омада муайян карда шудааст, ки спектри массави фрагментшавии асоси (ба қисмҳо ҷудо шудан) пайвастан эфири этилии 3α,7β-дигидрокси-5β- кислотаи холан ба ҳосил шудани молекулаҳо оварда мерасонад ва массаи моддаи мазкурро тасдиқ менамояд. Дар натиҷаи боз ҳам таҷзияшавӣ ин модда ба амал ояд, он гоҳ банди химияви байни карбонҳое, ки гурӯҳҳои гидрооксилӣ доранд, дарҷ карда мешавад (яъне занҷири карбони дароз мешавад). Дар оянда боз таҷзияи ион гузашта боқимондаи эфирҳо 146 (60,8%) ҳосил мешаванд.

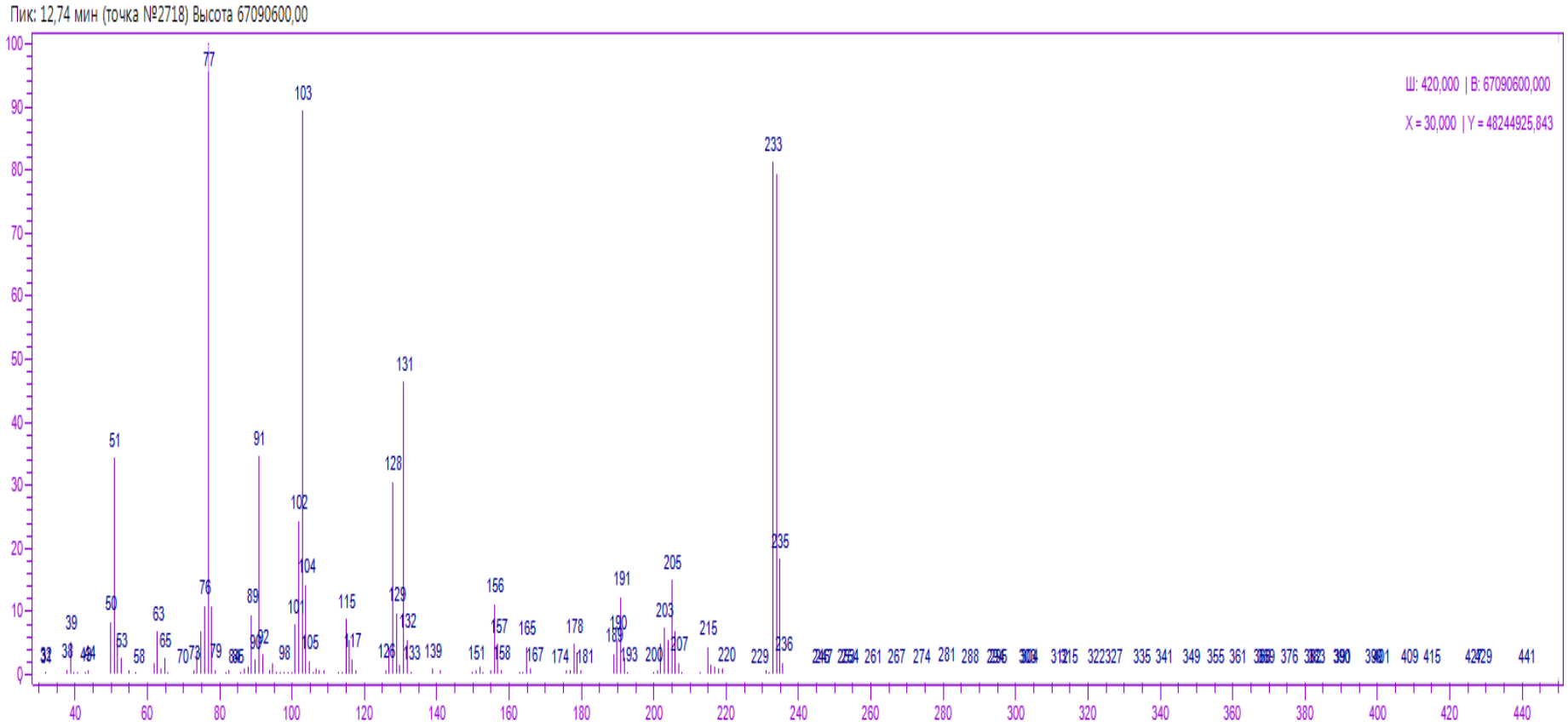
Дар расми 4 РМП-и эфири метилии 3α,7β-дигидрокси-5β- кислотаи холан (9) оварда шудааст. Чи тавре ки аз расми мазкур маълум аст, дар ҳудудҳои δ = 0.87, 0.98, 1.15 ва 3.68 ҳ.м. сигналҳои протонҳои -CH_3-18, -CH_3-21, -CH_3-19 ва -CH_3-25 аз кислотаи холан дар намуди синглет дида мешавад. Сигналҳои протонҳои метилени экзосикли ва эндосиклии-ро дар ҳудуди 1,05-2.5 ҳ.м. дар намуди дублет (д), мультиплет (м), дублет-дублет (дд), дублет-мультиплет (дм), дублет-дублет-дублет (ддд) ва дублет-дублет-дублет-дублет (дддд) дида мешавад, сигналҳои протонҳои –ОН -и сикли стероидҳо-ро низ дар ҳудуди 3,5 ҳ.м. дар намуди синглети васъе дида мешаванд, ки дар қисми эксперименталии кор муфассал оварда шудааст.

Дар спектри инфрасурхи эфири (9) ҳудуди 1600 $см^{-1}$ фурӯбарии шиддатноки лаппиши валентии банди С=О боқимондаи ивазшудаи –СООН-ро дида мешевад, фурӯбари дар ҳудуди 3200-2400 $см^{-1}$ бошад аз гурӯҳи аввалияи ОН-и сикли циклогексани кислотаи холан далолат медиҳад.

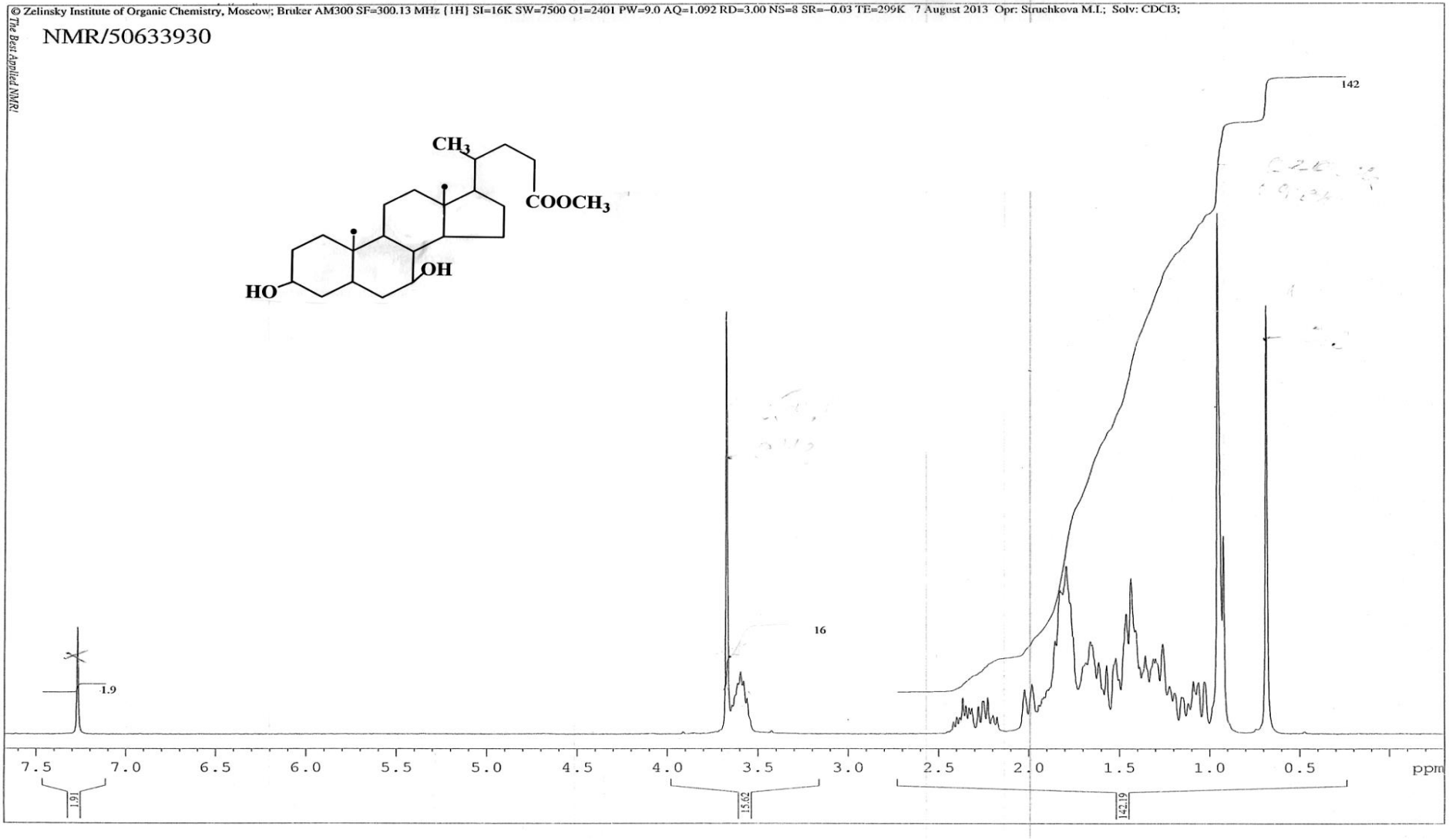
Хулоса қайд кардан лозим аст, ки аз маълумотҳои спектроскопии СИ-, спектри масссавӣ, РМП ва хромотографияи гази моъегӣ реаксияи этирификатсия байни кислотаҳои холан ва спиртҳо дар намуди регионселективи ба эвази гӯрӯҳи ОН-и карбоксили гузаштанро тасдиқ менамоянд.



Расми 2. Спектри инфрасурхи эфири этилии кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холан (14)



Расми 3. Спектри массавии эфири этилии кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холан (14)



Расми 4. РМП эфири этилии 3α,7β-дигидрокси-5β- кислотаи холан (14)

III.2. Синтези атсилҳосилаҳои эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан

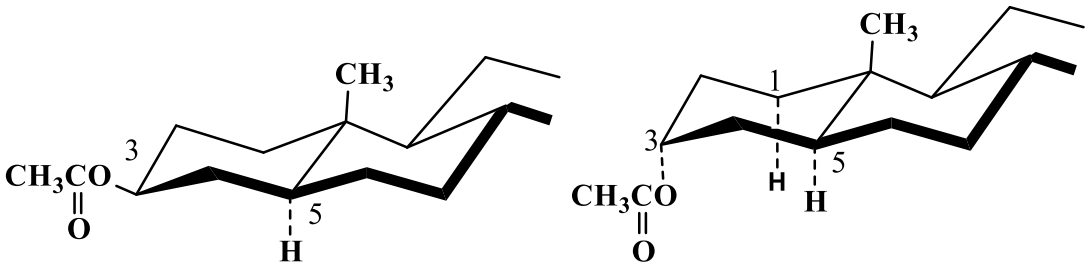
Якчанд роҳҳои тартиб додани барномаи синтези мақсадноки маводи доругии нав мавҷуд аст, ки ба наздикшавӣ ва синтез кардани пайвастаҳои эҳтимолияти маводи доруворӣ дошта оварда мерасонад. Ин пеш аз ҳама хеле самаранок методи тағйир додани сохти моддаҳои доругии синтезкардашуда (синтетикӣ) ё табиӣ буд (масалан, стероидҳои намуди кислотаи холан), ки имконияти ҳосил намудани қатори маводи зиддимикробӣ, литолитикӣ ва гепатопротекториро доранд [215, 216, 217, 218].

Аз рӯи синтези ҳосилаҳои кислотаи холании бо қисми гидроксилӣ амалкунанда шумораи бениҳоят ками корҳои илмӣ нашр шудааст [219-220].

Дар молекулаҳои стероиди дидашаванда, агар ҳалқаи сиклогексанӣ сахт бо ҳалқаи дигар пайваст бошад, он гоҳ ҷонишин дар он, масалан гурӯҳи гидроксилӣ, метавонад ё дар ҳолати экваторӣ ё оксиалӣ қарор дошта бошад. Гурӯҳи экваторӣ осон атсилиронида мешавад. Нисбат ба гурӯҳи оксиалӣ дар худи ҳамон ҳолат ва ин қоида барои ҳамаи спиртҳои стероидҳои сер (ҳаднок) бе истисно ҳаққонӣ аст.

Гурӯҳи экваторӣ дар ҳолати нисбатан дастрас қарор дорад, гурӯҳи оксиалӣ бошад дар эпимераи 2 бо 1,3-таъсири мутақобили бо 1α-5α-атомҳои гидроген мушкил шудааст (душвории фазогӣ мекашад).

Нақшаи 21



I II

Атсилиронии эфири метили кислотаи 3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холан ва баъзе ҳосилаҳои он бо ангидриди атсетат хеле муфассал омӯхта шудааст, аммо маълумот дар бораи дигар эфирҳои мураккаб бо ангидриди атсетат ва дигар омилҳои атсилиронӣ кам аст [221, 222, 223].

Лекин, аз нигоҳи мо аҳамияти мустақили назариявиро таҳқиқоти боҳамтаъсиркунӣ имконияти хосияти химиявии баъзе эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан ифода мекунад, чунки ин васеъ намудани маълумотро дар бораи қобилияти реаксионии кислотаи мазкур ва раванди онро дар реаксияҳои характери мухталифдошта имкон медиҳад.

Ба сифати объекти таҳқиқоти моддаҳои ибтидоӣ барои атсилиронӣ дар мисоли эфирҳои метилӣ-, этилӣ-, пропилӣ-, изопропилӣ- ва изобутилии кислотаҳои холанро мавриди истифода шуда буд. Вобаста ба ин, аз тарафи мо рафтори гурӯҳҳои амалкунандаи гидроксилӣ дар карбон С-3 ва С-7 дар молекулаҳои эфирҳои мураккаби мухталифи кислотаҳои холан дар реаксияҳои атсилиронӣ омӯхта шуданд.

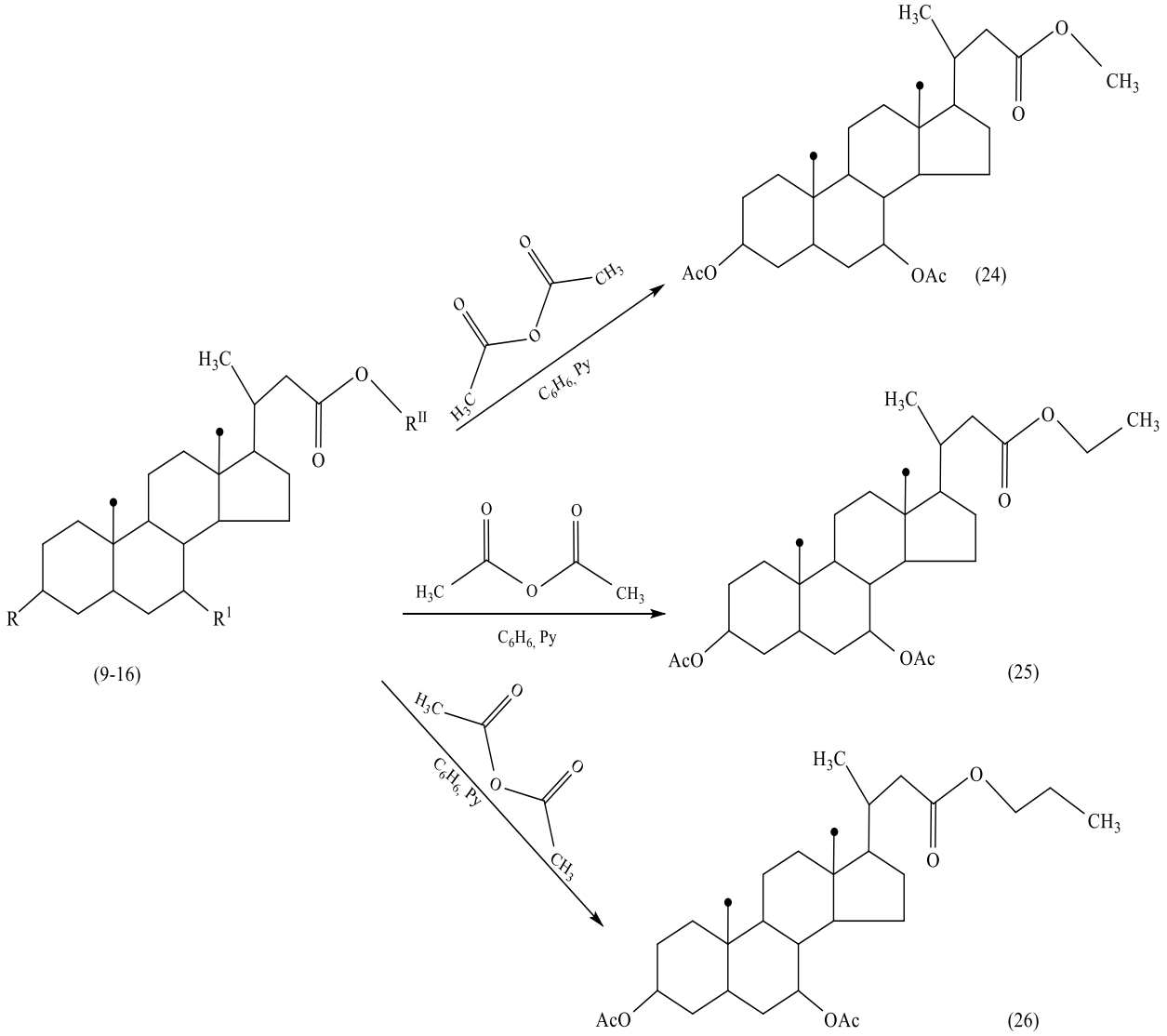
Гузариши реаксияи мазкур бо истифодаи миқдори дукаратаи ангидриди атсетат дар ҳарорати 25^0С муддати 19-20 соат дар ҳалкунандаи бензол бо иштироки пиридин гузаронида шудааст, ҳосилшавии эфирҳои мураккаби кислотаи 3α,7β-диатсетокси-5β-холан (24-30), бо баромади тақрибан миқдорӣ, новобаста аз тарафи эфирҳои мураккаби истифодашуда мушоҳида мешавад.

Дар шароити пайдокардашуда атсилиронии эфирҳои метилӣ-, этилӣ-, пропилӣ-, изопропилӣ-ва изобутилии кислотаи 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан, 3α, 7α-дигидрокси-5β-холан ба вуҷуд оварда шуда буд [224, 225].

Маълум мешавад агар реаксияи атсилиронии эфирҳои мураккаби мухталифи кислотаҳои 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан, 3α, 7α-дигидрокси-5β-холан дар муддати 20 соат амалӣ карда шавад, он гоҳ новобаста аз он ки гурӯҳи гидроксилӣ дар ҳолатҳои α ё β дар кадом мавқеъ қарор дорад онҳо атсилиронида мешаванд.

Ҳамин тариқ ба мо муайян намудани он ки реаксияи атсилиронӣ аз давомнокии реаксия вобастагӣ дорад, муяссар гардид.

Нақшаи 22



R= R^1=OH, R^2 =CH_3 (9)

R= R^1=OH, R^2 =C_2H_5 (10)

R= R^1=OH, R^2 =C_3H_7 (11)

Дар инҷо: R= CH_3 (24);-C_2H_5 (25); -C_3H_7 (26).

Боз аз тарафи мо кӯшиши синтези боҳамтаъсиркунӣ бо мақсади муайян намудани сохти кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холан (6) ва эфири метили кислотаи 3α,7β-диатсетокси-5β-холан - (26) иҷро шуд. Барои ҳалли ин масъала

аз ҷониби мо реаксияи гидролиз, бо маҳлули 30%-и ишқори калий зуд бо туршкунӣ бо кислотаи 3α,7β-диатсетоксихолан (26) ва реаксияи яктарафаи атсилиронии кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холан-(6) бо истифодаи миқдори дукаратаи омили атсилиронӣ ва пиридин, инчунин метилиронии кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холан омӯхта шуд.

Таҳлили спектри, инфрасурх қиматҳои таҳлили элементии атсилҳосилаҳо нишон доданд, ки ҳангоми гузаронидани реаксияи атсилиронии эфирҳои мураккаби кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холани ягон хел реаксияҳои иловагӣ ба амал намеояд.

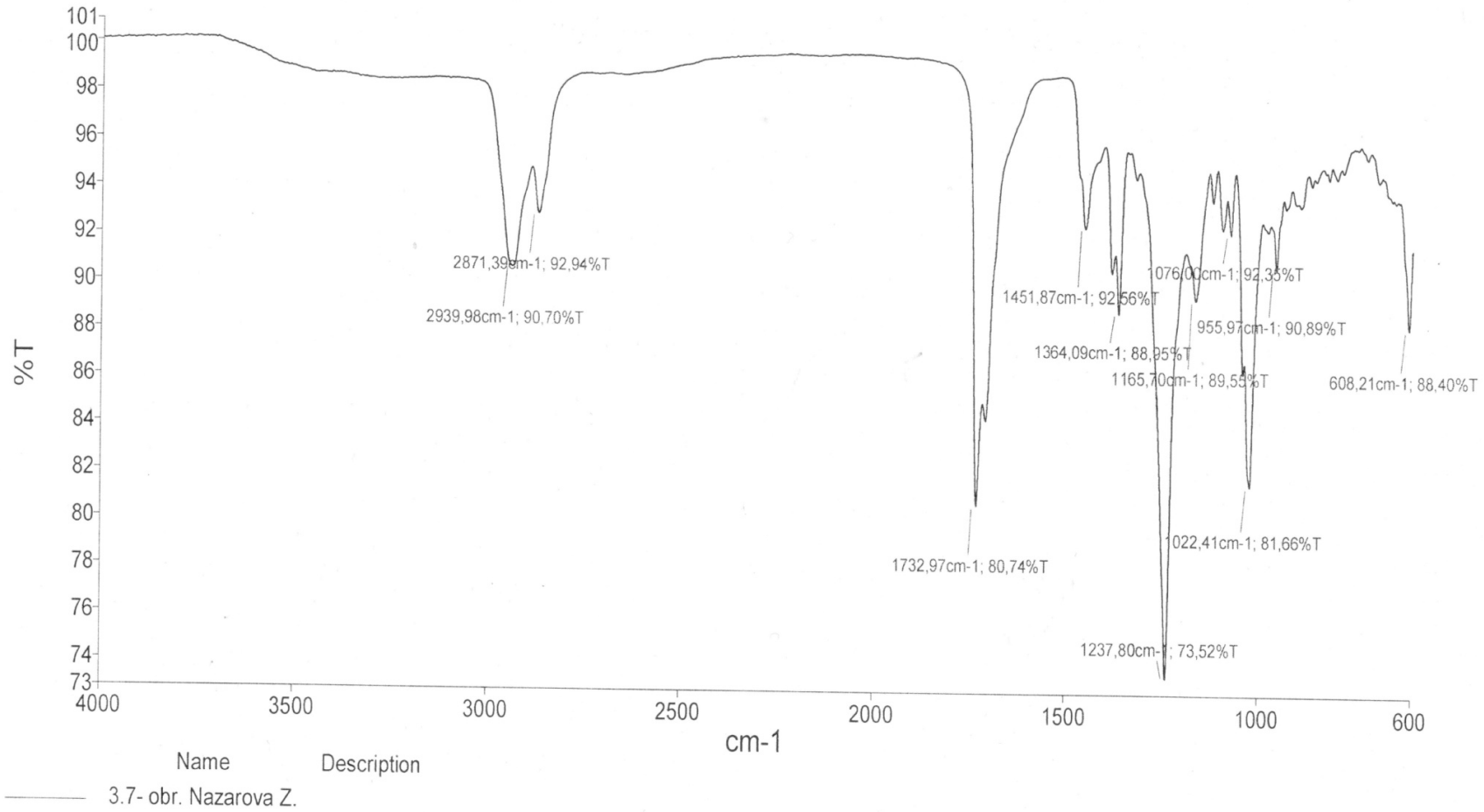
Дар спектри инфрасурх расми 5 ҳосилшудаи молекулаҳои мувофиқи стероидҳои атсилҳосилаҳо (24-25) хатҳои махсуси шиддатноки фурӯбарии лаппиши валентии дар соҳаҳои 1290, 1250 $см^{-1}$ ва 1343-1350 $см^{-1}$ мушоҳида карда шудаанд, ки ин хатҳои фурӯбарии C(O)-O-C аз гурӯҳи эфири далолат медиҳад, инчунин нопадидшавии хатҳои фурӯбарии лаппиши валентии гурӯҳҳои гидроксилӣ дар соҳаҳои 3150-3450 $см^{-1}$ мушоҳида карда шудаанд.

Дар расми 6 РМП-и эфири метилии 3α,7β-диасетокси-5β- кислотаи холан (29) оварда шудааст. Дар пайвастаҳо сигналҳои протонҳои -CH_3-18, -CH_3-21, -CH_3-19 ва -CH_3-25 дар намуди синглет дар ҷойҳои худ дида мешавад. Сигналҳои протонҳои метилени экзосикли ва эндосиклии низ чи тавре, ки дар эфирҳо дида мешавад мушоҳида мешавад. Қайд кардан лозим аст, ки дар ҳудудҳои 1.0-1.3 ҳ.м. сигналҳои нави дар намуди синглет протонҳои гурӯҳи атсилиро мушоҳида кардан мумкин аст, ки ин далолати гузашти реаксияи атсилиронии гурӯҳи OH-ҳои C-3 ва C-7 мебошад.

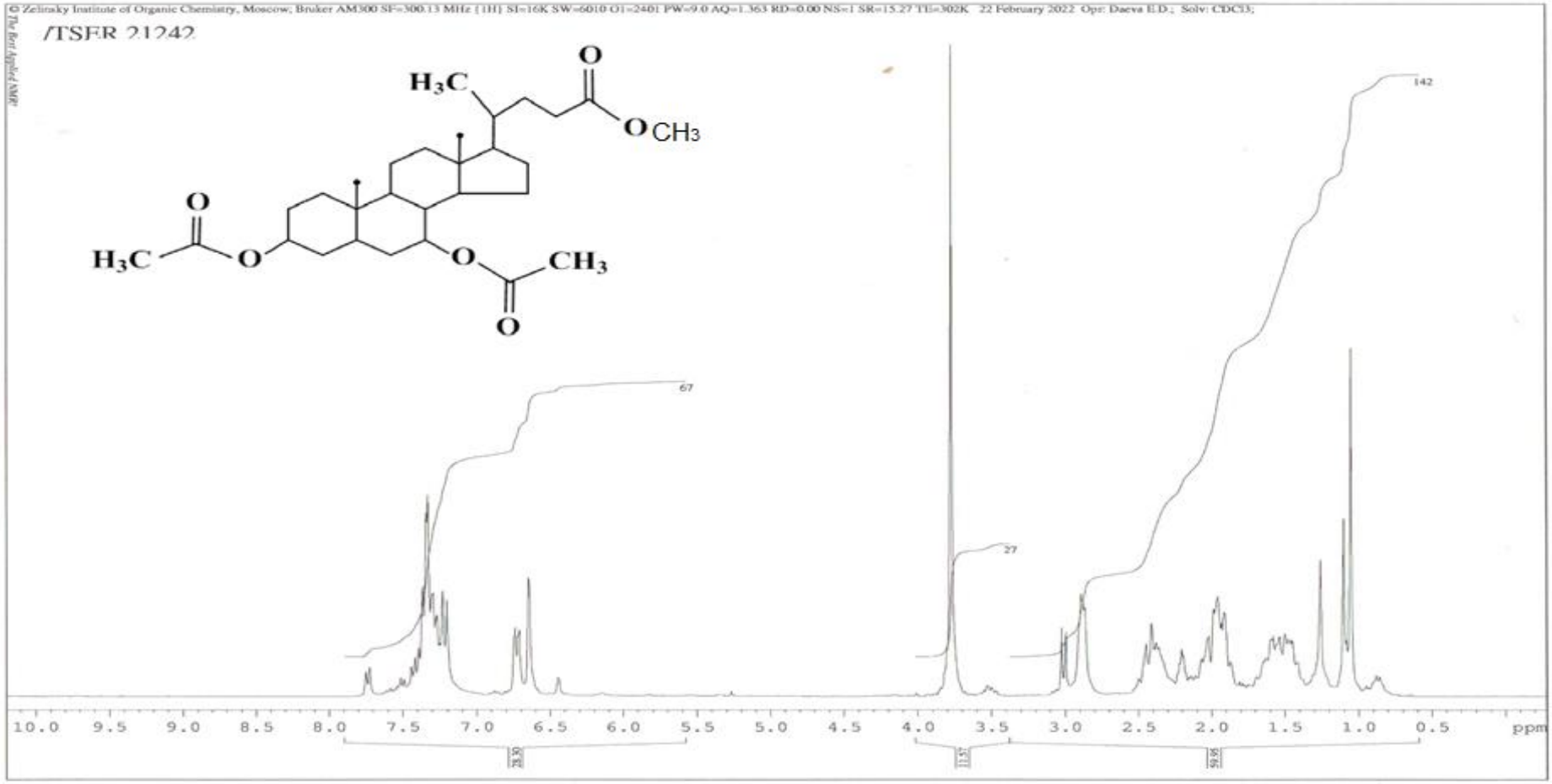
Айни ҳол сигналҳое, ки барои протонҳои OH-и эфирҳо таълуқ доштаро дар пайвастаҳо дида намешавад. Ин аз он далолат медиҳад, ки дар ду протонҳои OH-ҳои C-3 ва C-7 ба гурӯҳи атсили иваз шудааст.

Дар спектри инфрасурхи атсилҳосилаҳои эфирҳои кислотаи холан дар худуди 1600 см$^{-1}$ фурӯбарии нави шиддатноки лаппиши валентии банди С=О гурӯҳи атсилиро дида мешавад.

Ҳамин тариқ қайд кардан лозим аст, ки аз маълумотҳои спектроскопии СИ-, спектри масссавӣ ва РМП-и ^{1}Н реаксияи атсилонии эфирҳо фақат ба ивази ҳидрогени гӯрӯҳи ОН-и С-3 ва С-7 гузаштанро тасдиқ менамоянд.



Расми 5. Спектри инфрасурхи эфири метилии 3α, 7α -диатсетокси-5β-кислотаи холан (29)



Расми 6. РМП- Эфири метилии 3α, 7α -дитсетокси-5β-кислотаи холан (29)

Ҷадвали 3

Собитаҳои муҳими физикӣ-химиявии эфирҳои атсили кислотаи холан

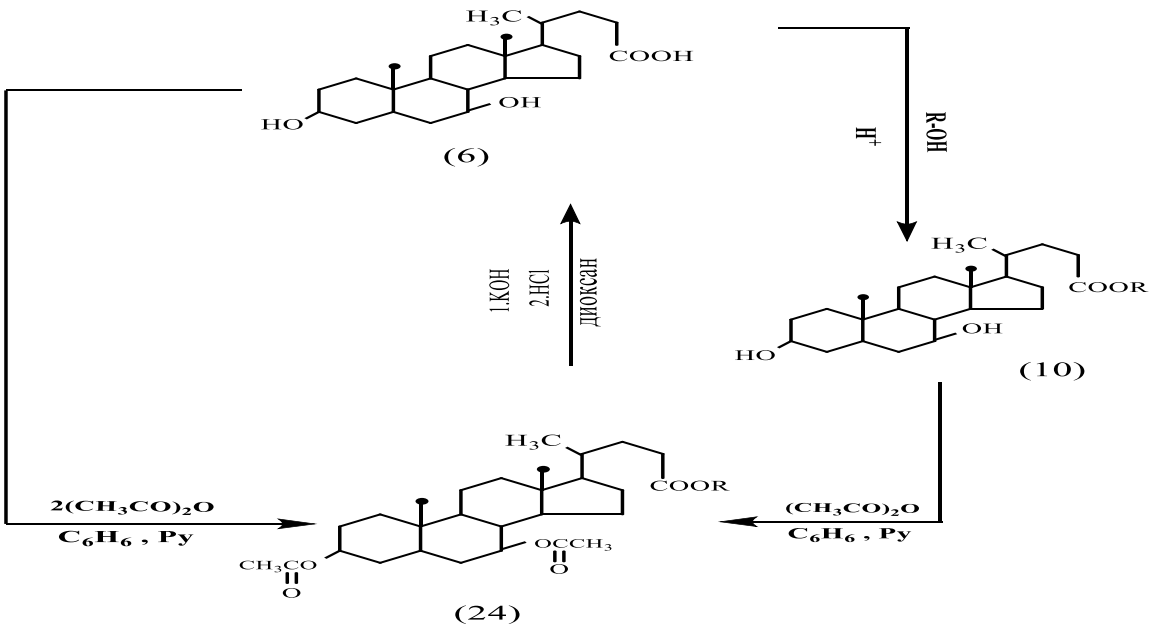
№	Кислотаҳои холан ва атсилҳосилаҳои он	Баромад, %	Ҳ. гуд. ºС	С % Ёфт, Ҳисоб.	Н % Ёфт, Ҳисоб.	Брутто формула
24	Эфири метилии 3α,7β - диатсетокси-5β-кислотаи холан	75	71-72	70.84 71.03	9.40 9.48	$C_{29}H_{46}O_6$
25	Эфири этили 3α,7β -диатсетокси-5β-кислотаи холан	86	62-63	71.37 71.40	9.49 9.58	$C_{30}H_{48}O_6$
26	Эфири пропили 3α,7β - диатсетокси-5β-кислотаи холан	77	59-60	71.05 71.11	9.88 9.94	$C_{31}H_{50}O_6$
27	Эфир изопропили 3α,7β - диацетокси-5β-кислотаи холан	88	64-65	71.68 71.77	9.67 9.73	$C_{31}H_{50}O_6$
28	Эфири изобутили 3α,7β - диатсетокси-5β-кислотаи холан	79	56-57	72.06 72.15	9.80 9.83	$C_{32}H_{52}O_6$
29	Эфири метилии 3α,7α - диатсетокси-5β-кислотаи холан	79	73-74	70.84 71.03	9.40 9.68	$C_{29}H_{46}O_6$
30	Эфири этили 3α,7α -диатсетокси-5β-кислотаи холан	83	72-73	71.37 71.40	9.49 9.58	$C_{30}H_{48}O_6$
31	Эфири пропили 3α,7α - диатсетокси-5β-кислотаи холан	79	79-80	71.05 71.11	9.88 9.94	$C_{31}H_{50}O_6$

32	Эфир изопропили 3α,7α - диацетокси-5β-кислотаи холан	86	74-75	71.68 71.77	9.67 9.73	$C_{31}H_{50}O_6$
33	Эфири изобутили 3α,7α - диатсетокси-5β-кислотаи холан	76	76-77	72.06 72.15	9.80 9.83	$C_{32}H_{52}O_6$

Дар натиҷаи тадқиқотҳои мазкур муайян гардид, ки пайвастаҳои зерин таввасути ташхисҳои сохт ва структураи онҳо тасдиқ шудаанд [226].

Барои омӯхтан ва гузариши реаксияи мазкур мо ба ғайр аз усулҳои физикӣ-химиявӣ мо реаксияи мутақобилро истифода намудем.

Нақшаи 23



Собитҳои муҳим, тавлид ва қиматҳои таҳлили элементии пайвастаҳои синтезкардашуда дар ҷадвали 3 оварда шудаанд. Муайян шудааст, ки баромади атсилҳосилаҳо ҳангоми истифодаи эфирҳои метили ва изопропилӣ дар кислотаи 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан ва 3α, 7 α -дигидрокси-5β-холан зиёд мешавад.

Натиҷаҳои бадастомадаи спектри инфрасурх ва қиматҳои таҳлили элементӣ аз он шаҳодат медиҳад, ки реаксияи атсилиронӣ бо тавлиди хуб амалӣ мешавад, маҳсулотҳои ивазшавии атомҳои гидроген дар гурӯҳои ОН дар ҳолати С-3 ва С-7 молекулаҳои стероид ҳосил мешаванд.

Ҳамин тариқ, аз тарафи мо ҳолати эфирҳои мураккаби кислотаи 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан ва 3α, 7α-дигидрокси-5β-холан дар реаксияҳои атсилиронӣ таҳқиқ ва муқаррар карда шуд, ки гузаронидани чунин реаксияҳо комилан иҷрошавандаанд, инчунин ба воситаи онҳо шумораи зиёди ҳосилаҳои кислотаи

холанро ҳосил намудан мумкин аст, ки имконияти пайвастаҳои фаъоли биологиро зоҳир мекунанд.

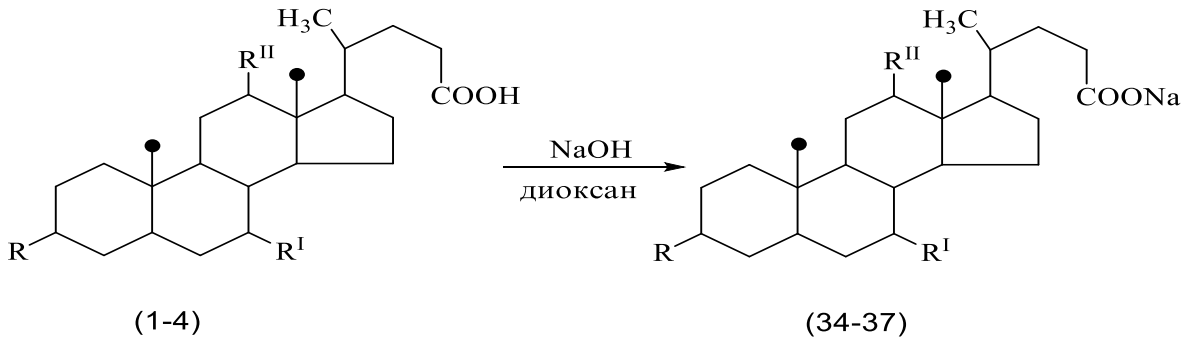
III.3. Синтез ва омӯзиши сохти пропан-1,2-диол эфирҳои кислотаҳои холан

Кашфи доруҳое, ки санги талхаро ҳал мекунанд ва барои муолиҷаи бемориҳои мухталифи ҷигар, инчунин роҳҳои талхадон мисли замони гузашта, яке аз масъалаҳои муҳими химияи органикӣ ва фармасевтӣ боқӣ мемонад. Кислотаҳои холании табиӣ доруҳои таъсирнок барои муолиҷаи бемориҳои санги талха ва як қатор бемориҳои ҷигар ба ҳисоб мераванд.

Синтези мақсаднокро давом дода, бо мақсади ба даст овардани моддаҳои дорои хосиятҳои холитолитикӣ, гипохолестеринӣ, литолитӣ ва гепатопротекторӣ, мо баъзе реаксияҳои кислотаҳои холанро бо истифода аз гурӯҳи карбоксилҳо гузаронидем. Барои ноил шудан ба ин ҳадаф, реаксияҳои безараргардонии кислотаҳои холан омӯхта шуданд, ки дар натиҷа намакҳои натрийи онҳо синтез карда шуданд. Намакҳои натрийи баъзе кислотаҳои холан қаблан дар ампулаҳои мӯҳршуда дар 60-65^{0}С аз металати натрий ва кислотаҳои мувофиқ гирифта шуда буданд [227-228].

Ғайр аз ин, намакҳои натрий, кислотаҳои холанро бо ҳосили хуб гирифтан мумкин аст, бо роҳи реаксияи гидроксиди натрий ва кислотаҳои мувофиқ дар маҳлули диоксан дар ҳарорати хонагӣ 20-25^{0}С.

Нақшаи 24



Дар ин ҷо $R=R^{II}=OH$, $R^{I}=H$ (34); $R=R^{II}=OH$, $R^{II}=H$ (35); $R=R^{I}=OH$, $R^{II}=H$ (36); $R=R^{I}=OH$; $R^{II}=O$ (37).

Ҳама намакҳои натрийи синтезшудаи кислотаҳои холанӣ ба осонӣ дар об ҳал мешаванд, аммо дар атсетон ва эфир ҳал намешаванд.

Ҳосили намакҳои натрий, хосиятҳо ва натиҷаҳои таҳлили элементҳо дар ҷадвали 4 оварда шудаанд.

Ҷадвали 4

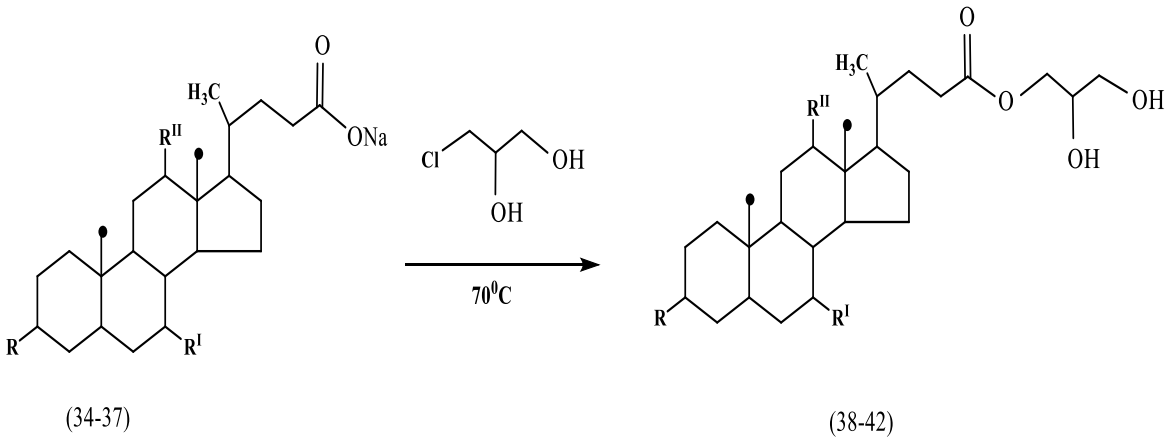
Собитаҳои физики-химиявии моддаҳо

№	Намакҳои натриигӣ	Баромад, %.	Ҳ.г, ^{0}C	Ёфта шуд / Ҳисоб карда шуд		Брутто-формула
				% C	% H	
34	3α,12α-дигидрокси-5β - кислотаи холан	94	192-194	69.43 / 69.54	9.37 / 9.48	$C_{24}H_{39}O_4Na$
35	3α,7 α дигидрокси-5β - кислотаи холан α -	96	Аморфи	69.47 / 69.54	9.33 / 9.48	$C_{24}H_{38}O_4$ Na
36	3α,7β-дигидрокси-5β - кислотаи холан	93	222-224	70.02 / 69.70	9.10 / 9.22	$C_{24}H_{39}O_4$ Na
37	3α,7α- дигидрокси 12-кето-5β -кислотаи холан	95	267-268	67.15 / 67.27	8.59 / 8.70	$C_{24}H_{37}O_5Na$

Ҳама намакҳои натрийгии синтезшудаи кислотаҳои холан (34-37) ҳамчун пайвастаҳои ибтидоӣ барои синтези пропан 1,2-диол эфирҳои кислотаҳои холан истифода шуданд [229].

Мо пропан-1,2-диол эфирҳои 3α, 12α-дигидроксиди- (38), 3α, 7α-дигидроксиди- (39), 3α, 7β-дигидроксиди- (40), 3α, 7α, 12α-тригидрокси- (41) ва 3α, 7α-дигидрокси-12-кето-5β-кислотаҳои холанро- (42), бо таъсири мутақобилаи намакҳои натрий кислотаҳои мувофиқ бо α-монохлоргидрин глитсерин мувофиқи нақшаи зерин амалӣ намудем.

Нақшаи 25



Дар ин ҷо R=R^{II}=OH, R^{I}=H (38); R=R^{I}=OH, R^{II}=H (39); R=R^{I}=OH, R^{II}=H (40); R=R^{I}= R^{II}= OH; (41); R=R^{I}= OH; R^{II}= O (42).

Ҳангоми омӯзиши реаксияҳои ҳосилшавии пропан-1,2-диоли эфирҳои кислотаҳои холан, шароити оптималӣ инҳо буданд: ҳарорат 65-70°С, вақти реаксия 7,5-8,0 соат, таносуби реагентӣ-1:1. Ҳама реаксияҳо дар метанол гузаронида шуданд. Чунин шароит баромади (86-91%) эфирҳои пропан-1,2-диолии кислотаҳои холанро (38-42) таъмин намуда, маҳсулоти дорои тозагии баланд медиҳад [230].

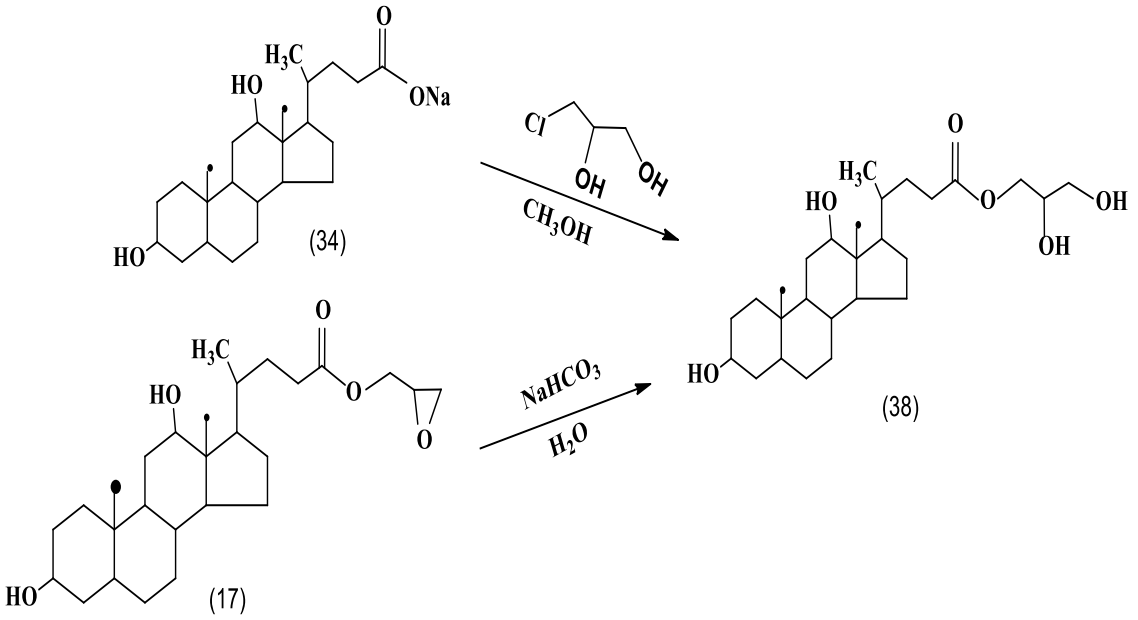
Сохти пайвастаҳо (38-42) тавассути спектри инфрасурх ва РМП, таҳлили элементӣ ва синтези мутақобили химиявӣ тасдиқ карда шуд. Дар раванди омузиши ин пайвастагиҳо мо аз усули хроматографияи газии моеъги

истифода намудем, ки таҳлили мазкур дараҷаи тозагии моддаҳои синтезкардашударо тасдиқ намуд.

Спектри мавҷудияти фурубарии раҳҳои дар соҳаҳое, ки ба лапишҳои кашиши гурӯҳҳои гидроксил (3150-3450см$^{-1}$) таъин шудаанд, ошкор шуданд. Дар спектри инфрасурхи пайвастои (42), ба ҷои ин, дар соҳа гурӯҳҳои фурубари пайдо мешаванд (1700-1720 см$^{-1}$), мавҷудияти С=О гурӯҳҳои карбон С-12 таъсир мерасонад.

Дар ҷадвали 5 хусусиятҳои физикӣ-химиявӣ, натиҷаҳои таҳлили элементӣ ва ҳосилнокии эфирҳои ба даст овардашудаи пропан-1,2-диол кислотаҳои холан оварда шудааст. Баъдтар, мо кӯшиш кардем, ки санҷиши мутақобилиро ба роҳ монем, то ки сохти пропан-1,2-диол эфирии 3α, 12α-дигидроксиди холан (41)-ро таъсис диҳем. Барои ҳалли ин масъала мо реаксияи гидролизи эфири моноглисидии 3α, 12α-дигидроксихоланро омӯхтем, ки сохти он ба таври боварибахш исбот карда шуд [231,232].

Нақшаи 26



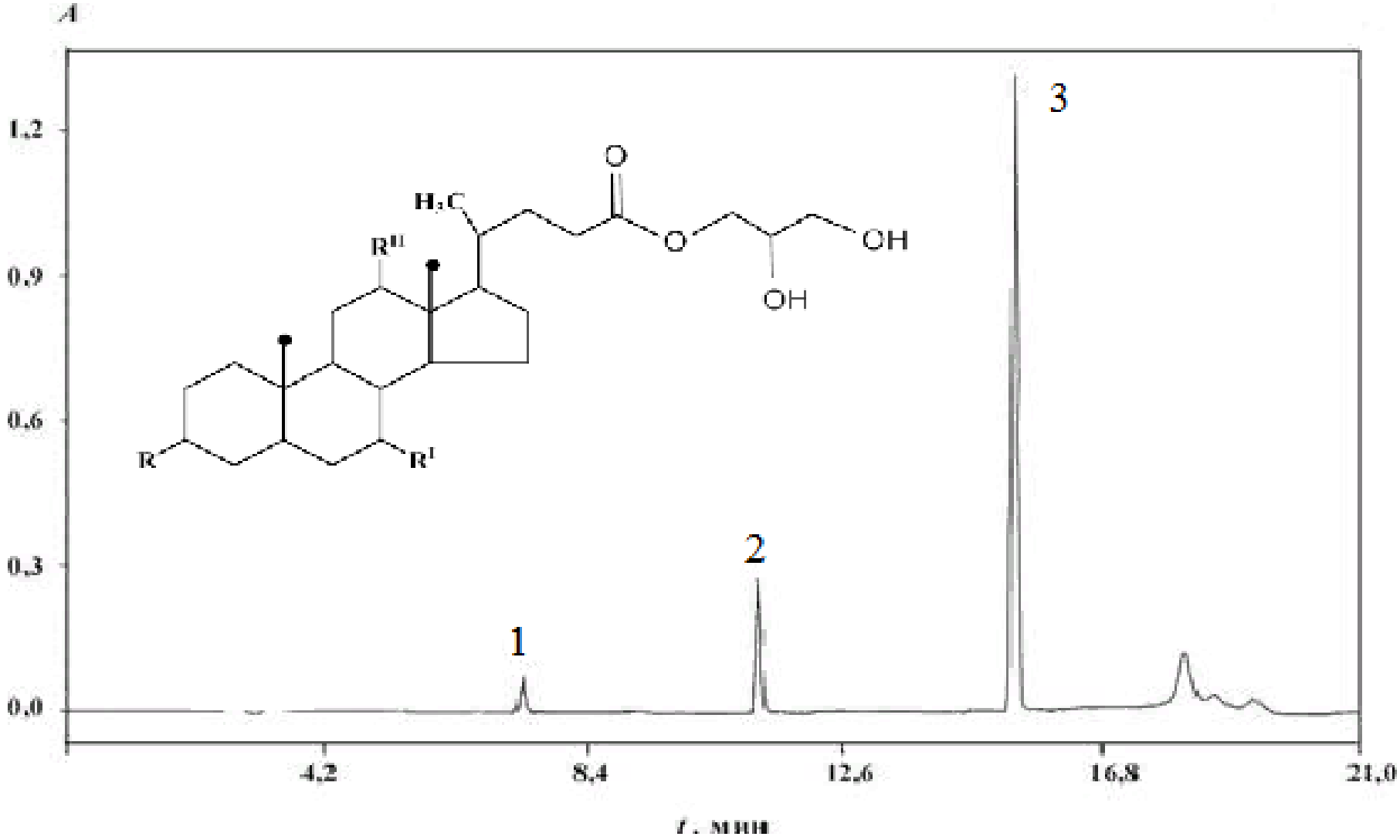
Эфири пропан-1,2-диол аз 3α, 12α-дигидрокси-5β-кислотаи холан (38), ки бо роҳҳои гуногун ба даст омадаанд, аз ҷиҳати хосиятҳо комилан якхела буданд (хусусиятҳои спектралии инфрасурх, озмоиши омехта).

Дар расми 8 ҳамчун намуна спектри инфрасурхи (СИ) пропан-1,2-диоли эфир аз 3α, 7β-дигидроксихолан (42) нишон дода шудааст. Тасмаи азхудкунии гурӯҳи эпоксидро дар таркиб моддаи (38) дар ларзишҳои кашиши гурӯҳҳои гидроксил (3150-3450см$^{-1}$) мушоҳида кардан мумкин аст.

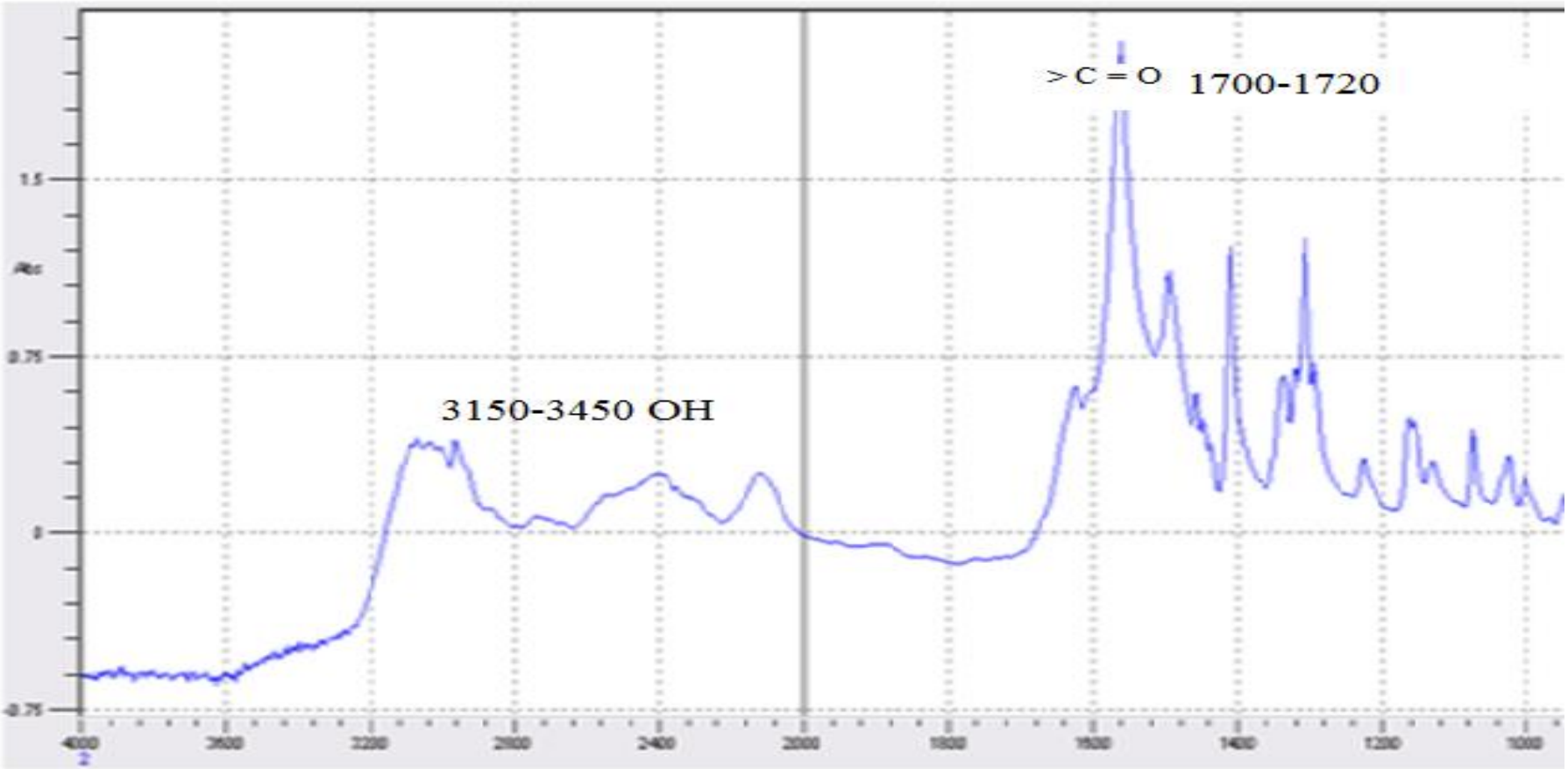
Дар спектри РМП пайвастаги (40) расм. 10, сигналҳои нави метилении эфири протонҳои ивазшудаи 1,2-пропандиол дар минтақаи 3,5-3,8 ҳ.м. пайдо шуданд, дар ҳоле ки протонҳои -ОН-и намунаи глицидро ҳамчун як синглети васеъ дар минтақаи 3,6-4,2 ҳ.м. муайян кардан мумкин аст. . Сигналҳои протонии гурӯҳҳои метил ибтидоии -CH_3 барои гурӯҳҳои С-18, 19, 21, ва 25 ва -СН2-метилен нигоҳ дошта мешаванд.

Ҳамин тариқ, тафсири таҳқиқоти спектралӣ дар мисоли пайвастагиҳо (40) ивазшавии порчаи эфири 1,2-пропандиолро дар молекулаи намаки натрийи кислотаи холан тасдиқ мекунад.

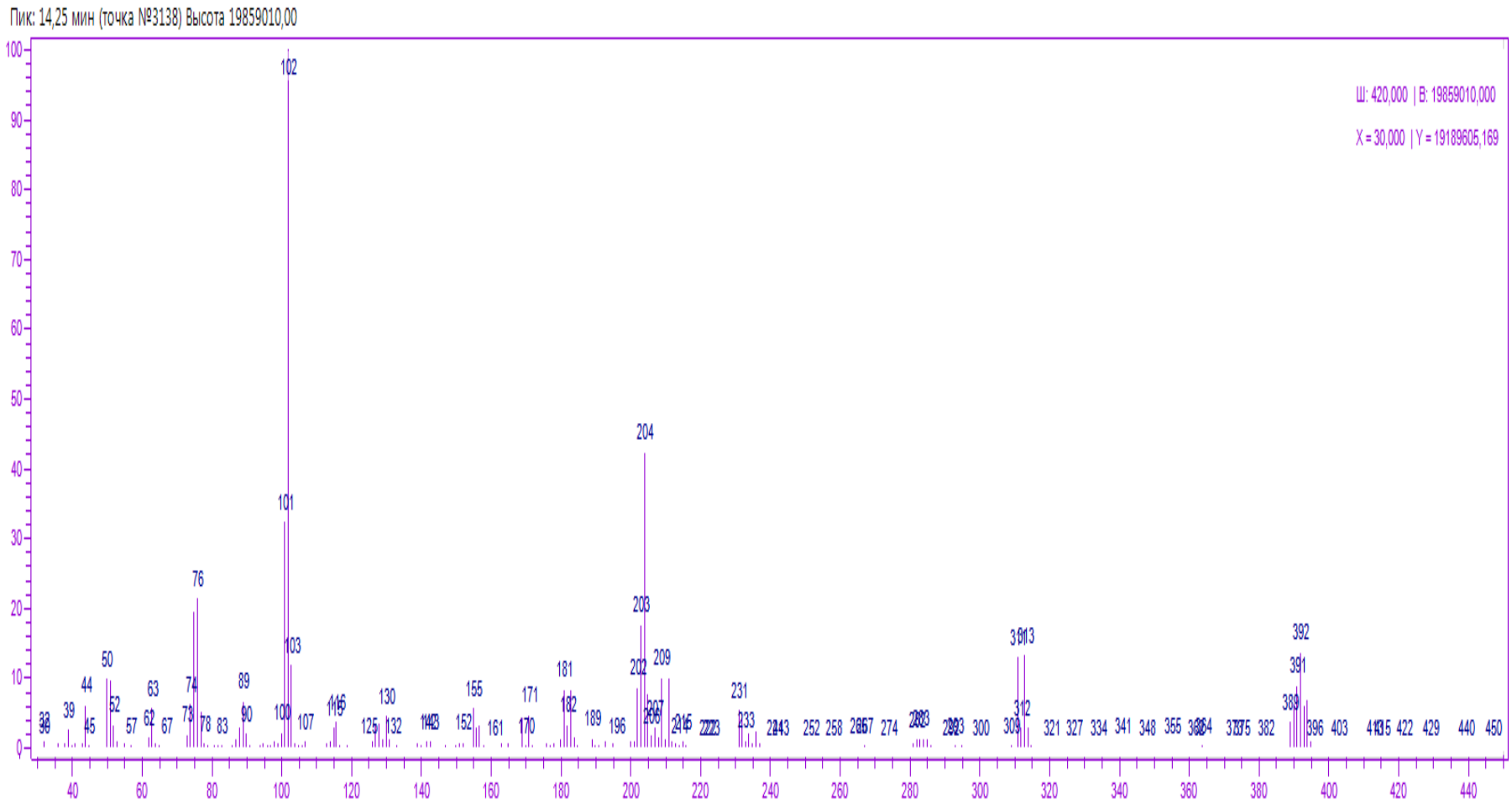
Ҳамин тариқ, мо рафтори намакҳои натрийгии кислотаҳои бисёрфункционалии холанро дар реаксияи ҳосилшави пропан-1,2-диол (38-42) омӯхтем ва исбот карда шуд, ки чунин реаксияҳо комилан имконпазиранд ва инчунин тавассути онҳо метавон ҳосилаҳои сершумори кислотаҳои холанро ба даст овард, ки худро ҳамчун агентҳои холелитӣ, гипохолестринӣ, гиполипидимикӣ ва гепатопротективӣ нишон медиҳанд [233, 234, 235, 236].



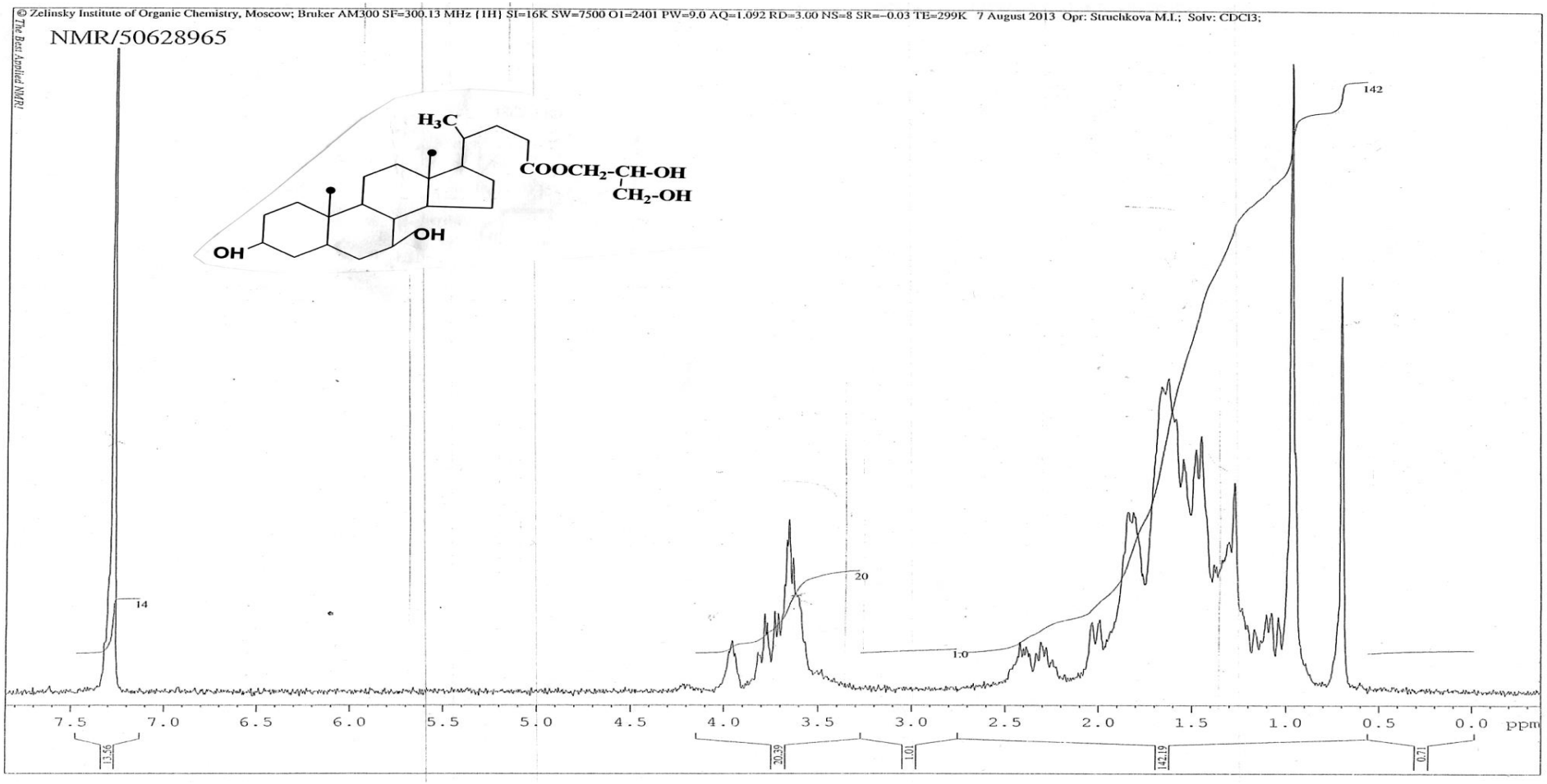
Расми 7. Хроматограммаи пропан-1,2-диоли 3α,7β-дигирокси кислотаи холан (40)



Расми 8 Спектр инфрасурхи пропан-1,2-диоли 3α,7β-дигирокси кислотаи холан (40)



Расми 9. Спектри массавии пропан -1,2- эфир диоли 3α,7 β – дигидрокси-5β -кислотаи холан (40)



Расми 10. Спектри РМП пропан -1,2- эфир диоли 3α,7 β – дигидрокси-5β -кислотаи холан (40)

Ҷадвали 4

Собитаҳои эфирҳои пропан-1,2-диол кислотаҳои холан (38-42)

№	Номгӯи пайвастаҳо	Баромад, %.	Ҳ, гуд. ^{0}С	Ёфт шуд, Ҳисоб карда шудааст		Брутто-формула.
				% С	% Н	
38	Пропан -1,2-эфири диоли 3α,12 α – дигидрокси-5β -кислотаи холан	91	183-184	69.59 69.47	9.56 9.95	$C_{27}H_{46}O_6$
39	Пропан -1,2- эфири диоли 3α,7 α – дигидрокси-5β -кислотаи холан	89	149-150	70.09 69.47	9.36 9.95	$C_{27}H_{46}O_6$
40	Пропан -1,2- эфири диоли 3α,7 β – дигидрокси-5β -кислотаи холан	90	210-211	69.27 69.47	9.46 9.95	$C_{27}H_{46}O_6$
41	Пропан -1,2- эфири диоли 3α,7 α,12 α – тригидрокси-5β -кислотаи холан	87	210-211	67.33 67.22	9.58 9.54	$C_{27}H_{46}O_7$
42	Пропан -1,2- эфири диоли 3α,7 α, дигидрокси 12-кето-5β -кислотаи холан	86	127-128	67.18 67.28	9.36 9.41	$C_{27}H_{46}O_7$

III.4. Синтез ва омӯзиши сохти 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид дар пайвастшавӣ бо кислотаи холан

Стероидҳо як синфи васеи пайвастаҳои органикӣ мебошанд, ки аҳамияти онҳо дар биохимия, тиб, саноати дорусозӣ ва як қатор соҳаҳои дигар хусусан дар ду даҳсолаҳои охир афзоиш ёфтааст. Ба ин ба андозаи зиёд муваффақиятҳои химияи органикии синтетикӣ мусоидат карданд.

Яке аз усулҳои умедбахши табобат барои нест кардани сангҳои талхадони холестринӣ бо усули химиявӣ пароканда шудани санг аст [237]. Аз ин рӯ, ҷустуҷӯи доруҳое, ки сангҳои талхадонро ҳал мекунанд, яке аз муҳимтарин хиштҳои химияи синтетикии органикӣ ва фармасевтӣ боқӣ мемонад.

Азбаски худи кислотаҳои табиии холан метавонанд агентҳои муассири табобати холелитиаз бошанд, як қисми таҳқиқоти мазкур барои дарёфт ва пешниҳоди роҳҳои истифодаи кислотаҳои табиии холанӣ бо ин мақсад, ба даст овардани пайвастаҳо ва фаъолияти биологии онҳо мебошад.

Стероидҳо доруҳои хуб дар табобати холелитиаз ва дигар патологияҳои ҷигар мебошанд. Аз ин рӯ, як қисми таҳқиқоти пешниҳодшуда ба дарёфти доруҳои нави холитолитикӣ, зидди омосӣ, зиддивирӯсӣ, инчунин омӯхтани самараноки фаъолияти биологии онҳо нигаронида шудааст.

Функсияи кислотаҳои холан тавассути ворид кардани бақияи пайвастаҳои гуногуни органикӣ дар гурӯҳи карбоксил низ ҳамчун моддаҳои потенсиалии биологӣ таваҷҷӯҳи зиёд дорад.

Усулҳои ҳозираи химиотерапия барои карсиномаҳои гепатоселлюлярӣ номукаммал буда, дорои нуқсонҳои ҷиддӣ ҳастанд, ба монанди заҳролудшавии умумӣ, ғайриинтихобӣ ва набудани самаранокӣ.

Ба бофтаҳои зарардида мақсаднок расонидани доруҳо барои ислоҳи камбудиҳои мавҷуда ва баланд бардоштани самаранокии табобат пешбинӣ

шудааст. Интиқоли мақсаднок як стратегияи ояндадор оид ба тағйир додани агентҳои доруворӣ мебошад, ки имкон медиҳад риштаи фармакологӣ беҳтар карда шавад, агентҳои табобатӣ дар бофта, узв ё ҳуҷайраҳои мақсаднок ҷойгир карда шаванд ва индекси табобатӣ ва самаранокии маводи табобати тавассути баланд бардоштани консентратсияи самараноки он ва коҳиш додани таъсири он оварда мерасонад.

Синтез ва омӯзиши фаъолияти биологии ҳосилаҳои кислотаи холан, ки аз пайвастаҳои рибаверин иборат мебошанд, таваҷҷӯҳи хосса дорад.

Ҳадафи ин зербоби кор синтез кардан ва омӯхтани 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид дар пайвастшавӣ бо кислотаи холандор реаксияҳое, ки дар қисмати молекулаи кислотаи холан ба вуҷуд меояд ва инчунин истифодаи натиҷаҳои бадастомада барои эҷоди моддаҳои нави фаъоли биологӣ мебошад.

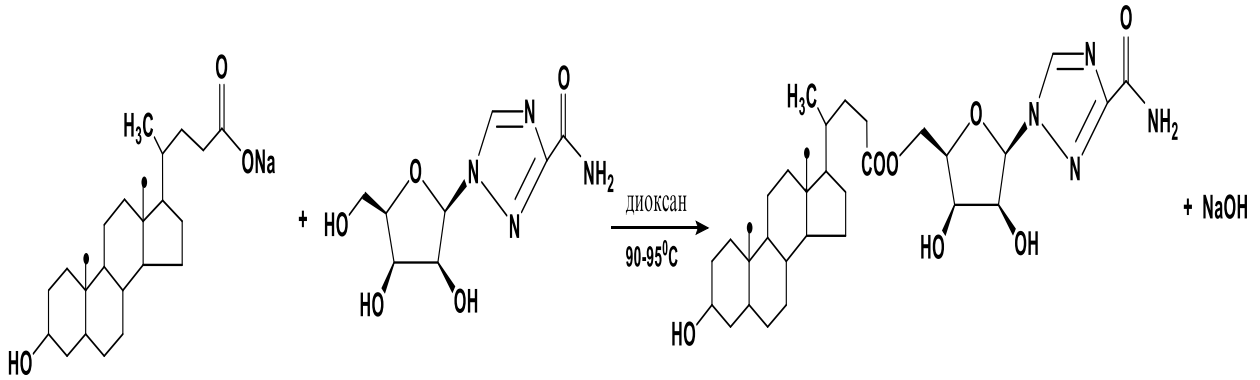
Барои ҳалли ин масъала, пеш аз ҳама, мо намаки натрийгии кислотаи холанро синтез кардем, ки барои он реаксияи таркиб (4) бо маҳлули 30% NaOH дар муҳити диоксан ба муддати 1,5 соати гузаронида шуд. Дар натиҷа, мо намаки натрийгии 3α,7 β – дигидрокси-5β -кислотаи холан (42) -ро ҷудо кардем. Ғайр аз он, кӯшиши иваз кардани атоми натрий дар намаки натрии кислотаи холонат (42) карда шуд. Барои ин, пайвастаҳо дар муҳити этаноли мутлақ ва бо илова намудани 30 мл метаноли мутлақ дар реаксия бо эпихлоргидрин гузаронида шуд [238, 239].

Яке аз масъалаҳои асоси барои химияи органикии ин ба овардани доруҳои зудтаъсир дар асоси пайвастагиҳои синтетикии моддаҳои биологии фаъол ба ҳисоб мераванд, ки дорои хусусияти васеи фаъолнокии физиологӣ зимни захрнокии паст дошта бошанд.

Барои пайваст намудани моддаҳои зерин накшаи реаксияи 27 истифода бурда мешавад. Рафтори намакҳои кислотаи холан дар пайвастшавии 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид омӯхта шуд. Реаксияҳои

бо кислотаи холан дар ҳарорати 90-95^{0}С дар муддати 4-4,5 соат бо истифода аз 1,4-диоксан ҳамчун ҳалкунанда гузаронида шуданд ва ин боиси пайдоиши силсилаипайвастаҳои зерин гардид, ки 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3-дигидроксо-5В-кислотаи холан(43),1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбокса-мид-3α,12α-диг-идрокси(44), 1-бета-d-рибофурано-зил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3α, 7α-дигидрокси-(45), 1-бета-d-рибофура-нозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3α, 7ά, 12α-дигидрокси-(46), 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7α, 12α трикето(47)-, 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3α, 7β-дигидрокси-(48), синтез карда шуд. Дар инҳо нақшаи реаксияро дар мисоли синтези (48) нишон медиҳем

Нақшаи 27



Рӯйхати пайвастаҳо (43-48), ҳосилнокӣ бо %, нуқтаи гудозиш ва маълумоти таҳлили элементҳо дар ҷадвали 5 оварда шудааст. Чӣ тавре ки аз ин ҷадвал дида мешавад, ҳосилнокии пайвастаҳои ҳослшуда дар ҳудуди 80-87% ташкил медиҳад, дараҷаи тозагии моддаҳо тавасути усули хроматографияи гази муайян кард шуд.

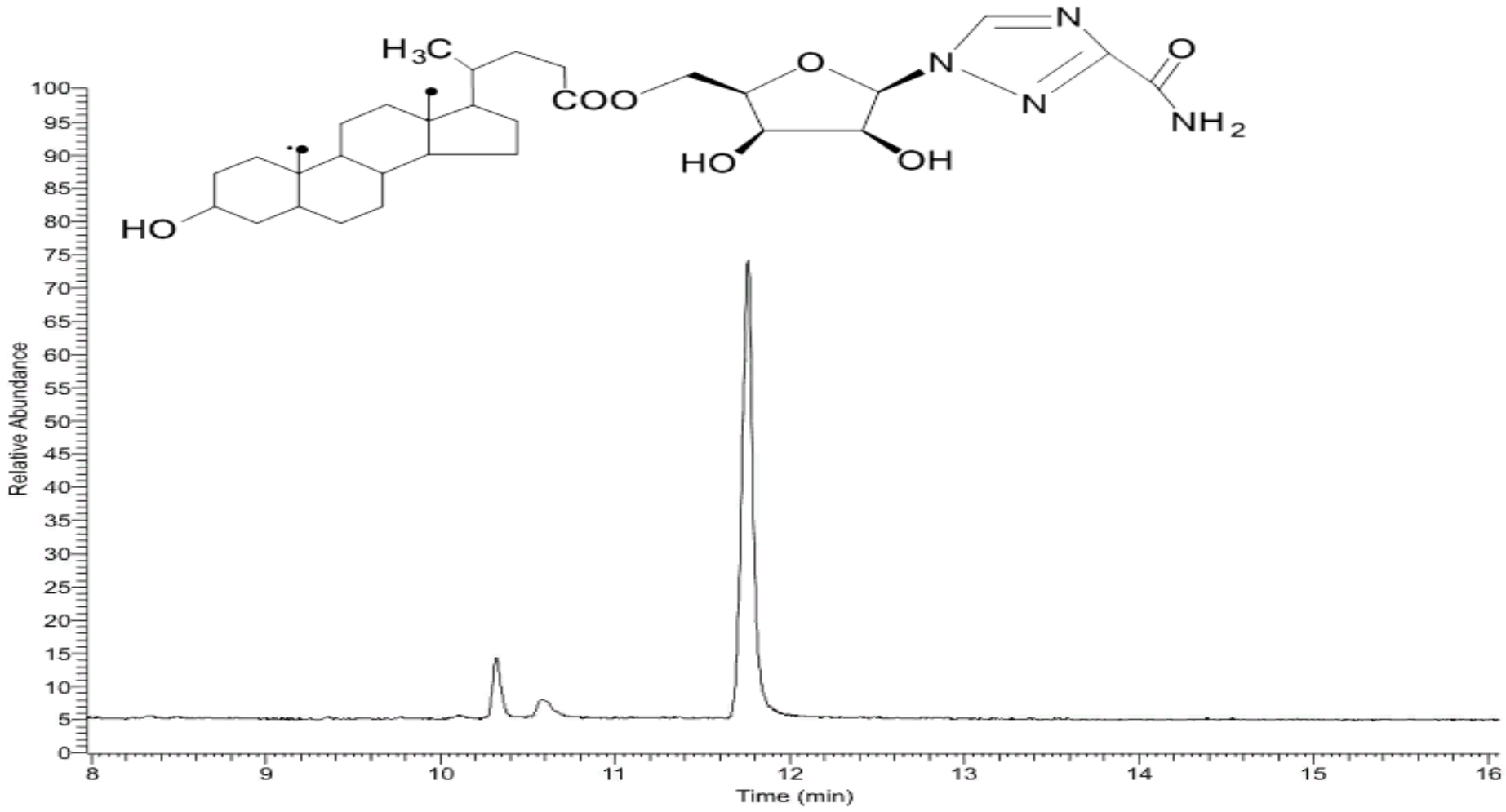
Дар асоси таҳлили спектри инфрасурхи пайвастаҳои синтезкардашуда муайян карда шуд, ки дар соҳаҳои 400-4000 см$^{-1}$ якқатор раҳҳои спектрии интенсивнокиашон мухталиф дида мешавад, ки ин раҳҳо ба лапиши валентӣ ва деформатсионии бандҳои химиявӣ шомиланд: дар соҳаҳои ν, 710-745 см$^{-1}$лаппишҳои валентии С-Н; 1790 см$^{-1}$лаппишҳои валентии СО; 2800-2840 см$^{-}$

[1]лаппишҳои валентии -CH_2-; лаппишҳои валентии ОН бошад дар соҳаҳои 3200-3400 $см^{-1}$мушоҳида карда шуданд. Нопадидшавии раҳҳои фурӯбарӣ дар соҳаҳои 2900-3000 $см^{-1}$ (лаппиши валентии гуруҳҳои карбоксили) ошкор карда шуданд. Нишон дода шуд, ки дар спектри инфрасурхи пайвастаҳои синтезкардашуда раҳҳои фурӯбарии интенсивнокиашон баланд ва миёна дида мешаванд ва гурӯҳҳои функсионалии асосӣ пайдо карда шуданд.

Дар асоси маълумотҳои спектри массавӣ муайян карда шуд, ки фрагментшавиҳои асоси (ба қисмҳо ҷудо шудан)-и пайвастаҳо, масалан моддаи 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид3α, 7β-дигидрокси ба ҳосил шудани ионҳои молекулавӣ оварда мерасонад ва массаи моддаи мазкурро тасдиқ менамояд. Агар ин модда боз ба қисмҳо тачзия карда шавад онгоҳ банди химиявии байни карбонҳое, ки гурӯҳи гидроксил доранд ҷудо мешаванд. Дараҷаи тозагии моддаҳо тавасути усули хроматографияи гази муайян кард шудаст.

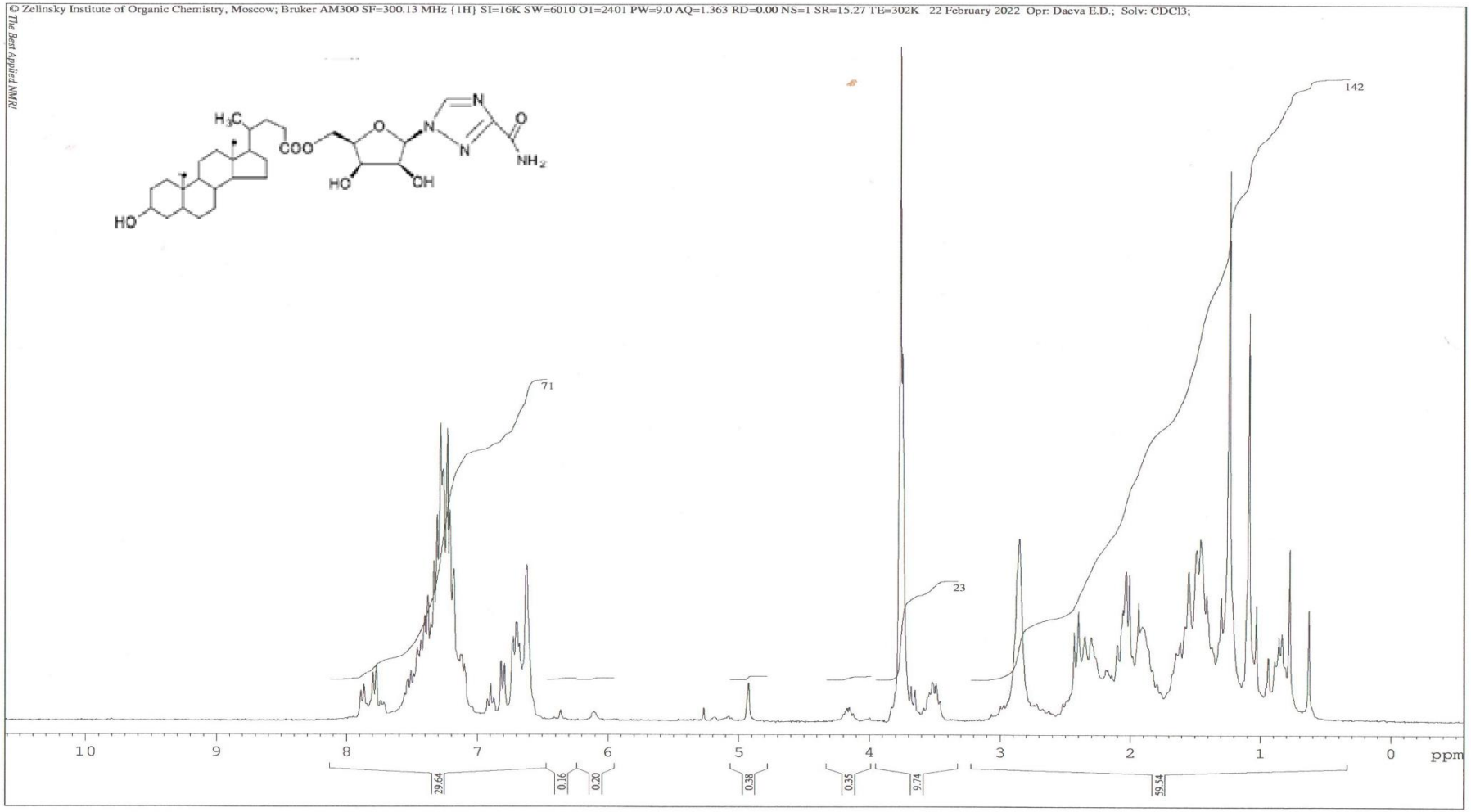
Дар расми 12 РМП-спектри 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (48) ки дар соҳаҳҳои 1,3-ҳ.м, то 1,7 ҳ.м. сигналҳои протонҳои –СН- метинии гурӯҳи рибофуранозил моддаи ҳосилшуда нав мушоҳида шуд. Дар худудҳои 2.8, 4.2 ва 4.9 аз сигналҳои васеъи синглет мушоҳида шуд, ки ин ба протонҳои –ОН далолат медиҳад. Дар расми 14 спектри РМП^{13}С 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (48) оварда шудааст, ки дар инҳо атоми карбонҳо-ро дида мешавад.

Маълумотҳои спектрҳои спектри инфрасурх, спектрри массавӣ ва РМП ^{1}Н сохт ва таркиби пайвастҳои (43-48) синтезкардашударо тасдиқ мекунанд. Дар бораи интерпритатсияи сигналҳо муфассал дар қисми эксперименталӣ оварда шудааст.

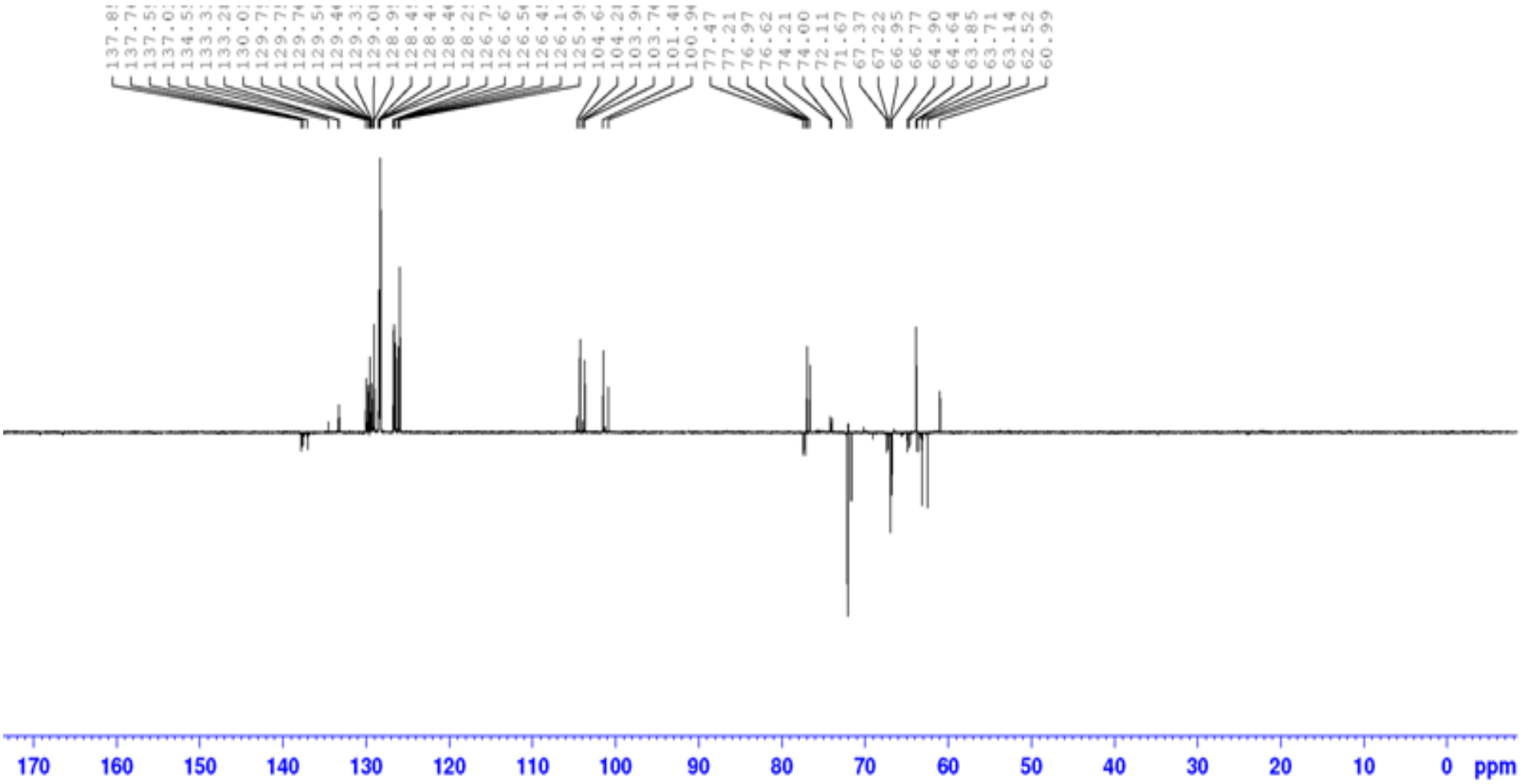


Расми 11. Хроматограммаи 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (48)

Расми 12. Спектри инфрасурхи-1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид-3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (48)



Расми 13. Спектри РМП-1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (48)



Расми 14. Спектри РМП ^{13}**C** 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (48)

Ҷадвали 5

Собитаҳои физики-химиявии 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид дар пайвастшави бо кислотаҳои холан

№ п/п	Кислотаҳои холонат ва эфирҳои метилии он	Тавлид, %	Ҳ. гуд. ºС	С % Ёфт., Ҳисоб.	Н % Ёфт., Ҳисоб.	Брутто-формула
43	1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α-гидрокси-	89	177-178	61,83 62,94	8,22 8,38	$C_{43}H_{64}N_8O_9$
44	1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 12α-дигидрокси-	84	140-141	60,37 60,41	8,12 8,38	$C_{44}H_{66}N_8O_9$
45	1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7α-дигидрокси-	86	198-199	60,38 60,52	8,23 8,33	$C_{44}H_{66}N_8O_9$
46	1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7α, 12α-тригидрокси-	87	207-208	60,37 60,43	8,17 8,24	$C_{45}H_{68}N_8O_{10}$
47	1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7α, 12α-трикето-	84	203-204	60,39 60,44	8,18 8,30	$C_{45}H_{68}N_8O_{10}$
48	1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид 3α, 7β-дигидрокси-	89	189-190	60,30 60,36	8,26 8,36	$C_{44}H_{66}N_8O_9$

Ҳамин тариқ дар натиҷаи омӯзиши реаксияҳои мутақобили 1-бета-d-рибофуранозил-1н-1,2,4-триазол-3-карбоксамидмо 6 намояндаи ҳосилаҳои нави кислотаи холан, ки қаблан дар адабиёт доир ба онҳо маълумот оварда нашуда буд, синтез ва тавсиф намудем.

III.5. Синтез ва омӯзиши сохти n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l-дар пайвастшави бо кислотаи холан

Аз таҳлили адабиёт бар меояд, ки дар таҷрибаи тиббӣ дар қатори пайвастаҳои кислотаи холан, ки аз обектҳои биологӣ ҷудо карда шудааст, ва эфирҳои онҳо синтез шудаанд, истифодаи васеи худро дар тибби амалӣ пайдо намудаанд [240].

Ғайр аз ин, ба маводи доруворие мебошад, ки барои табобати беморихои гуногуни ҷигар кам ва паст намудани миқдори нишондодҳои кори ҷигар истифода мешавад тавсия дода мешаванд [241].

Дар қатори ҳосилаҳои синтетикӣ имрӯз бо дар тибб маводи химиявии зуд таъсир барои авҷи омосҳои хушсифат ва бадсифатро дар беморон мушоҳида менамоем, ки дар баробари паст намудани суръати инкишофи омосҳо боз системаи иммуниро низ заиф мегардонад. Ҳангоми истифодаи ингуна маводи зуд таъсир дар баробари дигар узвҳо ҷигар аз ҳама зиёд осеб мебинад. Моддаҳои ҳамсохти инҳо (ба инҳо монанд) дар табиат низ бисёр вомехӯранд, ки вазифаи онҳо дар раванди ҳайётӣ нақши муҳимро мебозанд. Ба инҳо: катехоламинҳо, норадреналинҳо ва ғайраҳо мансубанд.

Ҳангоми таъсири мутақобилаin-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил) метил]метиламино]бензоил]-l- ба организм ки ҳамчун маводи химияви табобати истифода мешаванд, натиҷаҳои манфи низ ба ҷигар дорад. Дар ин қисмати кор мо кушиши пайваст намудани стероидҳоро бо ин пайвастаи химиявии ба роҳ мондем.

Стероидҳо як синфи васеи пайвастаҳои органикӣ мебошанд, ки аҳамияти онҳо дар биохимия, тиб, саноати дорусозӣ ва як қатор соҳаҳои дигар хусусан дар даҳсолаҳои охир афзоиш ёфтааст. Ба ин ба андозаи зиёд муваффақиятҳои химияи органикии синтетикӣ мусоидат карданд.

Яке аз усулҳои умедбахши табобат барои бартараф кардани сангҳои сафринаи холестринӣ бо усули химиявӣ пароканда шудани санг аст [242].

Аз ин рӯ, ҷустуҷӯи доруҳое, ки сангҳои талхаро ҳал мекунанд, яке аз муҳимтарин хиштҳои химияи синтетикии органикӣ ва фармасевтӣ боқӣ мемонад.

Азбаски худи кислотаҳои табиии холонӣ метавонанд агентҳои муассири табобати холелитиаз бошанд, як қисми таҳқиқоти пешниҳодшуда ба дарёфт ва интизории роҳҳои истифодаи кислотаҳои табиии холанӣ бо ин мақсад, инчунин муайян кардани робитаи байни сохтори ин пайвастаҳо ва фаъолияти биологии онҳо мебошад.

Стероидҳо доруҳои хуб дар табобати холелитиаз ва дигар патологияҳои ҷигар мебошанд. Аз ин рӯ, як қисми таҳқиқоти пешниҳодшуда ба дарёфти доруҳои нави холитолитикӣ, инчунин омӯхтани самараноки фаъолияти биологии онҳо нигаронида шудааст.

Функсияи кислотаҳои холан тавассути ворид кардани бақияи пайвастаҳои гуногуни органикӣ дар гурӯҳи карбоксилӣ низ ҳамчун моддаҳои потенсиалии биологӣ таваҷҷӯҳи зиёд дорад.

Дар баробари ин қадар хосиятҳои табобати доштанаш ин пайвастаро мо дар n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил) метил] метиламино]бензоил]-l-пайвастаи зерин дар чунин муҳит ба реаксия дохил намудем.

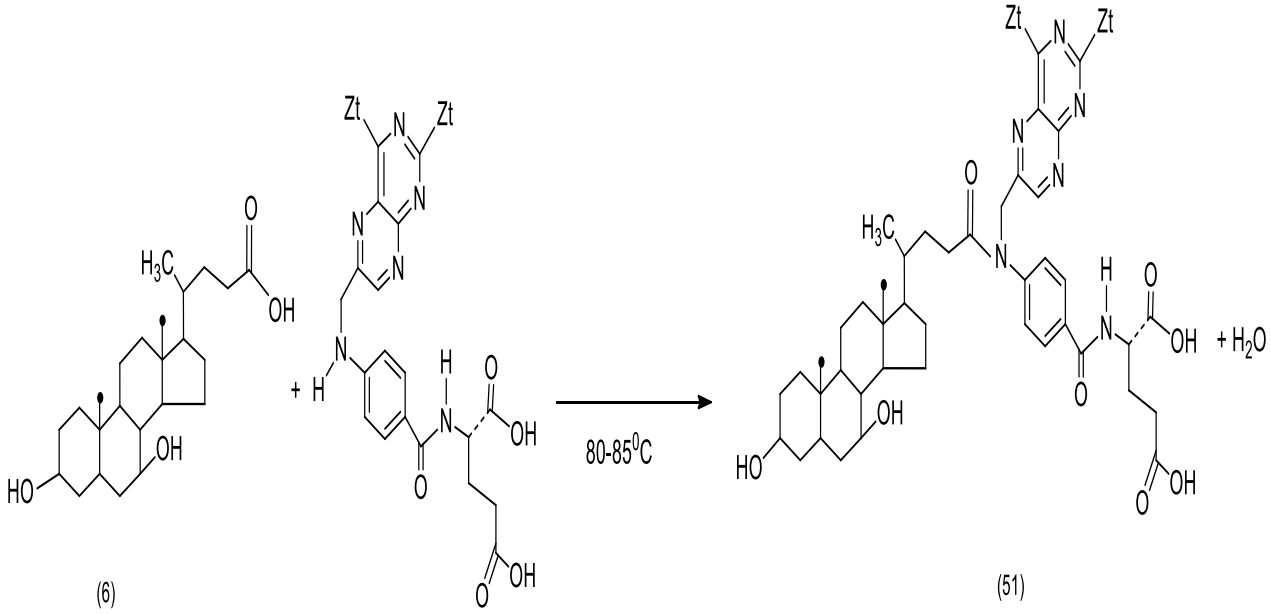
Аз гуфтаҳои боло бармеояд, ки омӯзиши реаксияи боҳамтаъсиркунии n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил] метиламино] бензоил]-l- бо кислотаҳои холан қатори гетероҳалқагӣ аҳамияти калон доранд.

Мувофиқати ин синфҳои муҳими моддаҳои органикӣ барои ҳосил кардани маводи дорувории нав, дар бораи хосиятҳояшон, ки то кунун дар адабиёти илмӣ маълумот доир ба онҳо вуҷуд надоранд, имкон медиҳанд.

Таҳқиқоти мазкур ба омӯзиши реаксияи мутақобили n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l бо кислотаи холан бахшида шудааст. Реаксияи боҳамтаъсиркунии n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l бо кислотаҳои холан аз рӯйи нақшаи зерин дар мисоли синтези n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l-3α,7β-дигидрокси-5β –кислотаи холонат (51) амалӣ карда шуд.

Таносуби реагентҳо 1:1 мебошад, давомнокии реаксия 3,5-4.0 соатро дар бар мегирад.

Нақшаи 28



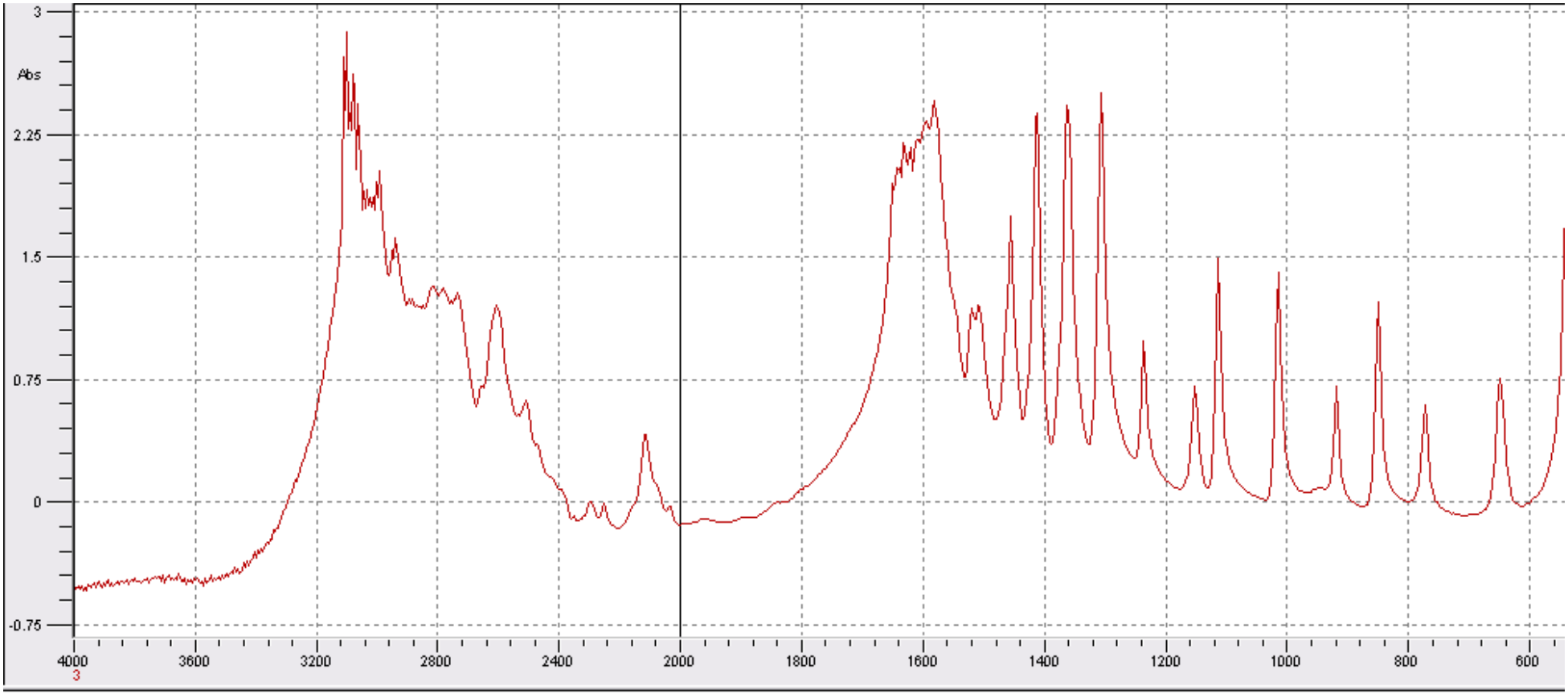
Баромади маҳсулотҳои ҳосилшуда: n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l-кислотаҳои холан 74 то 79 %-ро ташкил дод.

Моддаҳои ҳосилкардашуда кристаллҳои сафед буда, дар кислотаи атсетат, 1,4-диоксан, бензол, об ва спирти метанол хуб ҳалшаванда мебошанд. Тозагии онҳо бо хромотографияи маҳинқабат, ки дар лавҳачаҳои «Силуфол» гузаронида шуда, санҷида шуданд.

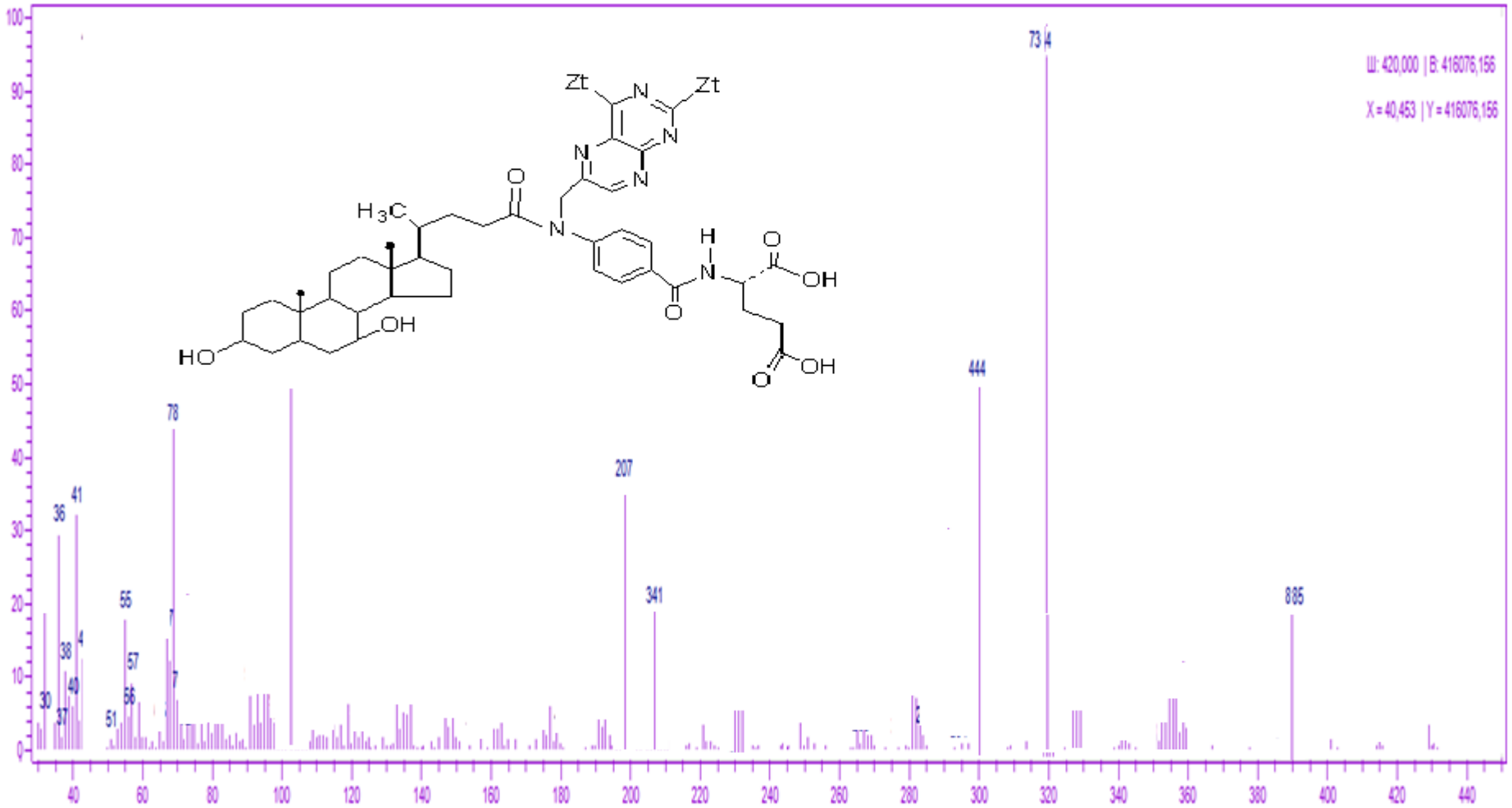
Таркиб ва сохти пайвастаҳои ҳосилкардашуда бо спектрҳои инфрасурх ИС ва РМП исбот карда шудааст. Дар пайвастаҳои ҳосилкардашуда раҳҳои нав дар соҳаҳои 2870-2900 $см^{-1}$, СОО-, $-CH_2-$, дар соҳаҳои 3200-3400 $см^{-1}$ гурӯҳи ОН хос буда, аз пурра гузариши раванди мазкур шаҳодат медиҳанд.

Дар спектри РМП-и ин пайвастаҳо дар ҳама ҳолатҳо, ҳамчунин сигналҳо дар соҳаҳои 0.85, 1.10, 1.20 ва 3.75 ҳ.м., ки ба гурӯҳҳои метилӣ тааллуқ дорад, инчунин дар худуди 1.3-2.6 ҳ.м. дар намуди (д), (м), (кв), (дд), (дм), (ддд) ва (дддд) сигналҳои –СН- ва $-CH_2-$ро дида мешавад. Дар худуди 2.17 ҳ.м. протонҳои метили $N(CH_2CH_3)_2$ –ро дида мешавад. Дар инҳо тайфҳои ҳосилаи метиламинокислотагӣ дар намуди сигнали нав дар соҳаҳои 3.5, 4.20 ва 4.90 ҳ.м. дар намуди васъе синглет мавҷуд аст, ки ба протонҳои –ОН гурӯҳҳо тааллуқ дорад, ки дар мисоли моддаи (51) оварда шуд. Дар худудҳои 6.5-6.9 ҳ.м. бошад ду дублети нав пайдо шудаанд, ки эквиваленти 4 протон аст инҳо сигналҳои пара-ҳосилаи аромати мебошанд, инчунин дар 7.85 ҳ.м. як сигнали синглет эквиваленти 1Н баробар аст ин протони NH гурӯҳ мебошад.

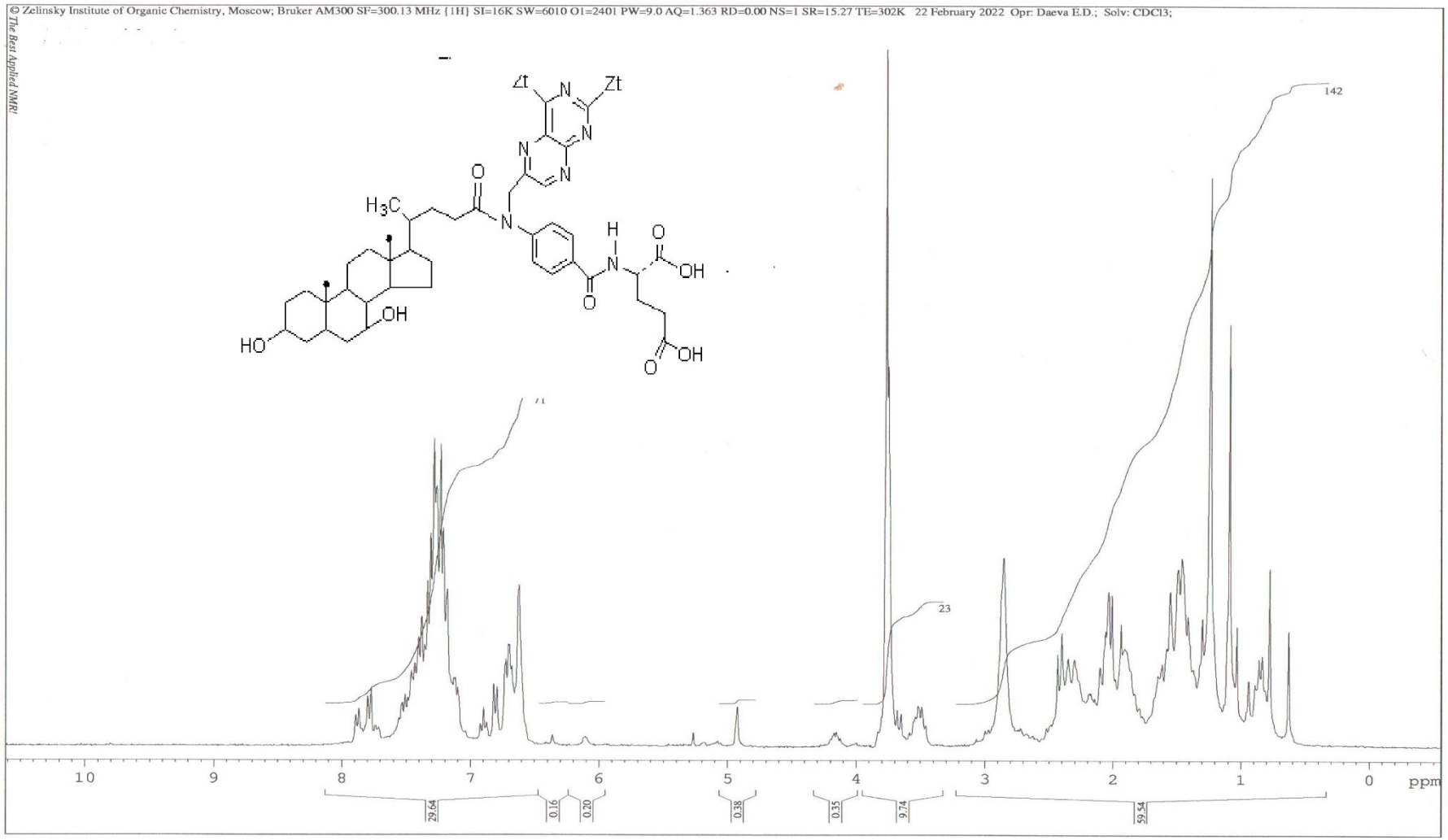
Дар спектри РМП ^{13}C- пайвастаҳо сигналҳо дар соҳаҳои δ = 5.30 ҳ.м. (CH_2) ва δ =7.10 ҳ.м. (CH_3) атомҳои карбон ошкор шуданд. Натиҳаҳои спектралии дигар намояндаҳои ин гурӯҳ маводи нав дар қисми эксперименталӣ мушаххас оварда шудааст. Дар асоси таҳқиқтҳои спектралӣ хулоса кардан мумкин аст, ки реаксияи мутақобили n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил] метиламино]бензоил]-l бо кислотаи холан ба ҳисоби гурӯҳи карбоксилии кислота холан ва протони NH- гурӯҳи амини гузашта маводи нави n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l-3α,7β-дигидрокси-5β -кислотаи холонат (51) ҳосил мешавад.



Расми 15. Спектри инфрасурх n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l-3α, 7β-дигидрокси кислотаҳои холан (51)



Расми 16. Спектри массавии n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l-3α,7β -дигидрокси-5β-кислотаи холонат (51)



Расми 17. Спектри РМП n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино]бензоил]-l-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холонат (51)

Ҷадвали 6

Собитҳои муҳими ({[(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфонии кислотаи холан

№	Номгӯйи пайвастаҳо	Баромад, %.	Ҳ.гуд., ^{0}C	Ёфта шуд / Ҳисоб карда шуд		Брутто-формула
				% C	% H	
49	n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино] бензоил]-l-3α,12α-дигидрокси-5β -кислотаи холонат	79	187-188	63,33 / 63,84	8,17 / 8,32	$C_{45}H_{64}N_8O_{10}$
50	n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино] бензоил]-l-3α,7 α дигидрокси-5β -кислотаи холонат α -	74	170-171	64,13 / 64,34	7,17 / 8,32	$C_{45}H_{64}N_8O_{10}$
51	n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино] бензоил]-l-3α,7β-дигидрокси-5β -кислотаи холонат	76	198-199	64,38 / 64,42	8,23 / 8,29	$C_{45}H_{64}N_8O_{10}$
52	n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино] бензоил]-l-3α,7α- дигидрокси 12-кето-5β -кислотаи холонат	77	145-146	65,37 / 65,43	9,17 / 9,24	$C_{46}H_{66}N_8O_{11}$

53	n-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]метиламино] бензоил]-l-3α- дигидрокси-5β - кислотаи холонат	75	197-198	65,37 65,43	9,17 9,24	$C_{44}H_{62}N_8O_8$

III.6. Пайвастшавии кислотаи холан бо ({[(2R)-1-(6-амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)

Кислотаи урсодезоксихолан (КУДХ) солҳои тӯлонӣ аст, ки таваҷҷӯҳи муҳаققиқонро ба худ ҷалб кардааст. Ин бо сабабҳои зиёд вобаста аст, сабабҳои асосиаш, ба андешаи мо, дар он аст, ки аввалан, КУДХ яке аз ҳалқаҳои гардиши энтерогепатикии кислотаҳои сафро дар бадан мебошад, дуюм, палитраи таъсири КУДХ дар рангорангӣ ва гуногунрангӣ ва дар ниҳоят, маводи табобати ӯро "интригаҳо" иҳота кардаанд - баҳсҳои давомдор дар бораи таъсири мусбат ва манфии онҳо идома дорад. Дар солҳои охир аз ин пайваста маводи дорувории зиёди гепатопротектори омода карда мешаванд [243, 244, 245, 246, 247, 248, 249].

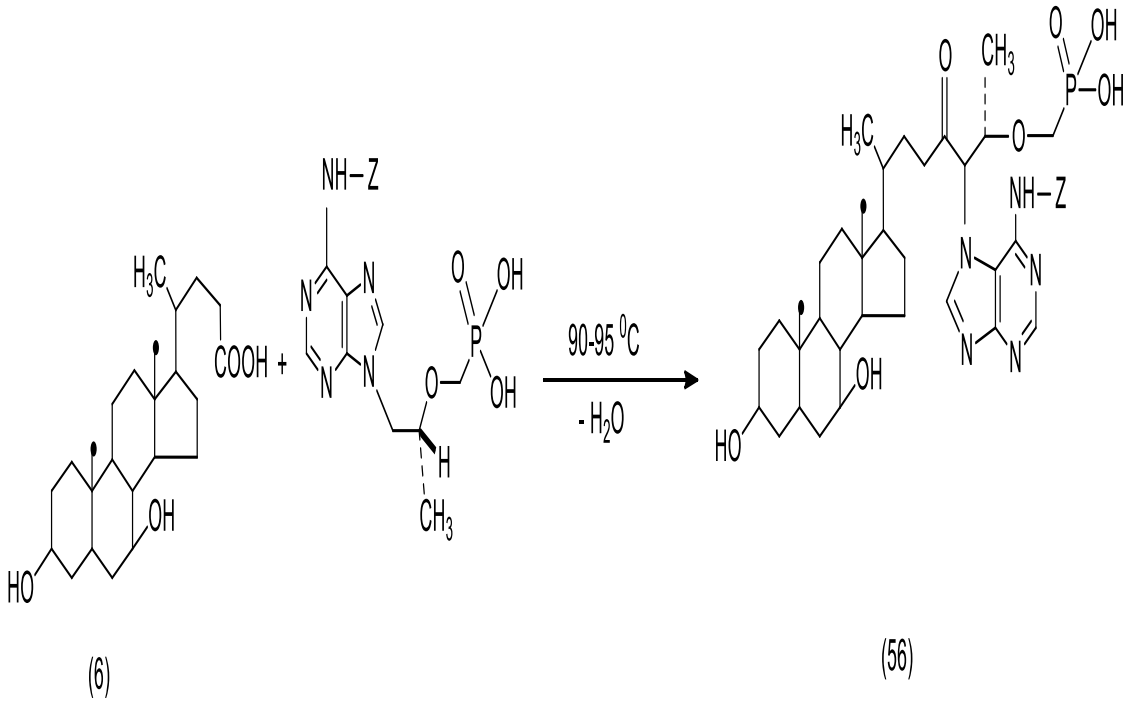
Дар ин зербоби кор мо кушиш пайваст намудани кислотаи холанро бо маводи зиддивирусиро ки барои табобати бемориҳои гепатити истифода мешаванд истифода намудем, яке аз пайвастаҳо ({[(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси} метил) кислотаи фосфат мебошад. ({[(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси} метил) кислотаи фосфонӣ як ҳосилаи аденин мебошад, ки барои табобати баъзе аз бемориҳои гепатит вируси истифода мешаванд, вале ҳангоми баланд будани нишондодҳои кори ҷигар наметавон ин пайвастаро барои табобат истифода бурд. Аз ин сабаб мо тасмим гирифтем то пайвастаи зеринро бо кислотаҳои холан таввасути реасияҳои ҷойивазкунии нукеофилӣ ва дигар назарияҳои химияи органикӣ пайваст намоем дар натиҷа чунини усулро барои пайвастшавии ин ду пайвастаи органикӣ истифода бурдем.

Синтези 3α, 7β-дигидрокси кислотаҳои холан бо ({[(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил) кислотаи фосфонӣ ба 60 мл ҳалкунандаи 1.4-диоксани мутлақ 2.05 грамм 3α, 7β-дигидрокси кислотаҳои холан ва 1.09 грамм ({[(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил) кислотаи фосфонӣ илова карда омехтаро дар ҳаммомчаи равғанӣ то ҳароратҳои 90-95^{0}С оҳиста-оҳиста муддати 5.5 соат омехта намуда нигоҳ медорем. Сипас ҳалкунандаро буғронӣ намуда дар зарфи

реаксионӣ синтези 3α, 7β-дигидрокси кислотаҳои холан бо ({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил) кислотаи фосфонӣ дар шакли кристал мемонад, баъд аз ин бо атсетон кристаллизатсия карда мешавад. Синтези 3α, 7β-дигидрокси кислотаҳои холан бо ({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил) фосфонӣ кислота дар шакли хокаи сафед ҳосил мешавад.

Баромад: 1.66 грамм (76 % аз назариявӣ); 3α, 7β-дигидрокси кислотаҳои холан ({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил) кислотаӣ фосфонӣ бо ин усули дар мисоли ({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфории 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (56) ва дигар пайвастаҳои кислотаи холанро ҳосил карда шуд.

Нақшаи 29



Моддаҳои синтезкардашуда кристаллҳои сахти сафед буда дар об хуб ҳалшавада мебошад, инчунин дар ҳалкунандаҳои ДМФА, ДМСО ва толуол низ ҳал мешавад.

Таркиби моддаҳои синтезкардшуда таввасути усулҳои спектри инфрасурх, РМП ва маълумоти таҳлили элементӣ муайян карда шуданд. Дар спектри РМП-и моддаи (56), ҳамчунин сигналҳо дар соҳаҳои 0.85, 1.10, 1.20 ва 3.75 ҳ.м., ки ба гурӯҳҳои метилӣ тааллуқ дорад, инчунин дар худуди 1.3-2.6 ҳ.м. дар намуди (д), (м), (кв), (дд), (дм), (ддд) ва (дддд) сигналҳои –СН- ва -$СН_2$-ро дида мешавад. Дар худудҳои 6.10-6.30 ва 7.10 -7.40 ҳ.м. бошад як дублету як мултиплети нав пайдо шудаанд, ки эквиваленти 5 протон аст инҳо сигналҳои ароматии бензил мебошанд, инчунин дар 7.75 ҳ.м. як сигнали синглет эквиваленти 1Н баробар аст ин протони NH гурӯҳ мебошад. Дар инҳо тайфҳои ҳосилаи аминопуринфосфокислотагӣ дар намуди сигнали нав дар соҳаҳои 3.18 ҳ.м. дар намуди васъе синглет мавҷуд аст, ки ба протонҳои -ОН гурӯҳҳо тааллуқ дорад дар мисоли моддаи (56) оварда шуд.

Натиҷаҳои спектралии дигар намояндаҳои ин гурӯҳ маводи нав дар қисми эксперименталӣ мушаххас оварда шудааст.

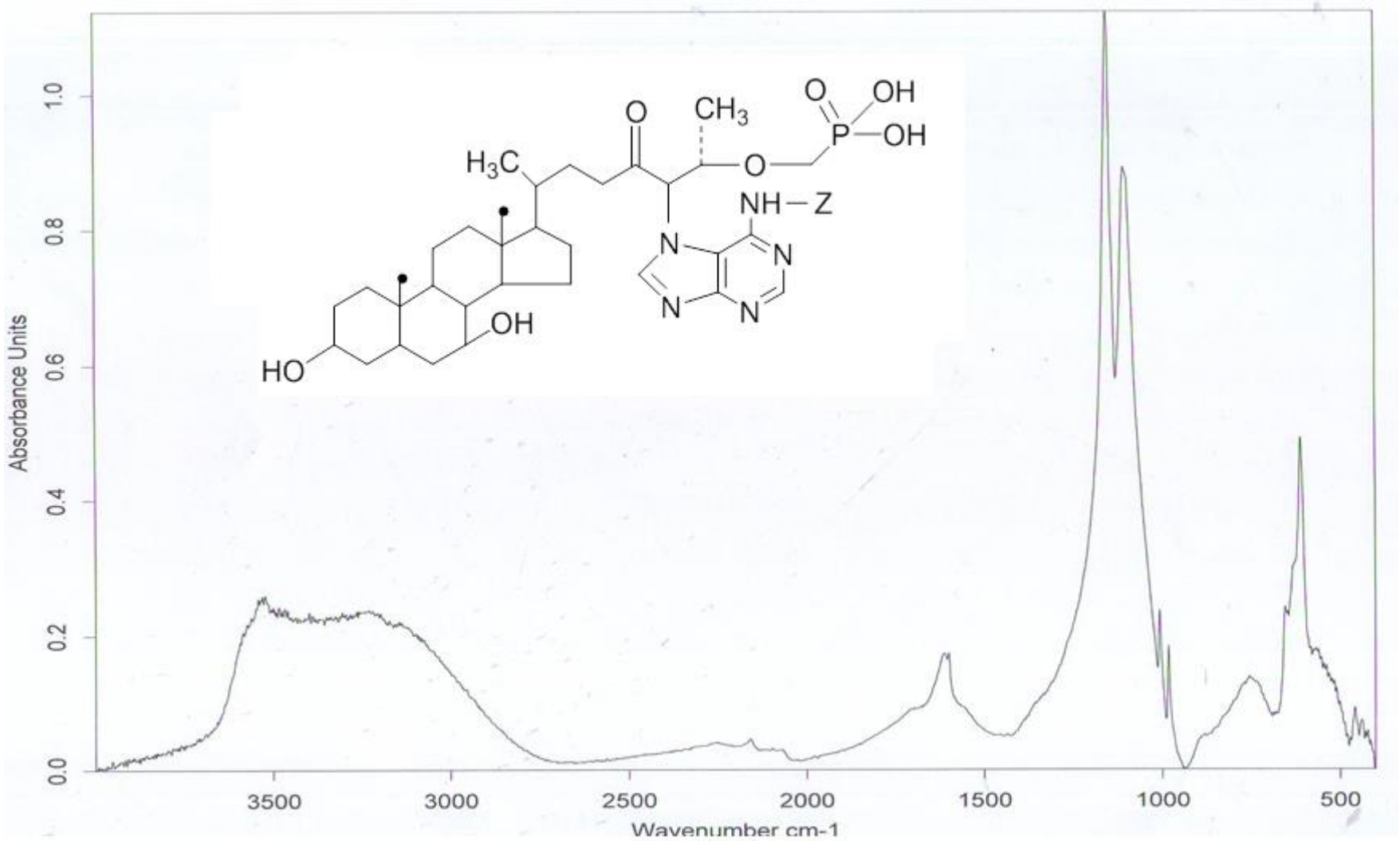
Дар асоси таҳқиқтҳои спектралӣ хулоса кардан мумкин аст, ки реаксияи мутақобили ({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил) кислотаӣ фосфонӣ бо кислотаи холан ба ҳисоби гурӯҳи карбоксилии кислота холан ва протони метилени -$СН_2$- гурӯҳи кислотаӣ фосфонӣ гузашта маводи нави ({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфории 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (56) ҳосил мешавад.

Дар хулоса қайд кардан лозим аст, ки ин хел реаксияҳои мутақобил дар аксарият ҳолатҳо аз ҳисоби гурӯҳи ОН-и карбоксили кислотаи холан дар намуди регионселективи мегузарад, ҳамчун қонунанияти ҳисобидан мумкин аст.

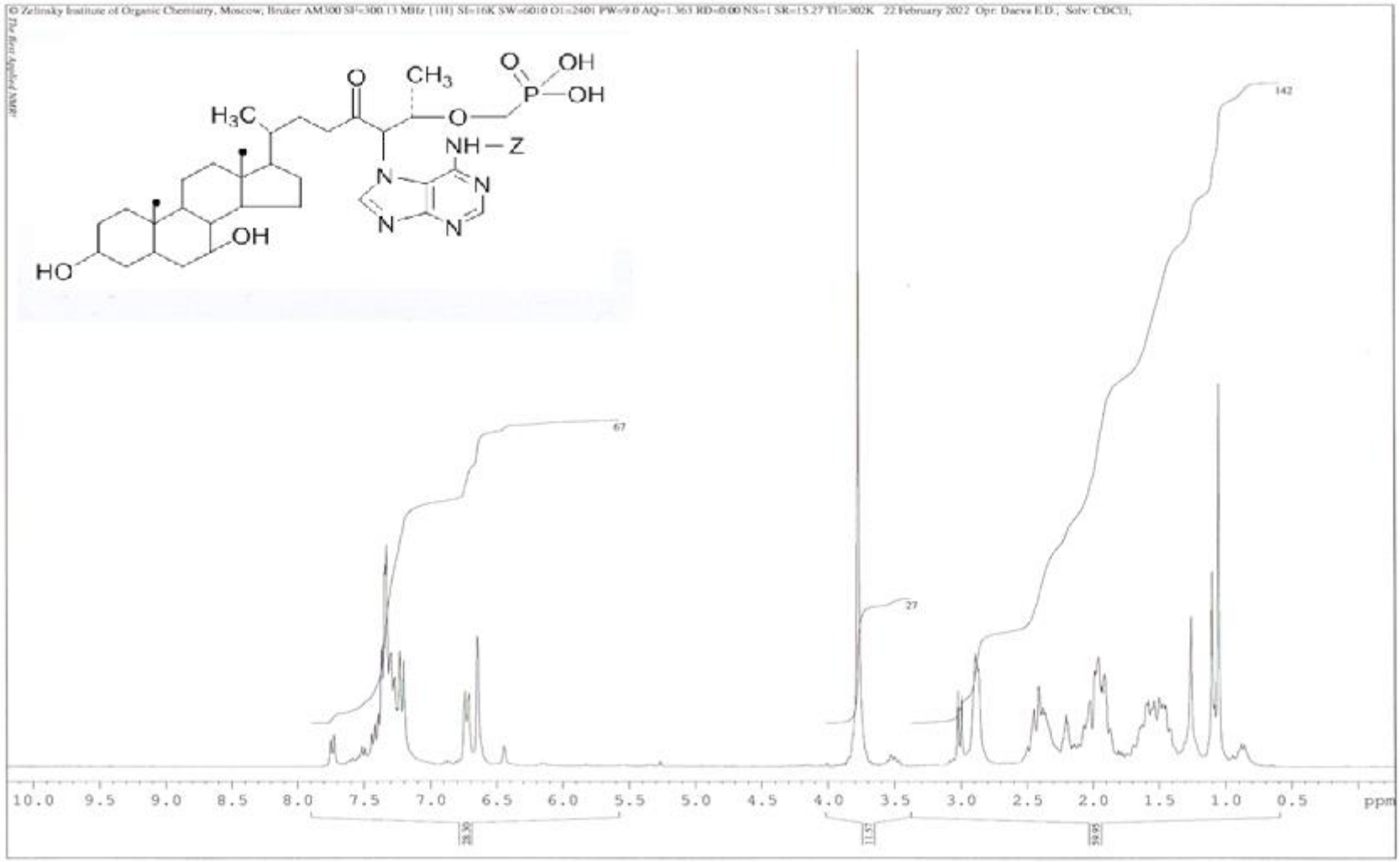
Омӯзиши фаъолияти биологии пайвастаҳои синтезкардашуда дар ҳайвонҳои озмоиши таввасути усулҳои фармакологи омухта шуданд. Моддаи мазкур, ҳангоми омӯзиш фаъолияти баланди биологи дорад, ки дар боби ояндаи диссертатсиони мазкур оварда шудааст.

Пайвастаҳои синтезкардашуда модддаҳои камзаҳр буда, бад аз гузаронидани тадкиқотҳои фармакологӣ барои дар амалия истифодаи онҳо барои беморони системои гепатобилиари истифода бурда шавад.

Нишондодҳои физикӣ-химиявӣ пайвастагиҳои синтезкардашуда дар ҷадвали 7 нишон дода шудааст.



Расми 18 Спекти инфрасурхи 3α, 7β-дигидрокси кислотаҳои холан ({[(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил) кислотаи фосфоной



Расми 19. РМП ^{1}H спектр ({[(2R)-1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфории 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан **(56)**

Ҷадвали 7

Баъзе собитҳои муҳими ({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфории кислотаи холан (54-58)

№	Номгӯйи пайвастаҳо	Баромад, %.	Ҳ.гуд, ^{0}C	Ёфта шуд / Ҳисоб карда шуд		Брутто-формула
				% C	% H	
54	({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоновая - 3α,12α-дигидрокси-5β –кислотаи холан	68	187-188	65,89 65,97	8,89 8,98	$C_{33}H_{54}N_5O_8P$
55	({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоновая - 3α,7 α- дигидрокси-5β -кислотаихолан	72	154-155	65,59 65,77	8,79 8,98	$C_{33}H_{54}N_5O_8P$
56	({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоновая - 3α,7β-дигидрокси-5β -кислотаихолан	78	164-165	65,89 65,97	8,89 8,98	$C_{33}H_{54}N_5O_8P$
57	({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоновая - 3α,7α- дигидрокси 12-кето-5β –кислотаи холон	75	173-174	66,69 65,87	7,89 8,08	$C_{33}H_{53}N_5O_9P$
58	({[(2R)-1-(6-Амино-9Н-пурин-9-ил)пропан-2-ил]окси}метил)фосфоновая - 3α- дигидрокси -5β –кислотаи холан	77	187-188	65,89 65,99	8,00 8,18	$C_{33}H_{54}N_5O_7P$

БОБИ IV. СИНТЕЗ ВА ТАҲҚИҚИ РЕАКСИЯИ КОНДЕНСАТСИЯИ БАЪЗЕ N- ҲОСИЛАҲОИ АМИНОКИСЛОТАГӢ ВА ПЕПТИДИИ ГЛИТСЕРИН ДАР ПАЙВАСТШАВӢ БО КИСЛОТАҲОИ ХОЛАН

Кислотаҳои холан яке аз пайвастаҳои фаъоли биологи дар байни стероидҳо буда, барои пайваст ва ҳосилҳои нав бо аминокислотаҳо ва пептидҳо роҳи навро барои ҳосил кардани пайвастаҳои нави биологии фаъол дар химияи органикӣ ба вуҷуд меоварад. Кислотаҳои холан дар замони муосир дар тиб ба ҳайси яке аз маводи дорувории фаъол барои табобати бисёре аз бемориҳои ҷигар ва системаи гепатобилиари истифода мешавад. Барои ҳосил кардани пайвастаҳои нави фаъоли биологии кислотаҳои холан бо аминокислотаҳо ва дар доираи ин пайастаҳо ба даст овардани моддаи наве, ки хосиятҳои баланди табобати дорад мо синтези мақсаднокро ба роҳ мондем.

Дар заминаи ин синтез мо барои пайваст намудани стероидҳо ва аминокислотаҳо реаксияи пайвастшавиро истифода бурдем. Барои гузаронидани ин гуна реаксия мо сараввал моддаҳои авваларо ба таври зерин ҳосил намудем.

Дар навбати аввал мо пайвастаҳои эпихлоргидрин ва монохлоргидринро ҳамчун моддаи аввала аз озмоишгоҳои химиявии глетсирини ба номи узви вобастаи АМИТ профессор Кимсанов Б.Ҳ. ба даст овардем. Эпихлоргидрин, α-монохлоргидрини глитсерин ва α, γ-дихлоргидрини глитсерин яке аз моддаҳои қобилияти баланди реаксионидоштаи пайвастаҳои органикӣ ба шумор мераванд. Реаксияи таъсири мутақобили эпихлоргидрин α-моно-, ва α,γ-дихлоргидрини глитсерин бо аминҳо, спиртҳо, фенолҳо, кислотаҳои органикӣ ва дигар ҳосилаҳои карбогидрогенӣ омӯхта шудаанд [250]. Аммо бо кислотаҳои холан таҳқиқот бурда нашудааст.

Пайвастаҳои дар асоси эпихлоргидрин, α-моно-, ва α,γ-дихлоргидрини глитсерин ҳосилшуда дар тибби амалӣ истифодаи худро ёфтаанд. Лекин дар адабиёти илмӣ (ба ғайр аз корҳои [Б.Ҳ. Кимсанов, Т.Ю. Юсупов] Рачабов С.И., Одинаев С.Х., Мустафоқулова Р.А., Обидов Ҷ.М. [251, 252, 253] таҳқиқотҳо оид ба омӯзиши таъсири байниҳамдигарии эпихлоргидрин, α-моно-, ва α,γ-дихлоргидрини глитсерин бо аминокислотаҳо, пептидҳо, эфирҳои онҳо ва ҳосилаҳои он, қариб ки дида намешавад ва омӯхта нашудаанд.

Дар айни замон омӯзиши реаксияи эпихлоргидрин, α-моно-, ва α,γ-дихлоргидрини глитсерини дорои бақияи аминокислотаҳо, пептидҳо ва эфирҳои онҳо бо кислотаҳои холан хеле мавзӯи диққатҷалбкунанда мебошад. Аз сабаби он, ки аминокислотаҳо пайвастҳои амфотерӣ мебошанд, онҳоро дар ҳолати озод будани гуруҳҳои функсионалӣ бо мақсади дар реаксияҳои химиявӣ мавриди истифода қарор қарор додан ғайриимкон аст.

Бинобар ин ба сифати моддаҳои аввала якқатор маҳсулотҳои N-ҳосилаҳои аминокислотаҳо ва пептидҳои ҳимоякардашуда синтез кардан лозим аст.

Барои синтези N-ҳосилаҳои аминокислотаҳо ва пептидҳо мо дар кори диссертатсионӣ баъзе аминокислотаҳои қатори алифатӣ, ароматӣ ва гетеро-сиклиро мавриди истифода қарор додем.

Барои ҳимояи гурӯҳи амалкунандаи аминогурӯҳи аминокислотаҳо мо аз карбобензоксӣ (Z- ё ин ки Cbo-) ва фталил (Phth-) гурӯҳҳоро истифода бурдем. Карбобензоксиро ҳамчун гурӯҳи ҳимоякунанда барои он интихоб кардем, ки ба воситаи ин гурӯҳ ратсемизатсия кам карда шуда ва якқатор усулҳои осон барои озод кардани ин гурӯҳҳо дар химияи классикии пептид маълуманд.

Карбобензоксӣ (Z-, Cbo-) ҳамчун гурӯҳи муҳофизатӣ якумин бор аз тара-фи Бергман ва Зервасом дар соли 1932 кашф карда шудааст, ки то замони муосир ба таври васеъ дар химияи пептидӣ кор фармуда мешавад.

Агенти атсилӣ $C_6H_5CH_2OCOCl$ – карбобензоксихлорид (Z-Cl ё ин ки Cbo-Cl) дар натиҷаи таъсири спирти бензил бо фосгени хунуккардашуда дар маҳлули толуол ҳосил гардида, сипас дар фишори паст толуолро буғронӣ мекунанд [257, 258].

IV.1. Реаксияи боҳамтаъсиркунии ҳосилаҳои эпихлоргидрини дорои бақияи аминокислотаҳою пептидҳо бо кислотаҳои холан

Дар замони ҳозира омӯзиш ва синтези пайвастаҳои фаъоли биологӣ, аз моддаҳои табиӣ ва синтетикӣ бо суръат ҷараён дорад. Химияи органикӣ, яке аз соҳаҳои самти пешрафтаи илми муосир ба шумор меравад. Пайвастаҳое ки имрӯз дар ин самти химия синтез карда мешавад ба таври васеъ барои омӣзиши хосиятҳои биологии он ба пуррагӣ омӯхта мешавад.

Барои омӯзиши хосиятҳои фармако-биохимиявии пайвастаҳои синтезкардашуда усулҳои гуногуни биохимиявӣ, фармакологӣ ва физикӣ-химиявии истифода мешавад. Синтези пайвастаҳои нав дар асосӣ стероидҳо ва аминокислотаҳо яке аз роҳҳои асосии ба даст овардани пайвастаҳои фаъоли биологӣ мебошад. Омӯзиши кислотаҳои холан тулии 50-сол мешавад, ки дар марказҳои таҳқиқотҳои дунё ба ҳайси маводи фаъол барои илова намудан дар маводи дорувори идома дорад, ва дар асоси он дар маводи доруворӣ, ки хосиятҳои метаболитики гипохолигрипимики гепатопротектори ва антипилиди доранд. Дар навбати аввал омӯзиши хосиятҳои физики-химиявӣ ин пайвастаҳо тавассути усулҳои муосири таҳлил гузаронида шудааст.

Таҳқиқоти минбаъдаи мо ба ҷустуҷӯи моддаҳои фаъоли биологӣ дар асоси баъзе ҳосилшудаи кислотаҳои холан ва кор карда баромадани усулҳои

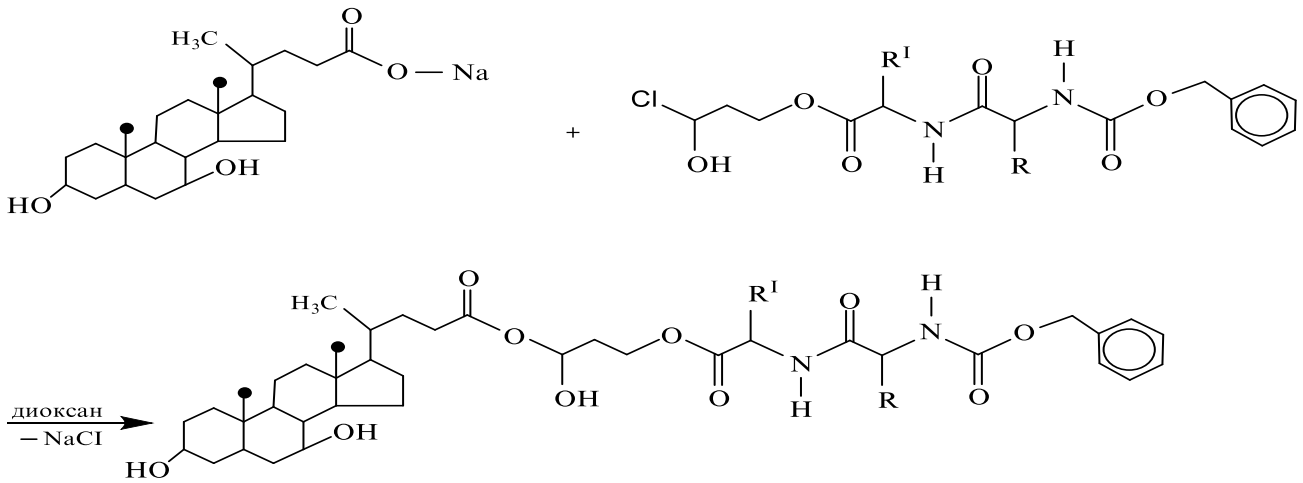
тайёрии синтези аналогҳои нав, ки дар таркибаш порчаҳои дигар моддаҳои табиии шифобахш мавҷуданд, равона карда шуда буд.

Тавре ки аз адабиёт [259, 260] маълум аст, эфирҳои моноглитсидии кислотаҳои холанӣ дар натиҷаи таъсири мутақобилаи намакҳои кислотаҳои мувофиқ бо эпихлоргидрин дар муҳити этанол:метанол дар ҳарорати 50-55°С синтез карда мешаванд.

Нақшаи ин қисми таҳқиқот омӯзиши хосиятҳои химиявии эфири глитсидии кислотаи 3α,12α-дигидроксихоланиро дар тағйиротҳои гуногуне, ки бо иштироки порчаи глитсид дар молекулаи стероид ба амал меоянд, дар бар мегирад. Мо ин реаксияро бо мақсади баланд бардоштани ҳосили маҳсулоти мавриди ҳадаф аз намаки натрийи кислотаи 3α,7β-дигидроксихоланӣ ва аминокислотаю пептид оғоз кардем.

Таҷрибаҳо оид ба муайян кардани шартҳои қобили кабули ин реаксия нишон дод, ки онро дар ҳарорати 60^0С дар омехтаи мутлақи этаноли ва метанол бо таносуби 2:1 ҷӯшонидан лозим аст.

Нақшаи 30



Муайян карда шуд, ки зери таъсири гурӯҳи аминии эфирҳои аминокислотаҳои ҳангоми таъсири намаки натрийги кислотаи холан бо 1-хлор-3-Z-Gly-O-пропан-2-ол ва 1-хлор-3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол дар ҳарорати

70-75^{0}С ва таносуби эквимолии реагентҳои таъсиркунанда 2:1 дар муддати 2.5-3 соат мегузарад.

Моддаҳои ҳосилкардашуда кристаллҳои сафедмонанд буда, дар кислотаи атсетат, диоксан, бензол, об ва спиртҳо хуб ҳалшаванда мебошанд. Тозагии онҳо бо хромотографияи маҳинқабат, ки дар лавҳачаҳои «Силуфол» гузаронида шуда, инчунин дар хроматоргафияи моейгии гази дарачаи тозагии онҳо санҷида шуданд.

Таркиб ва сохти пайвастаҳои ҳосилкардашуда бо спектрҳои инфрасурх ва РМП исбот карда шудааст. Дар пайвастаҳои ҳосилкардашуда нопадидшавии спектри раҳҳои фурӯбарии банди С-Cl дар соҳаи 750 см$^{-1}$ мушоҳида мешавад, ки барои пайвастҳои аввала ва пайдошавии раҳҳои нав дар соҳаҳои 2870-2900 см$^{-1}$, СОО-, -CH_2-, дар соҳаҳои 3200-3400 см$^{-1}$ гурӯҳи ОН хос буда, аз пуррагии гузариши раванди мазкур шаҳодат медиҳанд.

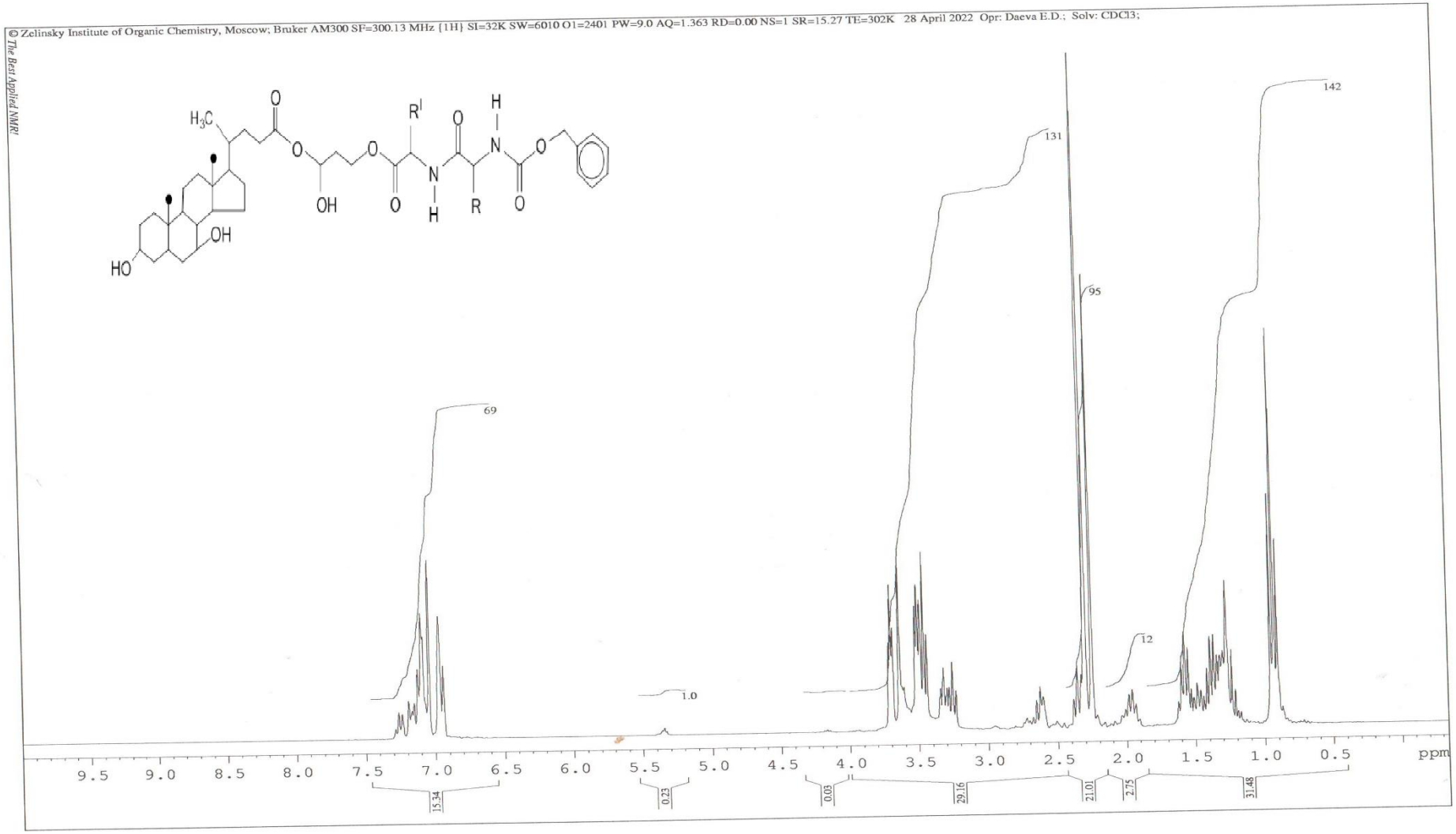
Барои пайвастаи (62) дар соҳаи δ = 6,9-7,1 ҳ. м. мултиптетҳои нав пайдо шуданд, ба 5 протон баробар аст, ки мо онҳоро ба протонҳои ҳалқаи аромати аминокислотаҳо таъин кардем. Дар спектри РМП ^{1}H 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-оли-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан (62) сигнали протоҳои R ва R^1 дар соҳаҳои δ = 2.2 - 2.3 ҳ.м. ошкор шуданд. Дар соҳаи 3.2-3.5 ҳ.м. бошад сигналҳои протонҳои –NH-и аминокислотаги мушоҳида мешавад. Ин маълумотҳои спектралӣ ташаккули пайвастаҳои аминокислотаҳо (гидроксипропилметокситриптофан) дар молекулаи кислотаи холанро тасдиқ мекунанд. Дар спектри РМП ^{13}С 2-оксипропилметокситриптофан сигналҳо дар соҳаҳои δ = 50.30 ҳ.м. (CH_2) ва δ = 7.10 ҳ.м. (CH_3) ошкор шуданд.

Таҷзияи масс-спектри 1,3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан нишон дод, ки таҷзияи он дар зери зарбаи электронҳо гузашта, ба таҷзияи 3-Z-Gly-пропан-2-ол монанд мебошад. Лекин дар ин ҳолат дар натиҷаи таҷзияи иони-молекулавӣ катиони бензил m/z 91 (28%) ҳосил мешавад ва зуд ба катиони пропил мубадал мегардад. Массаи молекулавии

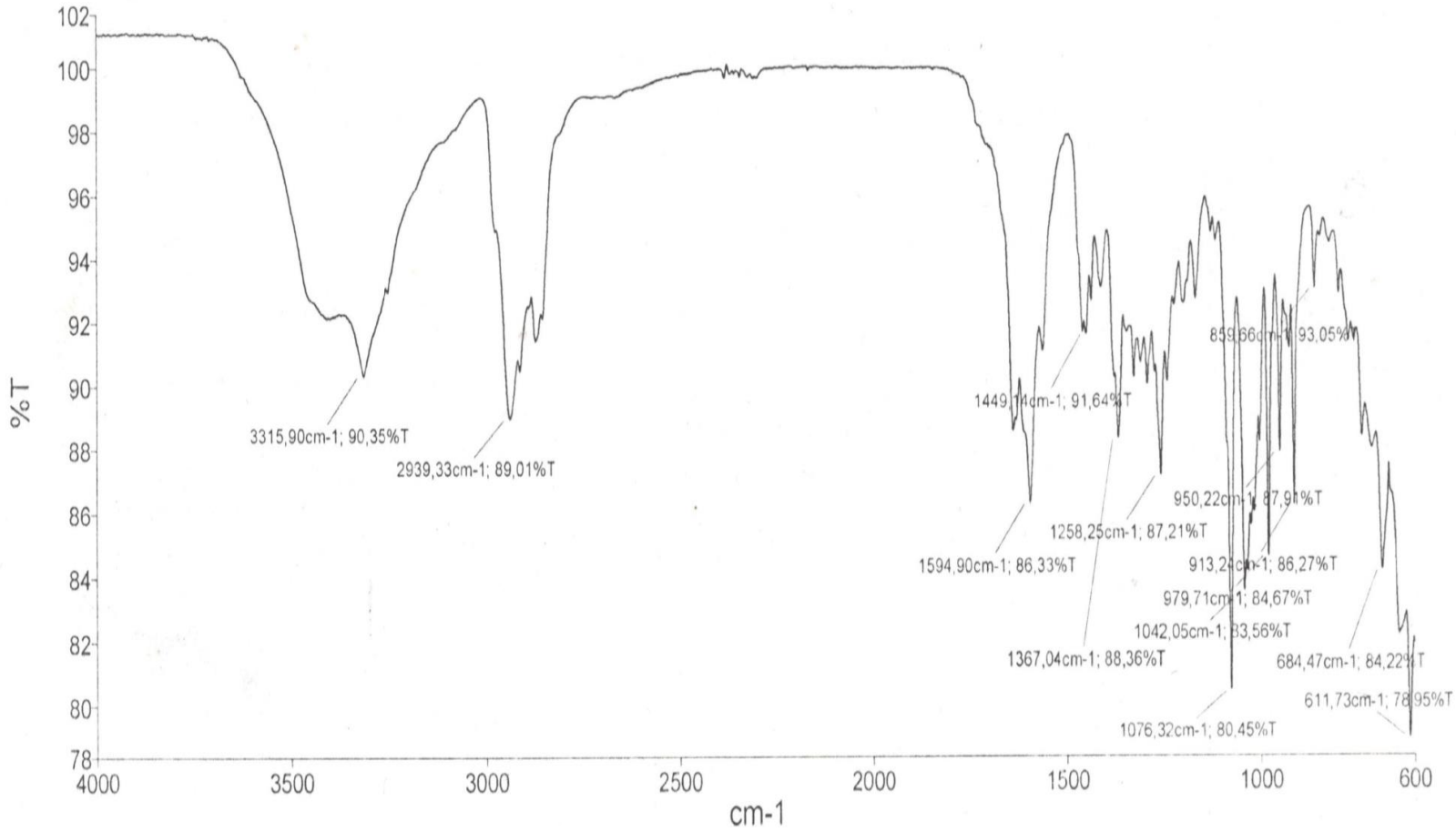
1,3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан аз рӯйи фрагментатсияи (ба қисмҳо ҷудо кардан)-и ин модда муайян карда шуд.

Ҳаминтариқ, таҳқиқотҳои гузаронидашуда дар соҳаи синтез, табдил ва омӯзиши хосиятҳои ҳосилаҳои мухталифи эпихлорогидрин имкон дод, ки истифодаи онҳо ҳамчун моддаҳои фармакологӣ, танзимкунандаи афзоиши растаниҳо, инчунин навсозӣ ва доираи васеи реактивҳои нави химиявӣ нишон дода шавад.

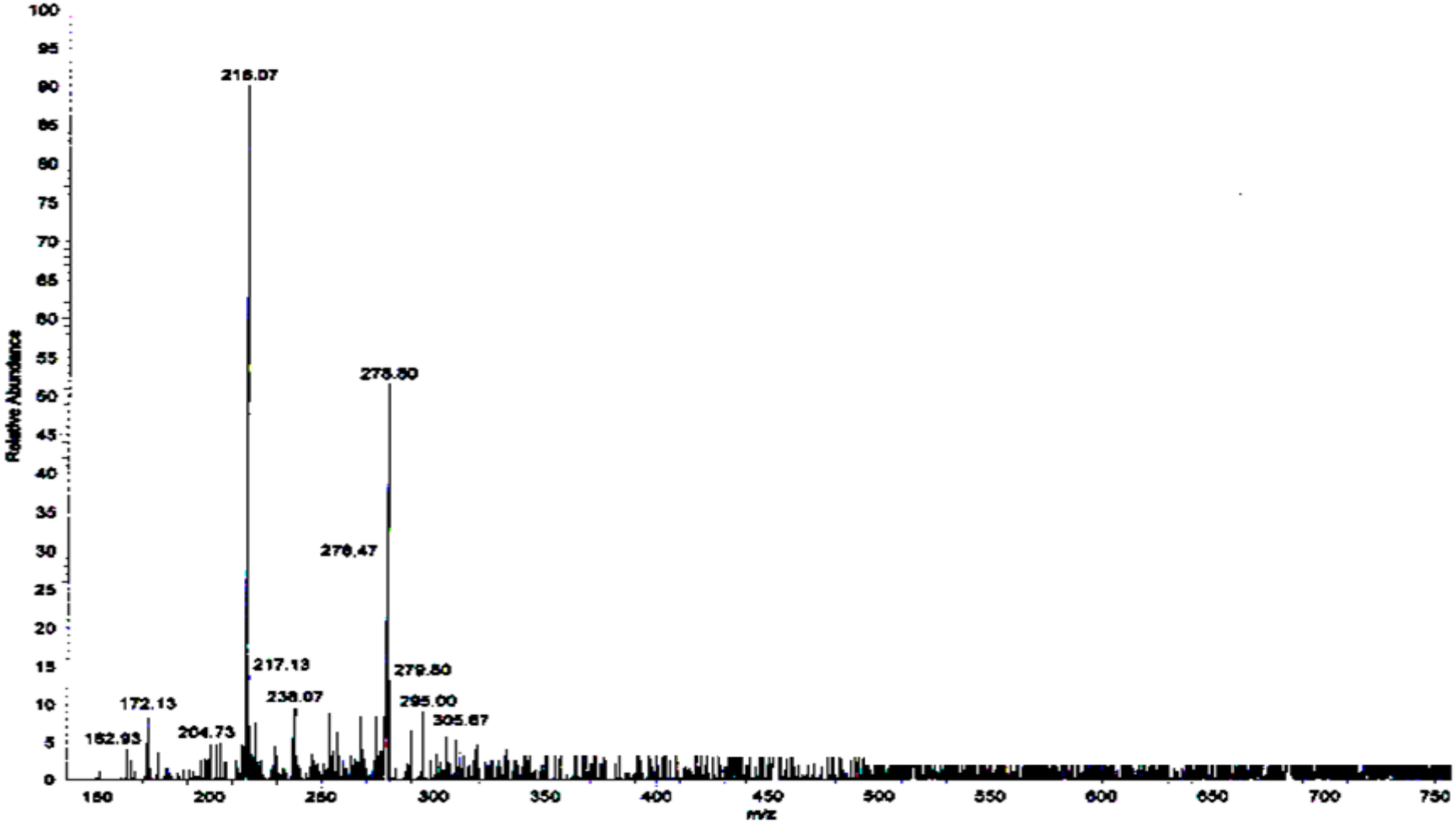
Хосиятҳои физикӣ-химиявӣ ва собитҳои муҳими пайвастаҳои синтезкардашуда дар ҷадвали 8 нишон дода шудааст.



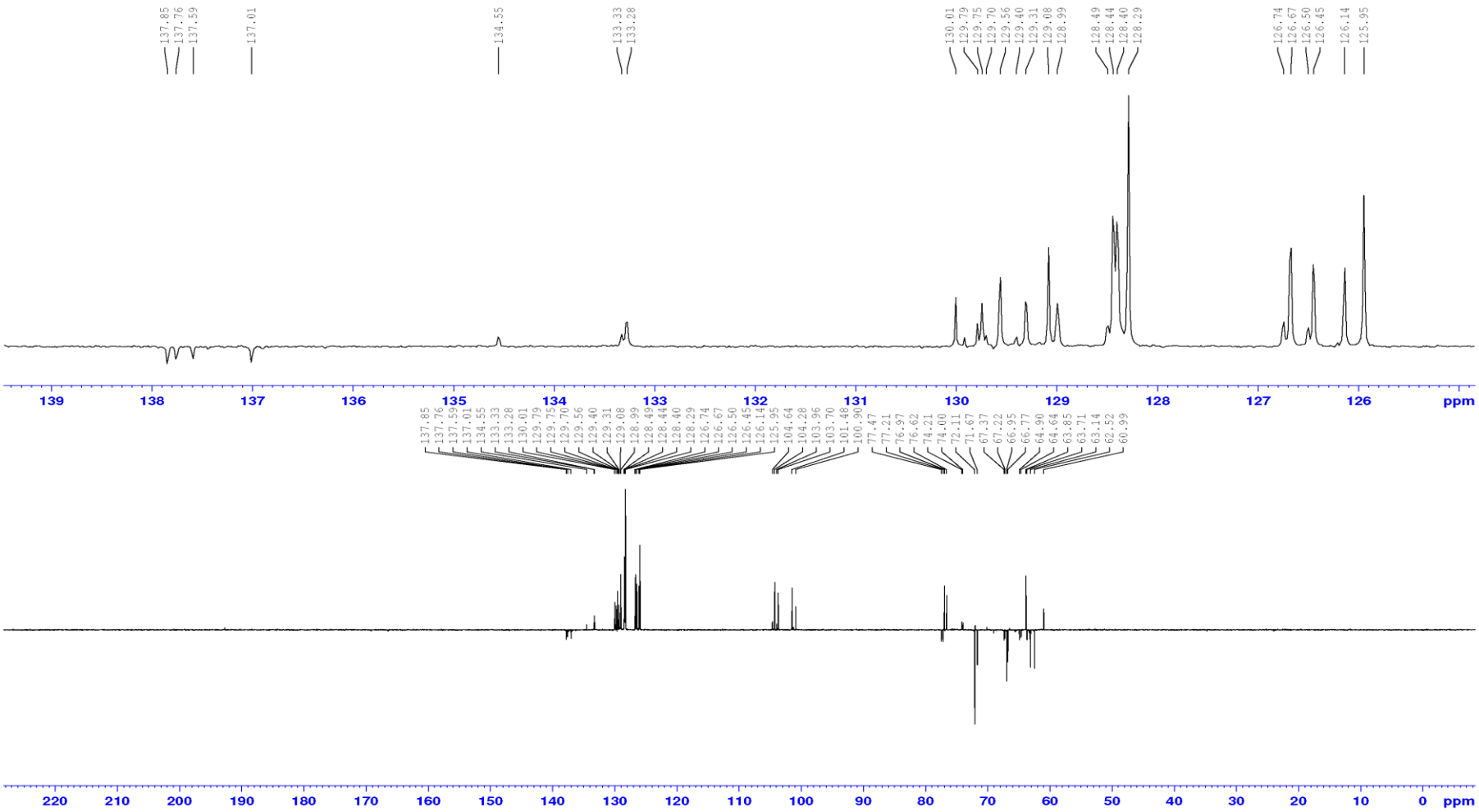
Расми 20. РМП 1,3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан (62)



Расми 21. Спектри инфрасурхи 1,3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан (62)



Расми 22. Масс-спектри 1,3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан



Расми 23. Спектри РМП ^{13}C 1,3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Ҷадвали 8

Пайвастҳои синтезкардашуда ва собитҳои муҳими онҳо

№ т/р	Номи пайвастҳо	Тавлид бо %	Ҳ.гуд. ºС	C % Ёфт., Ҳисоб.	N % Ёфт., Ҳисоб.	Брутто-формула
59	1,3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	82.60	122-123	65.59 65.66	8,26 8,80	$C_{39}H_{59}O_{10}N_2$
60	1,3-Z-Ala-Gly-O-пропан-2-ол3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	59.50	132-133	65.51 65.66	8.30 8.60	$C_{40}H_{61}O_{10}N_2$
61	1,3-Z-Ala-Phe-O-пропан-2-ол3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	76.90	142-142	65.56 65.66	8.79 8.99	$C_{47}H_{67}O_{10}N_2$
62	1,3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	75.00	124-126	65.58 65.64	8.75 8.95	$C_{47}H_{64}O_{10}N_2$
63	1,3-Z-Ley-Gly-O-пропан-2-ол 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	79.70	165-166	65.67 65.74	8.53 8.83	$C_{43}H_{67}O_{10}N_2$
64	1,3- Phth-Gly- Gly-O-пропан-2-ол 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	69.90	165-166	65.32 65.46	8.72 8.92	$C_{39}H_{55}O_{10}N_2$
65	1,3-Phth-Gly-Ala-O-пропан-2-ол3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	79.00	185-186	65.81 65.88	8.53 8.73	$C_{40}H_{57}O_{10}N_2$

66	1,3-Phth-Gly-Val-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	74.30	126-127	65.89 65.95	8.33 8.63	$C_{41}H_{61}O_{10}N_2$
67	1,3-Phth-Gly-Ley-O-пропан-2-ол3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	58.00	117-118	65.76 65.85	8.63 8.83	$C_{43}H_{63}O_{10}N_2$
68	1,3-Phth-Leй-Gly-O-пропан-2-ол3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	75.50	125-126	65.10 61.18	8.41 8.71	$C_{43}H_{63}O1_6N_2$

IV.2. Синтез ва модификатсияи 3α, 7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Арсенали доруҳое, ки дар тибби муосир дар асоси кислотаҳои холан истифода мешаванд, сол то сол меафзояд. Механизми амали кислотаҳои ҳолан гуногун аст ва дар кадом равандҳои метаболитикӣ дар бадан онҳо иштирок мекунанд, ба охир нарасидааст. Маълум аст, ки кислотаҳои холан ба равандҳои гуногуни биохимиявӣ, иштирок намуда, дар табобати бемориҳои гуногуни системаи гепатобилиярӣ ва меъдаю рӯда истифода мешаванд, вале то имрӯз механизми таъсири ин пайваста ба пурагӣ омухта нашудааст. [261]

Таҳлили маълумоти адабиёт нишон дод, ки барои ба даст овардани ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои холан синтези модификатсияро тақвият додан зарур аст. Бояд қайд кард, ки кислотаҳои холан дар молекулаҳои худ як қатор гурӯҳҳои функсионалиро дар бар мегиранд, ки ба таври мақсаднок тағйир додани сохти онҳо имкон медиҳад ва ба ин васила ҳосилаҳои навро бо хусусиятҳои мушаххаси физиологӣ дар асоси онҳо синтез мекунанд.

Вазифаи таҳқиқоти мо дар ин самт таҳияи шароити оптималии синтези баъзе аналогҳои пайвастаҳои стероидҳои табииро, ки хосиятҳои гипохолестеринӣ, гиполипидемӣ, гепатопротективӣ доранд, дар бар мегирад.

Аз ин рӯ, омода кардани эфирҳои нави кислотаҳои оли карбон ва омӯхтани хосиятҳои физикӣ-химиявии онҳо бо мақсади муқаррар намудани самтҳои истифодаи амалии онҳо вазифаи таъхирнопазир аст. Ҳадафи ин кор мунтазам омӯхтани рафтори 3α, 7α, -дигидроксиди 5β-кислотаи холан дар реаксияҳои табиати гуногун мебошад. Омӯзиши хосиятҳои химиявии 3α, 7α-дигидроксиди-5β-кислотаи холан (3) муҳим аст, зеро он метавонад барои синтез кардани пайвастаҳои гуногуни стероидҳо, ки фаъолияти баланди биологӣ нишон медиҳанд, истифода

шавад. Ин пайвастаҳоро бо роҳи кам кардани 3α, 7α-дигидрокси-12-кето 5β-метилхолат (56) мувофиқи [262, 263] синтез кардан мумкин аст.

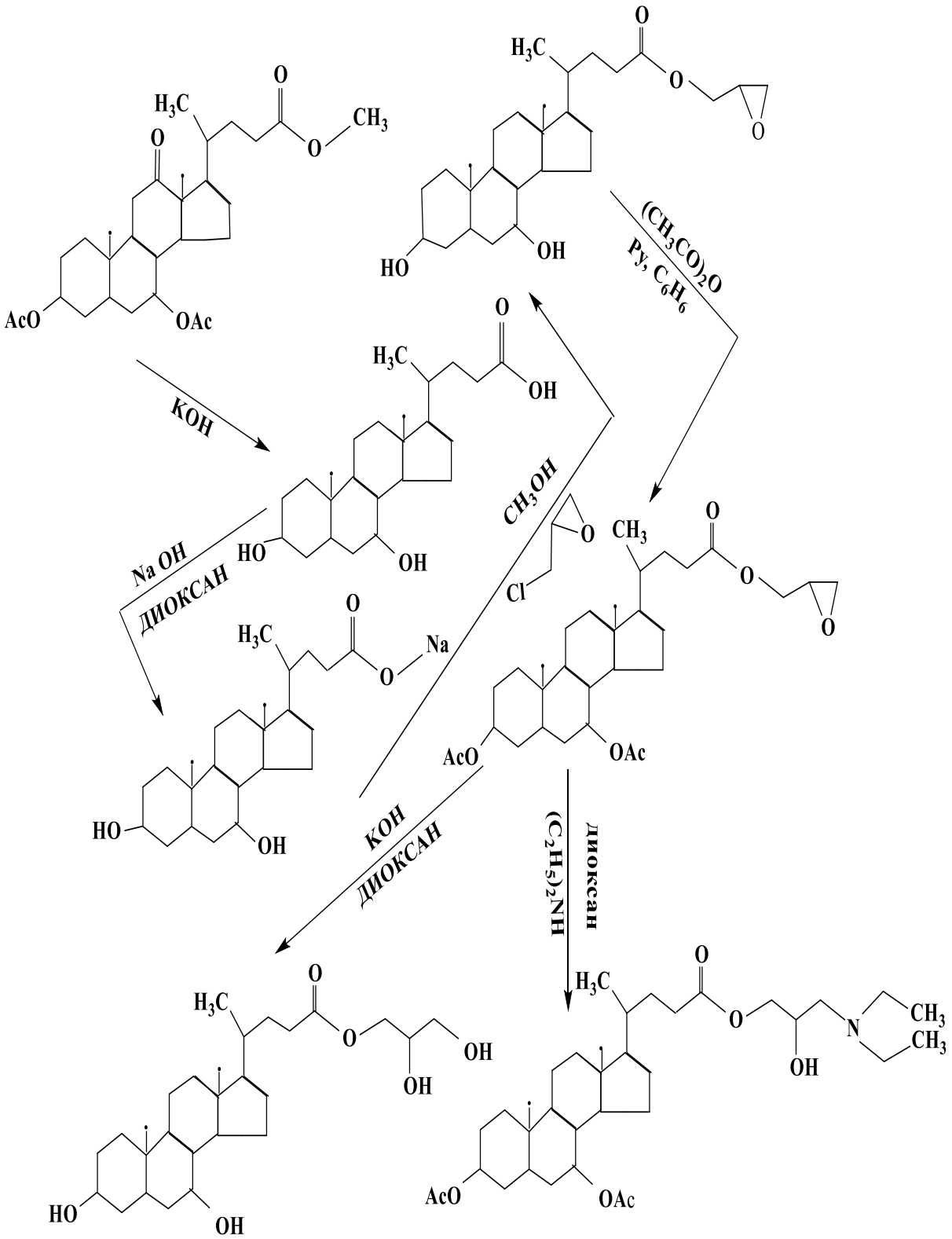
Дар вақтҳои охир дар адабиёт оид ба трансформатсияҳои гуногуни кислотаи холан, инчунин синтези баъзе намакҳо баъзе нашрияҳо пайдо шуданд. Мо ин реаксияро дубора такрор кардем ва намаки мувофиқи натрийро ҷудо кардем (10.50.8). Доштани намаки натрий аз 3α, 7α, -дигидроксияи 5β-холан, мо ба синтези эфири глитсидии кислотаи мувофиқ бо истифода аз эпихлоргидрин риаксия гузарондем. Реаксияи дар метанол дар ҳарорати 65-70^{0}С муддати 6-соат гузаронида шудааст (37).

Ғайр аз он, кӯшиши анҷом додани реаксияи атсилирониро ба моддаи (37) расонида шуд. Атсилирони (37) ҳангоми истифодаи ду маротиба аз ангидриди сирко дар бензол дар ҳарорати хона муддати 24 соат ба амал меояд. Пиридин ҳамчун катализатор истифода шудааст. Ҳосилишавии эфирҳои ба даст овардашудаи глитсидии 3α, 7α, -дгидрокси-5β-кислотаи холан (57) 93% -ро ташкил медиҳад.

Таҳқиқоти минбаъдаи мо ба гидролиз ва амин кардани таркиб бахшида шудааст (57). Хусусиятҳои химиявии ҳосилаҳои глитсиди кислотаҳои холан ба қадри кофӣ омӯхта нашудаанд. Дар баробари ин, як қатор корҳои солҳои охир иҷрошуда нишон медиҳанд, ки ҳосилаҳои кислотаҳои холан, алахусус атсетил ва глитсид, ки омехта шудаанд, метавонанд истифодаи амалӣ пайдо кунанд.

Бо мақсади ҷустуҷӯи соҳаҳои имконпазири татбиқи баъзе ҳосилаҳои бисёрфунсионалии 3α, 7α, -дигидрокси 5β-холан, ҳамчун намунаи охирин, санҷишҳои пешакии фармакологӣ идома доранд, фаъолияти литолитикии онҳо омӯхта мешавад.

Нақшаи 31


H3C
O
CH3
AcO
OAc
KOH
H3C
OH
HO
OH
Na OH
ДИОКСАН
H3C
Na
HO
OH
(CH3CO)2O
Py, C6H6
CH3OH
Cl
CH3
AcO
OAc
KOH
ДИОКСАН
диоксан
(C2H5)2NH
H3C
OH
HO
OH
H3C
N
CH3
CH3
OH
AcO
OAc

Дар робита ба ин, мо имкони синтез кардани эфири гидроксиси 3α, 7α, -дигидроксии 5β-холан (52) -ро аз пайвастшавӣ (50.7) сар кардем. Ин ба мо имконият дод, ки реаксияи гидролизи маҳсулотро (57) бо маҳлули 30% -и гидроксиди калий дар 1,4-диоксан дар ҳарорати ҷӯшиши ҳалкунанда гузаронем. Дар ин ҳолат, се гурӯҳи функционалӣ дар як вақт гидролиз мешаванд. Омехтаи охирин (52) дар шакли кристаллии сафед ҷудо карда шуд, ки сохти он ба таври боварибахш муқаррар карда шудааст.

Корро оид ба синтез ва табдили кислотаи 3α, 7α, -дигидрокси 5β-холан идома дода, мо реаксияи аминшавии пайвастаро (57) бо роҳи ҳалли диэтиламин дар 1,4-диоксан кор карда, дар натиҷаи он диетилгидроксиамино ба даст овардем. Пропили эфир 3α, 7α, -дигидрокси 5β- кислотаи холан (58).

Ҳамаи ҳосилаҳои синтезшудаи кислотаи 3α, 7α, -дигидроксиди-5β-холан тавассути таҳлили элементӣ, спектри инфрасурх ва РМЯ муайян карда шуданд. Натиҷаҳои таҳлили элементӣ ва спектроскопияи инфрасурх ва муайян кардани собитҳои физикию химияви пайвастаи ибтидоӣ (50, 6) ба мо имкон медиҳанд боварӣ намоем, ки дар соҳаҳои 1340-1350 см$^{-1}$ атсетил (C(O)OCH$_3$) дар соҳаи 1295-1250 см$^{-1}$ пайдо мешавад гурӯҳҳо эфир (-C(O)OCH$_3$).

Дар соҳҳаҳои 1690-1705 см$^{-1}$ тасмаҳои азхудкунии хос пайдо шуданд, ки дар мавқеи C-12 мавҷуд будани гурӯҳи карбонил (C=O) карбонро нишон медиҳанд.

Мавҷудияти гурӯҳҳои гидроксил дар маҳсули синтезшуда (3) бо роҳи таҳлили спектрии инфрасурх муқаррар карда шудааст. Дар спектри спектри инфрасурх пайвастаи (3) тасмаҳои азхудкунии шадид дар ҳудуди 3115-3450см$^{-1}$ мавҷуданд, ки дар молекулаҳои омӯхташуда доштани гурӯҳи OH-ро тасдиқ мекунанд.

Тафсири спектри РМП-и эфири глитсидии 3α, 7 β, -дигидрокси 5β-холан кислота (40) ба мо имкон медиҳад, ки сохти онро тасдиқ намоем. Дар спектри РМП-и (40) дар карбонҳои С-18, С-19-ро дар ҳудуди 0.65-1.00 ҳ.м. синглетҳои -CH_3-и боқимондаи кислотаи холанро дида мешавад. Сигналҳои хоси гурӯҳҳои метини ва метиленӣ (-CH-, -CH_2-) эндосикли ва экзосикли, ки дар молекулаи стероид ва глисид мавҷуданд, дар соҳаҳои 1.10-2.40 ҳ.м. дар намуди (д), (м), (кв), (дд), (дм), (ддд) ва (дддд) дида мешавад. Гурӯҳҳои гидроксил дар ҷойгоҳҳои С-3 ва С-7 стероид ва –ОН- эфири-ро низ дар намуди синглети васеъ дар худуди 3.5-4.0 ҳ.м. ошкор намудем.

Дар мавриди гурӯҳҳои гидроксил дар молекулаҳои пайвастаҳо (3, 48, 37), онҳо дар соҳаҳое, ки ба лапишҳои кашиши гурӯҳҳои гидроксилҳо (3150-3480cm-[1]) ошкор шудаанд.

Аз таҳқиқоти гузаронидашуда дида мешавад, ки ҳангоми омӯзиши хосиятҳои химиявии 3α, 7β -дигидрокси 5β-кислотаи холан ва баъзе аналогҳои он, мо рафтори онҳоро дар реаксияҳо тавассути гурӯҳҳои ОН ва СООН баррасӣ кардем. Дар натиҷа, шароити оптималӣ барои синтези 3α, 7α, -дигидрокси 5β- кислотаи холан (3), эфири глисиди 3а, 7α, -дигидрокси (37), эфири глитсид, 3α, 7α, -диатсетокси 3α, 7α, β-дигидрокси (48) пропан-1,2 диоли эфири 3α, 7α, β-дигидрокси 5β-кислотаи холан (58) муайян карда шуд.

IV.3. Таҳлили баъзе хусусиятҳои кислотаҳои холан

Дар солҳои охир кислотаҳои холан диққати олимони соҳаҳои гуногуни илмҳои химия, биохимия, химияи фарматсевтӣ, фармакология ва дигар соҳаҳоро ба худ ҷалб карданд.

Бо дар назардошти доираи васеи фаъолияти биологии пайвастаҳои стероиди, хосиятҳои беназири физикӣ-химиявӣ, хусусиятҳои сохторӣ ва мавҷудияти баланд, онҳо маводи ибтидоии умедбахши тағйиротҳои химиявӣ мебошанд.

Кислотаҳои холан дар бисёр равандҳои физиологӣ иштирок мекунанд, ки тағйирёбии мундариҷаи он ба ташаккули доираи васеи патологияҳои гуногуни ҷигар ва талхадон мусоидат мекунад. Стероидҳо, аз ҷумла кислотаҳои холан, сохти химияви ба ҳам монанди доранд, аммо хосиятҳои муҳимтарини физиологиро нишон медиҳанд. Истифодаи пайвастаҳои табиӣ ба андозаи зиёд бо пешрафтҳои минбаъдаи химияи пайвастаҳои стероид алоқаманд хоҳад буд.

Дар айни замон, хосиятҳои химиявӣ ва фаъолияти биологии кислотаҳои холан дар асоси доираи васеи кислотаи 3α, 7α, 12α-тригидрокси-5β-холан муфассал омӯхта мешаванд.

Дар байни стероидҳои синтезшуда (ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои холанат), амфифилҳои нави литолитикӣ, гепатопротекторӣ, зиддиилтиҳобӣ, зиддивирусӣ, зиддимикробҳо, поликатионӣ ва инчунин дигар ашёи амалан пуразриш муайян карда шуданд [264].

Хусусияти амали биологии ҳосилаҳои кислотаҳои холан бо мавҷудияти гурӯҳҳои гуногуни функсионалӣ дар молекулаҳои онҳо алоқаманд аст, ки барои ба даст овардани моддаҳои дорои хосиятҳои баланди биологӣ синтезҳои мақсадноки модификатсияро имкон медиҳанд.

Ҷустуҷӯии адабиёти илмӣ нишон медиҳад, ки маълумот дар ин самт хело кам мебошад. Мақсади таҳқиқоти мо таҳияи усули тайёр кардани намакҳои натрий, кислотаҳои холани глитсид, пропан-1,2-диол ва эфири метоксӣ оксиамминопропил аз 3α, 7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан, инчунин омӯхтани хосиятҳои флотасия, холелитолитикӣ, гепатопротектории онҳо буд.

Барои ҳалли ин мушкилот бояд як қатор истихроҷи кислотаҳои холанро аз талхадони ҳайвоноти калони шохдор ҳамчун маводи ибтидоӣ барои истеҳсоли кислотаи холан истифода барем.

Ҳар сол дар ҳама корхонаҳои коркарди гӯшт садҳо литр талхаи ҳайвоноти калони шохдор партофта мешаванд, ки метавонанд барои истеҳсоли 3α, 7α, 12 α-тригидрокси-5β-кислотаи холан ва дигар кислотаҳо манбаъ бошанд.

Мо қаблан дар самти таҳияи технологияи нисбатан қулай барои аз талхаи ҳайвонот гирифтани 3α, 7α, 12 α-тригидрокси-5β-кислотаи холан таҳқиқот гузаронида будем.

Барои ҳалли ин масъала мо баъзе реаксияҳои кислотаҳои холан ва бо истифода аз гурӯҳи карбоксилро гузаронидем. Реаксияҳои безараргардонии гомологҳои гуногуни кислотаҳои холан омӯхта шуданд, ки дар натиҷа намакҳои натрийи кислотаҳои мувофиқ ба даст оварда шуданд. Намакҳои натрий кислотаҳои холан дар ҳосили назаррас бо иловаи гидроксиди натрий ва ҳалкунандаи 1,4-диоксан дар ҳарорати хона синтез карда мешаванд.

Ҳама намакҳои синтезшудаи кислотаҳои холанӣ дар об ба осонӣ ҳал мешаванд ва маҳлулҳои обии онҳо хосиятҳои қавӣ доранд ва метавонанд ҳамчун реагентҳои флотасионӣ пешниҳод карда шаванд. Чӣ тавре, ки қайд карда шуд, кислотаҳои табиии холан, худ метавонистанд барои табобати бемории сангҳои талхадон самаранок бошанд, қисми таҳқиқоти пешниҳодшуда ба дарёфт ва роҳҳои истифодаи кислотаҳои табиии холан равона карда шудааст. Бо ин мақсад, инчунин муайян кардани муносибати байни сохти ин пайвастаҳо ва фаъолияти биологии онҳо. Дар робита ба ин, дар асоси намаки натрий 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан (49), мо пропан -1,2-диол эфири кислотаи мувофиқро (53) бо роҳи боҳамтаъсиркунӣ бо монохлорогидрин синтез кардем.

Озмоишҳо барои муайян кардани шароити қобили қабул барои ин реаксия нишон доданд, ки он бояд дар метанол дар 65-70^{0}С гузаронида шавад. Давомнокии реаксия 6-8 соатро ташкил медиҳад. Чунин шароит

ҳосилишави то (90%) пропан-1,2-диол эфирии 3α, 7β-дигидрокси-5β-холанатро фароҳам меорад ва маҳсуле медиҳад, ки дараҷаи баланди тозагӣ дорад [265, 266].

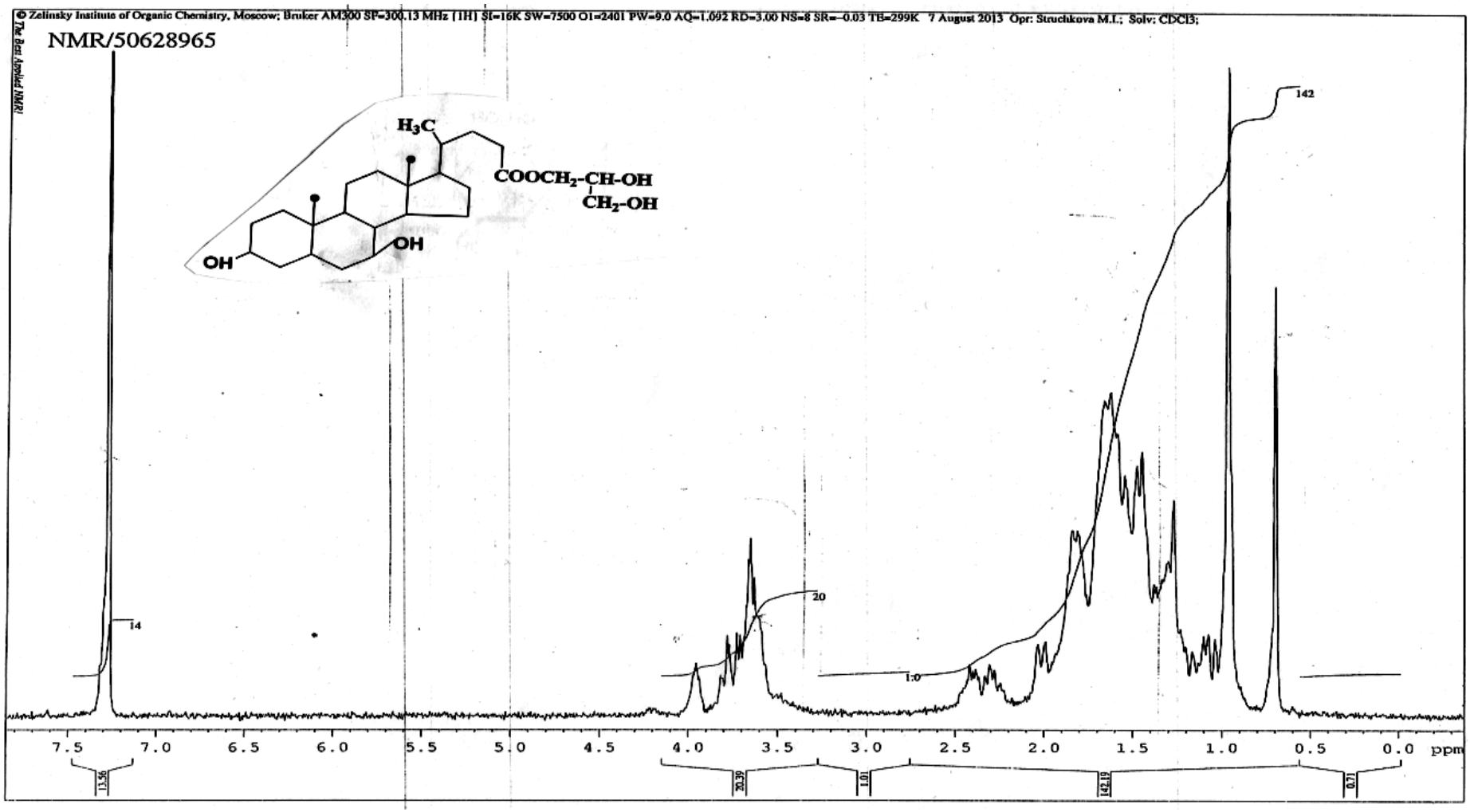
Ғайр аз ин, мо кӯшиш кардем, ки синтези мутақобилро бо мақсади ба роҳ мондани сохтори эфири ба даст овардашудаи пропан-1,2-диол аз 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан (53) ба даст орем. Барои ҳалли ин масъала мо эфири моноглидисии 3α, 7β-дигидрокси-5β-холанро (56) -ро синтез кардем. Барои ин, дар реаксия бо эпихлоргидрин омехтаи (49) дар муҳити мутлақи спиртӣ этилӣ ва бо илова намудани 30 мл метаноли мутлақ гузаронида шуд. Эфири глисидии 3α, 7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан (56), ки аз омехтаи реаксия дар ҳосили 86% ҷудо карда шудааст, нишон медиҳад, ки чунин реаксия имконпазир аст. Сипас, таркиби (61) ба гидролиз дучор шуд. Пропи -1,2-диоли эфирии 3α, 7β-дигидроксиди-5β-кислотаи холан (53), ки бо роҳҳои гуногун ба даст оварда шудааст, аз ҷиҳати хосиятҳо комилан якхела буд (хусусиятҳои спектрии инфрасурх, озмоиши омехта).

Мо боз дигар реаксия гузаронидем, ки дар он рафтори эфири глисиди 3α, 7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан (56) дар реаксияи қисми глисидии молекула, дар синтези ҳосилаҳои кислотаи гидроксиамин кислотаи дар боло номбаршуда, инчунин истифодаи натиҷаҳои бадастомада барои роҳ кушодан ба моддаҳои нави фаъоли биологӣ. Барои иҷрои ин вазифа, мо таъсири мутақобили эфири глисидӣ (56) ва метилэфирии кислотаи аминопропинро анҷом додем. Реаксияи охирин бо метилиэфирии кислотаи аминопропин нишон дод, ки дар ҳарорати 40-45°С дар тӯли 4-5 соат дар муҳити 1,4-диоксани беоб ташаккулёбии метериоксиоксиаминопропил эфире, ки ба сохти (57) мувофиқ аст, мушоҳида мешавад.

Дар спектрҳои инфрасурх (57) дар соҳаҳои 1290-1175см$^{-1}$ тасмаҳои азхудкунӣ ёфт шуданд, ки ин мавҷудияти гурӯҳи эфирии маҳсулоти ба даст овардашударо нишон медиҳанд. Ин спектр инчунин дар соҳаҳои 3260 см$^{-1}$ тасмаҳои васеи абсорбсияро ошкор намуд, ки ба ларзишҳои кашиш ва

дифармасияи OH-гурӯҳ мансубанд; илова бар ин, дар минтақаи 3380 см$^{-1}$ гурӯҳе азхудкунии гурӯҳи NH пайдо шуд.

Сохти таркиби тавассути спектри инфрасурх ва РМЯ, спектри массавӣ, таҳлили элементӣ ва синтези мутақобили химиявӣ тасдиқ карда шуд. Тасмаи азхудкунии гурӯҳи эпоксидӣ дар таркиб (56) дар соҳаҳои 2900 см$^{-1}$ мушоҳида мешавад ва мавҷудияти тасмаҳои абсорбсия дар соҳаҳое, ки ба ларзишҳои кашиши гурӯҳҳои гидроксил (3150-3450см$^{-1}$) таъин шудаанд.



Расми 23. РМП эфири пропан -1,2-диоли 3α,7β –дигидрокси-5β-кислотаи холан (40)

БОБИ V. ТАҲҚИҚИ СОҲАҲОИ ИМКОНПАЗИР ВА ИСТИФОДАИ БАЪЗЕ НАТИҶАҲОИ БАДАСТОМАДА

Бо мақсади ошкор намудани хосиятиҳои фоидабахш ва соҳаҳои имконпазирӣ истифодаи пайвастаҳои стереоидӣ баъзе кислотаҳои холании (моддификатсияшуда) санҷишҳои пешакиро гузашта як қатор хосиятҳои онҳо ба монандӣ: липолитӣ, гипохолестеринӣ, гиполипедимӣ, гепатопротективӣ антилемикробӣ ва флотатсионӣ дида баромада, омӯхта шуданд. Натиҷаҳои ба дастомадаро оид ба муайян намудани газохроматографии таркиби кислотаҳои чарбҳои олӣ, ва холан дар зардоб метавон барои ташхис ва табобати босамари беморони санги талха ва дигар паталогияҳои ҷигар истифода намуд.

V.1. Омӯзиши хосиятҳои холелитолитӣ, гипохолестеринӣ ва талхаронии эфири кислотаҳои холании пропан-1,2-диол, 3α-7β-дигидрокси 5β кислотаи холан ба гурӯҳи стероидҳои навъи кислотаҳои холанд мансуб ёфта ва таъсири наззарраси холелитолестеринемӣ ва гиполипидӣ

Бо мақсади омӯзиши хосиятӣ гипохолестеринемӣ ва талхаронӣ дар 80-адад миримушони ҷинсҳои гуногун, бо вазни 55-70 гр таҷриба гузаронидем. Миримушони ба гурӯҳҳои зерин ҷудо кара шуданд: 1-муқоисавӣ, ки дар вивария хӯроки муқаррарӣ мехуранд; 2- миримушони табобатнашудае, ки муддати 3- моҳ парҳези холелитогениро истеъмол намудаанд.

3-таҷрибавӣ, ки 3-моҳ дар баробари истеъмоли ПХЛ ҳар рӯз дохилимеъдагӣ эфири пропан –1,2-диол, 3α-7β-дигидрокси-5β-кислотаи холанро бо меъёри 50мг/кг ворид менамудем; 4- миримушони, ки ПХЛ ва «Урсофалк»-ро якҷоя қабул менамуданд [267, 268].

Оид ба таъсири пайвастаҳои таҳқиқшаванда параметрҳои зерин истифода гардид:

А) Аз рӯи миқдор ва фоизи миримушҳое, ки дар муддати 6-моҳ зинда мемонанд;

Б) Аз рӯи миқдор ва фоизи мири мушҳои сангдор;

В) Аз рӯи тағйирёбии таркибии кислотаҳои ҳоланӣ;

Г) Аз рӯи таҳлили химиявӣ талхаи миримушони таҷрибавӣ ва назоратӣ;

Д) Аз рӯи натиҷаи консентратсияи кислотаи холан, ки бо усули ХГМ муаян карда шудааст.

Пас аз забҳи ҳайвонот бо усули декапитатсия шикамро кушодем талхаро гирифта конгрементҳоро ҳисоб ва чен намудем.

Ҳисоби қум дар талхадон зери лупа гузаронидем андозаи онҳоро бо қоғази миллиметри чен кардем [269, 270].

Дар натиҷаи эксперментҳо дар талхарони 4-то (аз 5-адад) миримушон (80%), ки муддати 6-моҳ ПХЛ -и хушкро истеъмол карданд конкрементҳои андозааашон гуногун пайдо карда шуд. Бо ҳисоби миёна 5,6±0,13 (P<0,001) ба муқобили 0,25±0,04 дона дар ҳайвонотҳои муқоисавӣ (Ҷадвали 14)

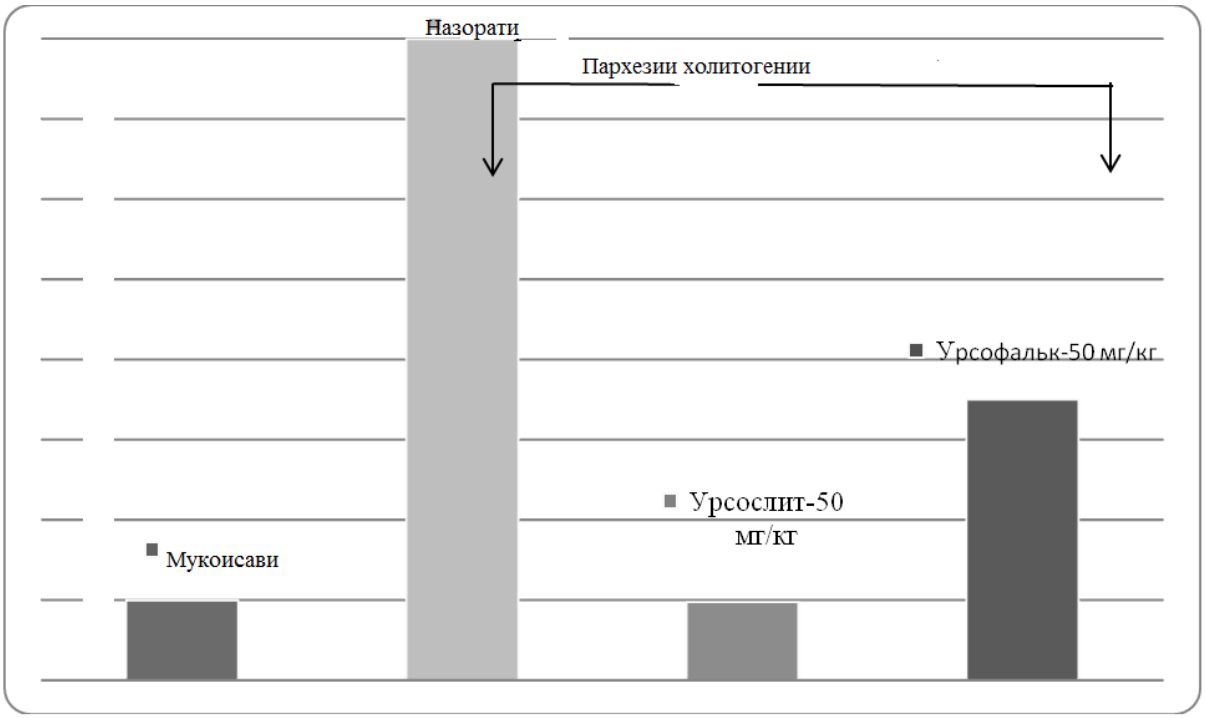
Ҳангоми дида баромадани талхарони ҳайвонотҳои муқоисавӣ танҳо дар 3-тои онҳо 2-6 мм буда, миқдори миёнаашон 0,25±0,04 ададро ташкил медод. Дар айни замон суммаи консентратсияи кислотаҳои холан низ 3-маротиба (P<0,001) барои ҳайвоноти назоратӣ бошад 2,5-маротиба (камтар гардидааст ХХК (P<0,01)

Ҷадвали 13

Суръати рушди холелитаз ва хусусияти калкулёзи дар миримушон солим ва таҷриба, ки дар давоми 6 моҳ парҳези холелитогенӣ-гиперлипидемия гирифтааст (ПХЛ)

№ р/т	Силсилаи таҷрибаҳо ва вояи бо миқдори мг / кг (шумораи ҳайвонот)	Шумора ва% ҳайвонот бо доштани санг дар талхадон дар таҷриба будаанд.	Шумораи миёнаи сангҳо барои як ҳайвон, аз ҷумла.		
			Ҷамъ:	Сангҳои регии 2-6мм	Рег
1	Солим (парҳези муқаррарӣ) (5)	1 (20 %)	0,25±0,04	0,125±0,2	---------
2	Назоратӣ +ПХЛ(5)	4 (80 %)	5,6±0,13 0,005	3,8 ±0,08 0,0035	2,2±0,2
3	ПХЛ+«Урсослит» 50мг/мл 1- дар як рӯз як маротиба дар давоми 3-моҳа (5)	1 (20 %)	0,025	0,025	_____
4	ПХЛ+Урсофалк дар мейёри 50мг/кг 1- дар як рӯз як маротиба дар давоми 3-моҳа (5)	2 (60 %)	1,45±0,01 0,005	2,1 ±0,3 0,003	1,1±0,3 0,01

Расми 24- Таъсири холелитики «Урсослит»-а дар таҷрибаи дарозмуддат.



Расми 25 - Таъсири холелитики «Урсослит»-а дар таҷрибаи дарозмуддат холелитики.

«Урсослит» бо меъёри 50мг/кг, ки дар як рӯз 1-маротиба, муддати 3-моҳ ворид карда мешавад, аз рӯи ҳамаи нишондодҳои биохимиявӣ дар бораи пайдоиши тағйиротҳои талхадон, ки аз миримушон таҷрибавӣ ва назорати вобаста аз ранг ва намуди онҳо қонуниятҳои зерин ёфта шуд. Ҳайвоноти мукоисави ранги сиёҳ доштанд (расми 25). Дар як вақт таркиби талхарони миримушҳо, ки 3-моҳ ХГЛД-и хушкро истеъмол намудаанд, ки дар 85% ранги зарди сафедтоб доштанд. Теъдоди конкрементҳои ранги малладошта 9,6% ва ранги сиёҳдошата 5,4%-ро ташкил дод.

Дар гурӯҳи ҳайвотонҳое, ки ҳар рӯз муддати 6-моҳ бо ПХЛ -и хушк боз маводи «Урсослит»-ро истеъмол менамуданд (бо меёри 50мг/кг танҳо дар талхадони як ҳайвон (аз 5-адад) қум ва сангҳои хурд умуман мавҷуд набуд. Аммо он ҳайвонҳое, ки Урсофалкро бо нақшаи зикргардида қабул намуданд, конкрементҳои талхадонро дар 3-адад ҳайвонҳои (аз 5-адад) пайдо карда шуд, ки он 60% -ро ташкил медиҳад. Ҳамин тавр, «Урсослит» нисбат ба «Урсофалк» 3-4 маротиба фаъолтар авҷгирии холелиттазаро дар миримушони таҷрибавӣ пешгуӣ мекунад. Пайдо намудани сангҳои барзиёди андозаашон гуногун дар бораи дараҷаи хурди самарабахши «Урсофалк» ҳангоми бемории холелитаза доштани ин дору нисбат «Урсослит» шаҳодат медиҳад.

Бо таҳқиқоти биохимиявӣ муайян карда шуд, ки ҳайвонҳои 3-моҳ дар парҳези холелитогенӣ қарордошта, дорои хосияти баланди литогенӣ мебошанд. Ҳангоми таҳлил баландшаваии холестрин ва билрубин (P<0,001) Ҷадвали 14. мушоҳида гардид.

Таҳлили таъсири Урсофалк миқдори холестерини таркиби талха бо ҳисоби миёнаа то 4,5±0,007мол/л кам шуд. Нисбат ба 9,2±0,002мол/л дар ҳайвонотҳои табобатнашуда 3,5±0,002г/л то 6,5±0,22г/л афзуд.

Ҷадвали 14

Химизми захра, ки дар муддати 3 моҳ ҳангоми диетаи холитогенни дар миримушон карда шуд ва таввасути пропан -1,2-диол 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан (Урсослит) (ба ҳисоби миёна 4-5 миримушон дар ҳар гурӯҳ) табобат гирифтаанд.

	Гурӯҳи ҳайвонот мг/кг вазн	Нишондодҳои химизми захра M+m P<0,06				
		холестерин умуми ммоль/л	билирубин умумии , мкмоль/л	Суммаи кислотаҳ ои талха, г/л	Фосфолипид умуми , г/л	Холато-холестр. коэффициент (ХХК)
	Солим	6,9±0,001 100%	7,1±0,02 100%	3,5±0,23 100%	1,9±0,033 100%	0,50±0,0005 100%
	Муқоисавӣ +ПХЛ	9,2±0,02 +33,3%	9,9±0,01 +39,4%	1,0±0,05 -42%	1,2±0,01 -36%	0,20±0,015 -60%
	Пропан -1,2 – диоловий эфири 3α,7β-дигидрокси-кислотаи холан «Урсослит»	4,5±0,0073 -51%	3,7+0,03 -62%	4,5+0,022 +28%	1,8+0,039 +50%	0,35±0,003 +70%
	3α,7β-дигидрокси-кислотаи холан «Урсофалк»	5,4±0,05 -41%	4,0±0,018 -59%	2,7±0,04 +22,2%	1,4±,01 +17%	0,30±0,02 +50%

Эзоҳ: Қиматҳои Р барои силсилаи назорат дар муқоиса бо сифатҳои солим ва барои силсилаи таҷрибавӣ бо истифода аз Урсослит-а ПХЛ ва дар муқоиса бо гурӯҳи назорат дода мешаванд.

Консентратсияи умумии фосфолипидҳо дар таркиби талхаи миримушон бо «Урсослит» табобатшуда 2-маротиба баланд гардида, миқдори билрубин 50% кам шуд ХХК таҳти таъсири ин мавод меафзояд.

“Урсофалк” аз ҳамаи нишондодҳои таҳқиқотиамон нисбат ба “Урсослит” заифтар мебошад. Ин нишондодҳо бо ҳисоби миёна: эффекти гипо-холестеринӣ 70%; баландшавии ки-22,2%; консетратсияи фосфолипидҳо -17%; ХХК-50% ташкил доданд.

Консентрасияи билирубин дар таркиби талхаи ҳайвонҳои “Урсофалк” истеъмолкарда бетағйир монданд ва ё нисбат ба сугурҳои табобатнашуда каме пастар гардидааст.

Мақсади гузаронидани таҳқиқоти биохимиявӣ ин омӯхтани хосиятҳои литолитии “Урсослит” мебошад. Бо усули газохроматографӣ зарурати муайян кардани консентрастсияи кислотаҳои холании таркиби талха дар конкрементҳо пеш омад [271, 272, 273].

Ҳангоми омӯхтан ва ҷамъбаст намудани таҳқиқотҳо ба чунин хулоса омадан мумкин аст, ки “Урсослит” ҳангоми баръало таъсири холелитӣ, гипохолестеринӣ, гиполипидӣ ва гепатопротекторӣ доштан, миқдори фосфолипидҳо ва кислотаҳои талхаро зиёд намуда, хосияти литогении онро кам мекунад.

“Урсослит” таъсири фаъоли табобатӣ дошта, барои муолиҷаи холелитиазаи таҷрибавӣ муфид мебошад. Аз рӯи дараҷаи самарбахши аз фаоълнокии кислотаҳои урсодезоксихолат ҳам беҳтар аст.

Ин амал дар ҳолатҳои зеррин мушоҳида мегардад:

а) дар огоҳии нисбатан фаъоли (30%) ҳосилшавии конкрементҳо дар талхадон ва якбора камшавии (3-4 маротиба) миқдори миёнаи сангҳои талха ва набудани қум (рег) дар роҳҳои талхабарории ҳайвонот;

б) Дар барқароршавии химиявии талха, ки бо камшавии миқдори холестерин (30%), зиёдшавии суммаи кислотаҳои таркиби талха (40-50%), зиёдшавии миқдори фосфолипидҳо (105%), пастшавии сатҳи билирубин ва 2,5 маротиба зиёдшавии коэфитсиенти ҳолатҳо-холестеринӣ;

в) «Урсослит» ҳақиқатан ба маводи литолитӣ, гипопротекторӣ, шомил аст. Таҳқиқоти гузаронидашуда имконият медиҳад, ки онро барои табобат ва пешгирии беморихои санги талхадон ва ҷигар истифода намоянд.

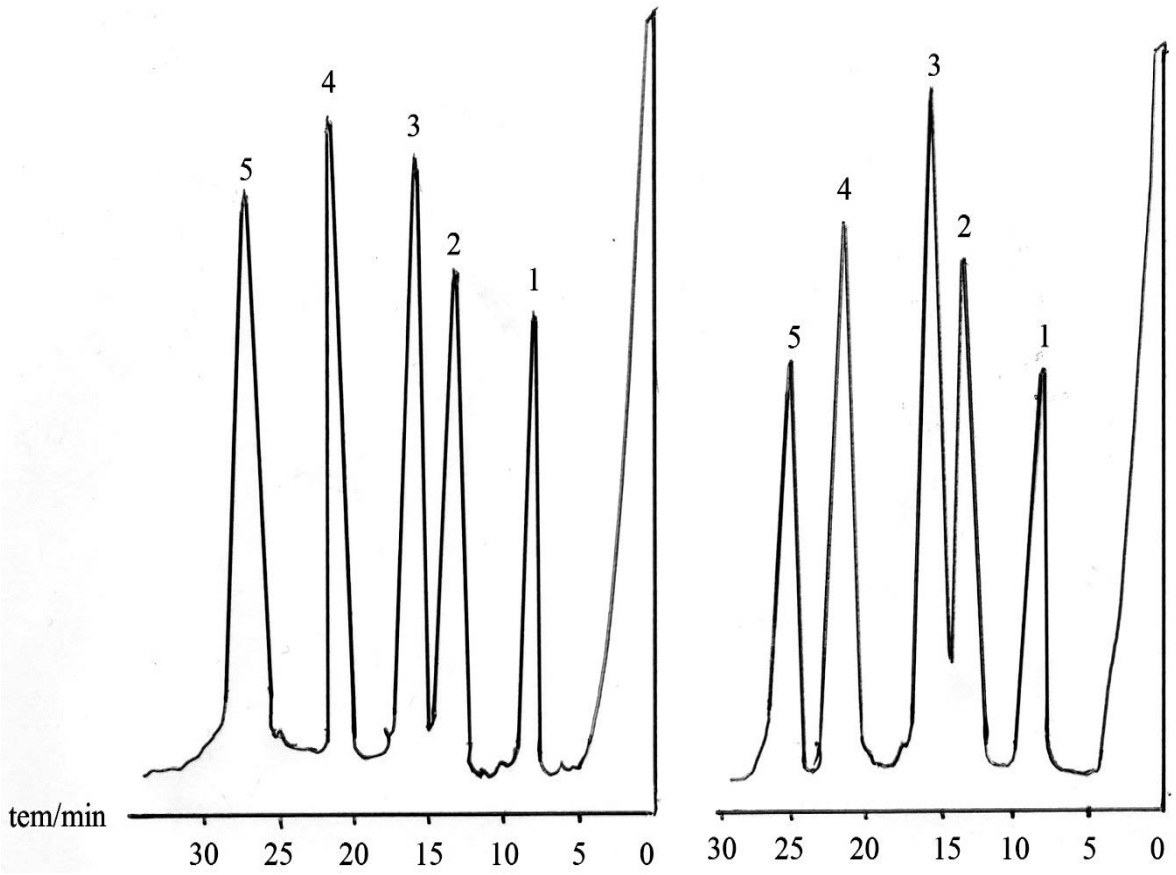
Бо мақсади ба даст овардани маълумоти дақиқ оид ба қобилияти литолитӣ эфири пропан-1,2-диоли кислотаи 3α-7β-дигидроксии холан зарурати муайян намудани миқдори кислотаҳои холаниро дар талха ва зардоби ҳайвонҳои таҷрибавӣ бо усули ХГМ (хром.газ.моегӣ) пеш омад.

Бо методи намоиши ду мисол матраҳ менамоем: дар расми 26 хроматорграммаи эфирҳои метилии кислотаҳои холан то ва пас аз таъсир намудан бо эфири 1,2-дикислотаи 3α-7β-дигидроксии холан оварда шудааст.

То ворид намудани эфири 1,2-диол- 3α-7α-дигидроксии кислотаи холанат миқдори 3α-12α дигидрокси-5β-кислотаи холани 0,37мг/мл, 3α-7β-дигидроксии холан, 0,90; 3α,7α,12α-тригидроксии кислотаи холан 0,85мг/мл-ро ташкил дод. Дар ҳоле, ки гурӯҳҳои назоратӣ дар хроматограмма миқдори 3α-12α дигидрокси 5β-кислотаи холан 0,48; 3α-7α-дигидрокси 5β-кислотаи холан-1,11; 3α,7α,12α тригидрокси 5β-холан - 0,68мг/мл, (расми 26) нишон дода шудааст. Ҳангоми ворид намудани **«Урсослит»** миқдори 3α-12α-дигидрокси 5β-кислотаи холан-1,48; 3α,7α, 12α тригидрокси-5β кислотаи холан 0,73мг/мл. Чӣ тавре, ки аз маълумоти гирдомадаи хроматографӣ маълум аст, пайвастаҳои нав миқдори кислотаҳои холаниро муътадил намуда, устувории талхаро баланд мекунанд ва ба раванди сангҳосилшавӣ мамониат мешаванд.

Ҳамин тавр, парҳезӣ хушкӣ холитогении пешниҳодшуда, ҳангоми истеъмоли дурудароз дар 80%-и калламушон ба ташаккулёбии холилитаз мусоидат намуд[275, 276].

Аз натиҷаи таҳқиқоти овардашуда чунин хулосаронӣ кардан мумкин аст: эфири пропан-1,2-диоли 3α 7α-дигидрокси 5β-кислотаи холан (урсослит) хосиятҳои хуби гиполипидимӣ, гипохолестериниро зоҳир намуда, миқдори суммаи кислотаҳои холан ва фосфолипидҳоро баланд бардошта, хосияти литогении талхаро кам мекунад. Барқароршавии химизми талха дар камшавии миқдори холестерин ба 30% ифода меёбад.



Расми 26. Хроматограммаи эфирҳои метилии кислотаҳои холан дар талхаи ҳайвонҳои таҷрибавӣ то (а) ва баъди (в) ворид намудани эфири пропан 1,2 диоли кислотаи холан (Урсослит).

V.1. Аҳамияти ташхиси кислотаи холан, ҳангоми бемориҳои гуногуни ҷигар

Дар солҳои охир адади таҳқиқоте, ки ба нақши кислотаҳои талха дар организми инсон бахшида шудаанд, таваҷҷуҳи олимонро ба худ ҷалб карадааст. Чунки ҳангоми норасоӣ ё барзиёдатии миқдори кислотаҳои талха, дар зардоб ҳамеша ба авҷи ҳолатҳои паталогии беморон сабаб мешавад.

Тағйиротҳои миқдори кислотаҳои талха дар мавриди бемории чарбгирии беалкоголии ҷигар (БЧБҶ) ба мушоҳида мерасад. Дар ин ҳолат, осеби ҷигар бо авҷ гирифтани стеатоз, стеатогепатит, фиброз ва сирроз ба амал меояд. Ва дар ин вақт механизми рафтори кислотаҳои талха дар ин самт номаълум мемонад.

Бинобар ин, мақсад ва вазифаҳои таҳқиқоти мо ба баҳо додани кислотаҳои талха дар таркиби хун ҳангоми бемориҳои ҷигар равона гардонида шудаанд. Мақсади таҳқиқ муайян намудани миқдори кислотаҳои талха дар зардоби 30 нафар одамони солим, 15 нафар беморони музмини холестетсит, 15 нафар гепатити музмин, 28 нафар беморони серрози ҷигар, 24 нафар беморони стеатози ҷигар, дар дараҷаи 1-ум ва 30 нафар беморони стеатози дараҷаи 2-юм, 18 нафар дараҷаи 3-юм ва 30 нафар беморони стеатогепатит буданд. Таҳлилро бо усули хроматографии газумоеъгӣ гузаронидем. Ба сифати стандарти даруни кислотаи 3α 7α-дигидрокси – 12 кето-5β-кислотаи холан истифода шуд. Барои иҷрои чунин вазифа мо зардоби 30 нафар одамони солим, дар синни 22 то 52 сола, ки 18 нафарашон зан ва 12 нафарашон мард буданд, истифода гардид. Миқдори кислотаҳои талхаи зардобро бо усули газию хроматографӣ муайян кардем. Дар одамони солим ЛХК-0,0010; ДХК-0,0033; ХДХК-0,0066; ХR-0,0068-ро ташкил дод [274, 275, 276, 277].

Дар ин маврид консентратсияи умумие, ки кислотаҳои талха афзуда ($p<0.001$) чунин қимматҳоро пайдо намудем: ЛХК-0,039±0,006; ДХК-0,10±0,008; ХДХК-0,09±0,01; ДХК-0,029±0,006; ХК-0,18мг/мл [278,279,280,281].

.

Ҷадвали 15

Миқдори кислотаҳои талха (M ± m) дар зардоби хун барои патологияи гуногуни ҷигар мг / мл

Б Е М О Р О Н									
Кислотаҳои талха	Муқои сави [п=30]	Холесистит музмин [п=25]	Гепатит фаъол [п=15]	Гепатити музмин [п=6]	Сирози ҷигар [п=28]	Стеатоз			Стеатогепатит п=31
						I марҳила [п=24]	II марҳила [п=39]	III марҳила [п=13]	
ЛХК	0,0010	0,039±0,006	0,013±0,003	0,011 ±0,003	0,009±0,001	0.19±0.03	0.28±0,04	0,31 ±0,04	0,38+0.04
ДХК	0,0030	0,10±0,008	0.072±0,07	0.038±0,004	0,064+0,005	0,48±0.04	0.59±0,04	0,89+0,04	0,41+0.03
ХДХК	0,0066	0,089±0,001	0,048±0,02	0,037±0,005	0,052±0,005	0,95±0,07	0,88±0,01	0,93 ±0,1	1.1 ±0,1
Дег. ХК	0,003	0,029±0,006	0,015±0,005	0,015±0,009	0,012±0,002	0,09+0.02	0,22+0,04	0,85 ±0,01	0,15+0,001
ХК	0,0068	0,18±0,03	0,071 ±0,01	0.036+0,006	0,091 ±0,001	5,5±0,4	6,0±0,04	7.3+0.09	11.7+0,8

Ин қимматхо нишон медиҳанд, ки дар шароити сахт гардидани кислотаҳои талха ҳосилшавии кислотаи холан, чун қоида аз синтези кислотаи хенодезоксихоли бештар мегардад. Афзудани консентратсияи кислотаи холан дар ҷигар резсинтези кислотаи дезоксихолиро ба амал оварда, ба мубаддалшавии он ба кислотаи холан мусоидат менамояд.

Маълум аст, ки кислотаи дезоксихолӣ дар рӯда аз кислотаи холат ҳосил мешавад. Сатҳи кислотаи дезоксихолӣ, дар беморони холестетсиди шадид дошта бо паст гардидани функсияи муҳаррикии талхадон аз ҳисоби зиёдшавии баромади кислотаи холан дар рӯда меафзояд, зеро дар ҷигар синтези кислотаи дезоксихолӣ ба амал меояд.

Аз таҳқиқоти гузаронидашуда қайд кардан ба маврид аст, ки ҳангоми бемории холестетсистит раванди холанҳосилкунии функсияи ҷигар вайрон шуда, таъсири он бевосита ба тағйирёбии кори функсияи мухаррикии ҷигар оварда мерасонад. Чунин (вариант) ҳолати тағйирёбии миқдори кислотаҳои талха дар беморони холестетсиди гувоҳи аз ҳолати функсионалии гепатоситҳо мебошад. Таҳқиқоти минбаъдаи мо оид ба миқдори кислотаҳои талха вобаста аз зиён дидани ҷигар ҳангоми бемории гепатит.

Муайян намудани кислотаҳои талха ва нисбати онҳо дар зардоби аҳамияти махсуси ташхисӣ дорад, хусусан барои баҳо додан ба ҳолати функсионалии гепатоситҳо. Ҳангоми таҳқиқи газохроматографӣ муайян гардид, ки зиёдшавии назарраси кислотаҳои талха дар зардоби бештар дар беморони гепатити фаъоли музмин дида мешавад. Дар ин маврид суммаи миқдори кислотаҳои талха чунин шуд: 0,22± 0,02мг/мл: ХК-0,071± 0,017; ХДХК-0,048± 0,001; ДХК-0,072± 0,007; Дег. ХК-0,016± 0,005; ЛХК-0,013± 0,03мг/мл[279].

.

Зиёдшавии миқдори кислотаҳои талха дар таркиби зардоби беморони гепатити фаъоли музмин аз ҳисоби афзудани ҳамаи фраксияҳои кислотаҳо ба амал меояд. Шояд дар ин маврид фаъолияти синтетикӣ ва секретории гепатосидҳо вайрон шаванд. Муқаррар намудани консентратсияи кислотаҳои талха тести хасостарин мебошад, ки дар зинаҳои аввалини осебпазирии ҷигарро муайян карда метавонанд. (ҷадвали 15, расми 27).

Бемороне, ки гирифтори гепатити персистиронӣ ҳастанд, дар онҳо консентратсияи кислотаҳои зардоби талхадон нисбатан паст мебошад: - 0,13 0,001мг/мл; (ХК-0,036± 0,006); ХДХК-0,037 ±0,004; ДХК-0,038± 0,005; Дег: ХК-0,015 ±0,009 ва ЛХК 0,011± 0,003мг/мл.

Миқдори кислотаҳои талхаро дар 28 нафар паталогияи гуногуни беморони серрози ҷигар дида баромадем. Дар баробари ин, таҳқиқотро барои муайян намудани потенсиали функционалии ҷигар низ гузаронидем.

Баъдтар таҳлили кислотаҳои талхаро дар зардоби хун (зардоби) барои беморони серрози ҷигар гузаронидем. Натиҷаи таҳқикот нишон дод, ки миқдори кислотаҳои талха баланд гардида, чунин кимматҳоро ташкил медиҳанд: (ХК-0,091± 0,01; ХДХК-0,052± 0,005; ДХК-0,064± 0,005; Дег. ХК-0,01±2 0,002 ва ДХК-0,009± 0,001мг/мл.).

Бояд қайд кард, ки муайян намудани миқдори кислотаҳои талха бо усули газохроматографӣ дар таркиби зардоби маълумоти муҳимро оид ба ҳолати функционалии гепатоситҳо дода, вобастагии сатҳи онро дар таркиби хуни периферӣ аз дараҷаи нишонаҳои раванди патологӣ дар ҷигар, ҳангоми гепатит ва серроз низ нишон медиҳад.

Таҳқиқоти минбаъдаи мо ба муайян намудани миқдори кислотаҳои талха дар зардоби беморони ҷигари чарбгирифта бахшида шудааст.

Мусаллам аст, ки бемории ҷигари чарбугирифтаи ғайриалкоголӣ инкишофи систематикии осеби ҷигар мебошад ва аз стеатоз шурӯъ шуда ба стеатогепатит, фиброз ва бо серроз ба анҷом мерасад.

Ақидаҳое ҷой доранд, ки ҳангоми босуръат тавлидшавии кислотаҳои олии чарби дар ҷигар ва аз меъер бештар истеъмоли нӯшокиҳои алкоголӣ захираи кислотаҳои талха кам мешаванд, агар бо як қатор маводҳо табобат карда шаванд.

Ногуфта намонад, ки ҳангоми бемории чарбгирии ҷигар хосияти литогении талха меафзояд. Ин амал ҳангоми норасогии секресияи фосфолипидхо ба мушохида мерасад. Бо ибораи дигар, шояд синтези аввалини кислотаҳои талха аз холестерин вайрон шуда, дар як вақт тағийрёбии нисбати кислотаҳои авввалин бор дуввумини талха ба самти афзудани кислотаи камҳалшавандаи дезоксихоли майлкунанда бошад.

Ин ақидаҳо ба инкишофи ояндаи таҳқиқот доир ба муайян намудани мавҷудияти алоқаи байни хосиятҳои химиявии холестерин, кислотаҳои талха ва чарбҳо, инчунин дигар компонентҳои таркиби талха ба монанди триглитсеридҳои талха дар зардоби (трансформатсия-дигаргуншавии шакл ва усулҳои муайян кардан низ шомил аст) асос меёбад.

Бинобар гуфтаҳои боло таҳқиқоти мо ба муайян намудани миқдори кислотаҳои талха дар зардоби беморони ҷигари чарбгирифта равона карда шудааст. Мақсад дар ин маврид аз он иборат буд, ки морфологияи бемории ҷигари чарбгирифтаро омӯзем, зеро ин имконият намедиҳад, ки то кадом андоза, дақиқ дараҷаи иштироки кислотаҳои талхаро дар инкишофи ин беморӣ муайян намоем. Бояд зикр кард, ки бартарияти ин усул дар ташхиси бемории чарб гирифтани ҷигар дар он зуҳур меёбад, ки лапиши миқдори кислотаҳои талха дар таркиби зардоби беморони стадияҳои гуногуни стеатоз ва стеатогепатит нисбат ба дигар нишондодҳои тағийрёбии потенсиали функсионалии ҷигар тезтар ба амал меоянд. Бинобар ин, онхо тестҳои нисбатан информатсионӣ мебошанд.

Маводи таҳқиқотро аз таҳқикоти клиники-биохимиявии 107 беморон БСС, ки 47-нафар мардон ва боқимонда занонро аз синни 45 то 70 сола ташкил медод, дастрас намудем. 78-нафар бемор бо ташхиси стеатози

ҷигар дар марҳилаҳои гуногуни инкишоф ва дар 31-бемор стеатогепатит муайян карда шуд.

Миқдори кислотаҳои талхадон, дар зардоби беморони стеатоз ва стеатогепатит дар ҷадвал 15 оварда шудааст.

Аз ҷадвал дидан мумкин аст, ки миқдори ҳамаи панҷ кислотаҳои талха дар беморони стеатози ҷигар ба мархилахои гуногун назаррас зиёд мебошанд. Миқдори кислотаи литохолат 0,19 ±0,03; кислотаи дезоксихолат 0,48±0,004; ХДХК-0,95± 0,07; кислотаи дегидрохолат 0,09±0,02 ва кислотаи ҳолат 5,5±0,4мг/мл нисбат ба гуруҳи назорати ташкил медиҳанд. (ниг.ба ҷадвал).

Таҳлили газохроматографии кислотаҳои талха нишон медиҳад, ки дар марҳилаи дуюми стеатози чигар миқдори кислотаҳои дуюмаи талха меафзоянд. Микдоран онхоро чунин навиштан мумкин аст: кислотаи литохолат 0,28 ±0,04; дезоксихолат 0,59мг/мл, кислотаи холат то 6± 0,4мг/мл афзуда микдори хенодезоксихолат то 0,88 0,1 паст мешавад, аммо кислотаи дегидрохолат сатҳан то 0,22± 0,04мг/мл баробар мешавад.

Дар марҳилаи сеюми стеатоз нисбат ба гуруҳои назорати зиёдшавии консентратсияи литохолат -0,31±0,004; мг/мл ба амал омада, кислотахои боқимонда ба монанди дезоксихолат -0,89±0,07; хенодезоксихолат 0,93±0,1; дегидрохолат 0,85±0,02; ва кислотаи холат то 7,3±0,09мг/мл низ тағйир меёбанд.

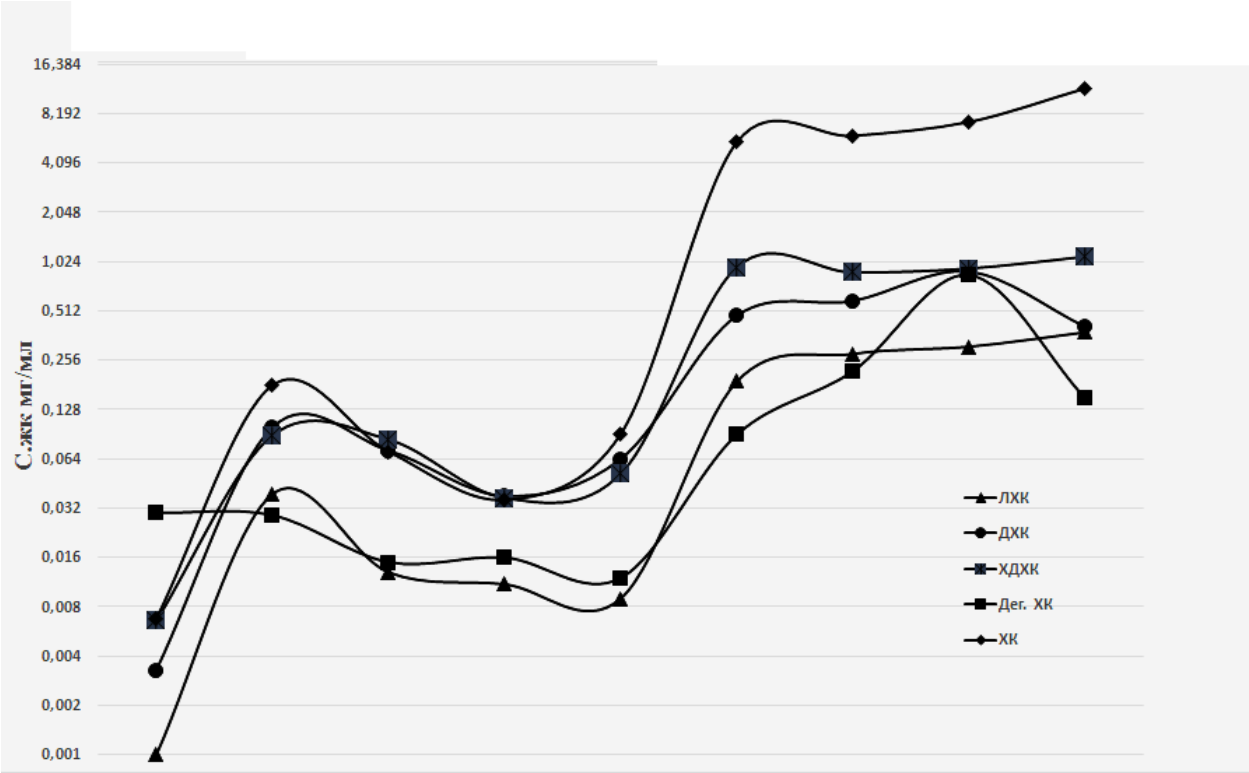
Ин маълумот шаҳодат медиҳад, ки дар мархилаи стеатози ҷигар талха бо холестерин сер мешавад. Бояд қайд намуд, ки ҳангоми норасогии секресияи фосфолипидҳо зиёдшавии холестерин ба амал меояд, ки он ба болоравии сатҳи холестерин мусоидат менамояд. Дар ин маврид аз холестерин нодуруст рафтани синтези кислотаҳои якумаи талха ба амал меояд ва нисбати кислоитаҳои якума ва дуюмаи талха ба ҷониби кислотаи камҳалшавандаи дезоксихолат мелаҷжад.

Аз таҳқиқоти гузаронида шуда, ба хулосае омадан мумкин аст, ки дар марҳилаи стеатози ҷигар вайроншавии синтези кислотаҳои талха вобаста ба вазнинии бемори ва микдори он дар ҳақикат инкишофи бемории чарбгирии ҷигарро ба амал меоварад. Ҳангоми зиед шудани миқдори намакҳои натрийдори кислотаҳои талха ва фосфати дихолин сатҳи холестерин баланд шуда, дар натиҷа аз синтези кислотаҳои якуммаи талха, махсусан кислотаҳои холан ва хенодезоксихолан ҳосил мешаванд. Ин имкон медиҳад, ки дар марҳилаи сеюми бемории стеатози ҷигар дар зардоби он, консентратсияи кислотаҳои холат ва хенодезоксихолат баланд гардад.

Сабаби дигари баландшавии сатҳи кислотаҳои талха дар зардоби беморони стеатози ҷигар ва стеатогепатитро дар он дидан мумкин аст, ки кислотаҳои талха бо кислотаҳои олии чарбҳо комплексҳои дар об ҳалшавандаро кислотаҳои холан, ки дар девори рӯда ва ҳуҷайраҳои эпителиалии мӯяки рӯда ворид шуда, аз нав ба кислотаҳои талха ва чарбин таҷзия мешаванд, ҳосил мекунанд.

Акнун натиҷаи таҳлили газохроматографии миқдори кислотаҳои талха дар зардоби беморони стеатогепатит, ки сатҳи онҳо бо фаъол шудани бемории беалкоголи чарбугирии ҷигар меафзояд, дида мебароем.

Аз ҷадвал дидан мумкин аст, ки миқдори кислотаи литохолан дар ҳудуди 0,38 ±0,04мг/мл ва кислотаи дезоксихолат то 0,41±0,03мг/мл андаке меафзояд. Аммо кислотаҳои холан ва хенодезоксихолан миқдоран бештар то ҳудуди 1,1±0,1; 11,7±0,8 мг/мл меафзоянд.



Расми 27. Нишондодҳои кислотаи холанат, ҳангоми беморихои гуногуни ҷигар

Сабаби ба кислотаҳои холан ва хенодезоксихолат камтар будани кислотаҳои литохолан ва дезоксихолатро ҳангоми авҷгирии бемории чарбгирии ҷигар ин тавр фаҳмонидан мумкин аст: Холестерини озод ё этерификатсияшуда фаъолона аз ҳуҷайраҳо моддаҳои химиявиро (секретсия) ба талха мебарорад ва дар роҳҳои талхагузар онро фишанг (насос)-ҳои махсус мегузаронанд. Маълум аст, ки холестерин дар об ҳал намешавад ва иштирок ё мавҷудияти он дар қисми фраксияи моеъи талха аз консентратсияи намакҳои эмулсиякунандаи кислотаҳои талха ва фосфолипидҳо, хусусан фосфатидилхолин вобаста мебошад.

Дар асоси таҳқиқоти гузаронидашуда, хулосаҳои зерринро баровардан мумкин аст:

а) Бо усули газохроматографӣ миқдори кислотаҳои холан дар таркиби зардоби беморони паталогияи гуногуни ҷигар муайян карда шуд

ва аниқ карда шуд, ки дар онҳо мувофиқи омор нисбат ба одамони солим хеле баландтар мебошад.

б) Дар натиҷаи таҳлилҳо мо муайян кардем, ки дар зардоби беморони холестетсид миқдори кислотаҳои холан чунин мебошанд: ЛХК-0,039±0,006; ДХК-0,10±0,08; ХДХК-0,089±0,01; Дег. ХК-0,029±0,006; ХК-0,18±0,03мг/мл;

в) Инчунин ҳаматарафа миқдори кислотаҳои холанро дар зардоби беморони гепатити музмин ва серрози ҷигар омӯхтем. Маълум шуд, ки дар мавриди гепатити фаъоли музмин миқдори кислотаҳои талха қимматҳои зерринро соҳиб мебошанд: 3α-гидрокси-5β-0,013±0,003; 3α 12α-дигидрокси -5β-0,07±0,007; 3α 7α –дигидрокси 5β -0,015±0,005; 3α 7α 12α–тригидрокси 5β – 0,071±0,005мг/мл, барои беморони гепатити музмин хубсифат он чунин қимматҳоро соҳиб мебошад: тригидрокси-5β – 0,011±0,003; 3α 12α – дигидрокси 5β -0,038 ±0,006; 3α 7α-дигидрокси – 5β 0,037±0,04; 3α 7α 12α-трикето-5β -0,016±0,005; 3α 7α 12α тригидрокси- 5β - 0,036±0,005мг/мл.

Аммо барои бемороне, ки ба серрози ҷигар мубталоанд: 3α - гидрокси -5-0,009±0,003; 3α 12α –дигидрокси -5β -0,064±0,006; 3α 7α дигидрокси-5β- 0,052±0,05; 3α 7α 12α –трикето-5β -0,0,16±0,005; 3α 7α 12α тригидрокси – 5β – 0,091±0,001мг/мл-ро ташкил медиҳанд.

Фарқи назарраси омори дар миқдори кислотаҳои холани таркиби зардоби беморони стеатози ҷигар дар марҳилаҳои гуногун ва стеатогепатит дар таносуби байни кислотаҳои якума, дуюма ва сеюмаи холанӣ мебошад.

Мисол, дар стеатози ҷигар нисбат ба стеатогепатит сатҳи ҳамаи кислотаҳо меафзояд. Консентратсияи кислотаҳои якумаи холат, ҳангоми бемории стеатогепатит ба таври назаррас меафзояд [280,281].

V.2. Таҳқиқи миқдори марговари баъзе аз моддҳои синтезкардашуда ва омӯзиши фаъолияти зиддимикроби онҳо

Ба даст овардани маводи зиддибактериявӣ барои муолиҷаи беморихои аз ҷониби микробҳо баамаловаранда, яке аз дастовардҳои муҳимтарини химияи органикӣ ва фармасевтӣ мебошад. Бинобар ин, тавассути як қатор усулҳои стандартӣ мо скрининги пайвастагиҳои синтезшудаи сохташон гуногунро гузарондем.

Таҳқиқоти мо дар самти мазкур ба омӯзиши фаъолияти зиддимикробии баъзе аз модҳои синтезкардашуда бахшида шудааст.

Таҳқиқоту таҷрибаҳо оид ба муайян намудани миқдори марговари пайвастагиҳои синтезкарда шуда дар ҳайвоноти озмоиши (мушон) муофиқ ба стандартҳои маъмул гузаронида шуд. Таҷрибаҳоро 3 маротибагӣ такроран гузаронидем. Таҷрибаҳо нишон доданд, ки меъери максималии ба организм мувофиқ омадани он (переносимость) (ММГ) дар пайвасти барои мушҳои ба $ММ_{50}$ (меъери марговар) 820мк/кг $ММ_{100}$ - 965мг/кг аст.

Меъёри марговари $ММ_{100}$ -1370мг/кг мебошад. Барои 3-хлор бензол β-тиофен-2-карбокси гидразид - 3α,7α-дигидрокси-12-кислотаи кетохолан $ММ_{50}$ -450мк/кг, $ММ_{100}$ -600мг/кг аст. ММ 100 -980мг/кг аст. Муайян карда шуд, ки ин пайвастаҳо дар меъёри 0,014мг/кг аз меъёри физиологӣ берун намегардад.

Дар ҳарду маврид ҳангоми буридани паталогӣ-анатомӣ тағйироти макроскопӣ дар ҷигар, сиёҳлабак (сипурз), гурдаҳо, мушакҳо, ғадуди болои гурда ва гиреҳҳои лимфатӣ ба чашм нарасидааст. Дар ҷадвали 16 безарарии 3α,7α-кислотаи метахоланӣ ва 3-хлор, ки дар мушҳо зери пуст ворид карда шуда буд, нишон дода шудааст [282, 283, 284].

Ҷадвали 16

Нишондиҳандаҳои токсики моддҳои синтезкардашуда дар муқоиса бо этония• барои ҳайвоноти озмоишӣ

Пайвастаҳо	Нишондодҳои токсикӣ, мг/кг		
	МПД	$ВМ_{50}$	$ВМ_{100}$
3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	820	965	1370
1,3-Z-Ala-Gly-O-пропан-2-ол3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	450	600	980
1,3-Z-Ala-Phe-O-пропан-2-ол3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	840	995	1330
1,3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол 3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	550	700	990
Эфир изопропили 3α,7β - диацетокси-5β-кислотаи холан	720	965	1970
Эфири изобутили 3α,7β - диатсетокси-5β-кислотаи холан	650	800	980
Эфири метилии 3α,7α - диатсетокси-5β-кислотаи холан	810	955	1380
Эфири этили 3α,7α -диатсетокси-5β-кислотаи холан	490	590	904
Этоний	265	510	990

Аз ин натиҷаҳо дидан мумкин аст, ки ҳардуи пайвастаҳо заҳрнок нестанд. Фаъолияти зиддимикробии кислотаи кетохоланӣ invitro-ро бо усули серобкунии сериягӣ нисбат ба маданияти ҷинси: стафилокок, нокардия, коренбактерия, пастареллаҳо, ки аз беморони ҳайвонҳои респиратори ҷудо карда шуда, омӯхта шудаанд [285, 283, 287, 288, 289, 291].

Консентратсияи пастшавии фаъолияти кислотаи 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан нисбати стапфилокок 35,2-60,3мкг/мл, нокардил-145-298, коринбактерин 138-159 ва пастегрелам-95-110мкг/мл мебошад. Бояд қайд намуд, ки пайвастҳои синтезшуда таъсири барҷастаи бактересидиро нисбат ба штами саҳрои стафилокок, нокардия, коринбактерин ва пастарелҳо зоҳир намуда, аз этоними маъмул ҳеҷ ками надорад.

Нишондоди бактерисидии ва этония, барои ҳайвонҳои озмоишӣ. Ҳамин тавр, хосиятҳои шадиди токсикӣ, фаъолияти зиддимикробии баъзе аз пайвастагиҳои синтезкардашудаи пайвастагиҳои кислотаи холан бо пайвастагиҳои нав синтезкардашуда омӯхта шуд.

Этонии- маводи шинохта, маъмули зиддибактериявӣ мебошад, ки ба сифати (стандарт) эталон гирифта шудааст.

Ҷадвали 17

Нишондоди бактериосиди моддҳои синтезкардашуда дар муқоиса бо этоний

Номгӯйи пайвастаҳо	Воҳиди ченак	Номгуи бактерияҳо			
		Стафилакокк	Нокардии	Корин-бактерии	Пастарелл
3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан	мкг/мл	35,2-60,3	145-238	138-159	95-110
Этоний	мкг/мл	30,2-66,5	66,5-133	66,5-133	192,5-441,7
3-хлорбензо/в/тиофен -2-карбоксигидрозид- 3α, 7 α дигидрокси -12-кето килотаи холан	мкг/мл	80-120	130-125	115-135	90-115

V.3. Таъсири гепатопротектори “Урсослит” ва “Гепосаф” ҳангоми гепатити токсикӣ захролудкунии ҷигар бо CCl_4

Гепатопротекторҳо-маводҳое мебошанд, ки метаболизм, функсия ва структураи паренхемаи ҷигарро мӯътадил менамоянд. Онҳо дар муолиҷаи комплексӣ диққатҷалбкунанда мебошанд. Дар замони муосир ба маводи гепатопротективӣ талабот хеле зиёд аст. Онҳо резистенсияи ҷигарро нисбат ба таъсири агентҳои химиявӣ баланд намуда, дар шароити шиддатнокии функсияи детоксиронии ҷигар метаболизми онро мӯътадил менамояд. Дар айни замон, бемориҳои бо осеби захролудшавии ҷигар вобастабуда, дар байни паталогияҳое, ки вайроншавиҳои барнагардандаро дар системаҳои организм ба амал меорад, мавқеъи марказиро ишғол намудааст. Ин ба он алоқаманд аст, ки ҷигар танҳо узве ҳаст, ки дар он мубодилаи сафедаҳо, липидҳо ва карбогидридҳо ба амал меояд, балки он монеъае, ки садди роҳи моддаҳои бегонаи ба организми одам воридшаванда, мебошад. Тағийр ёфтан ё кам гардидани фаъолияти ферментҳои ҷигар ба пастшавии функсияи детоксикатсияи ҷигар мегардад. Дар баробари ин як қатор моддаҳои табиати химиявӣ дошта метавонанд таъсири зиёдеро на танҳо ба ҷигар, балки ба дигар узвҳо (мисол, ба ғадуди зери меъда), ки ба вуҷуд омадани шаклҳои осеби захролудшавӣ мегарданд, оварда расонад.

Дар муолиҷа ва пешгирии бемории гепатит истифодаи консентратсияҳои фосфолипидӣ ва равғанҳои растанигӣ (эсенсиал), ки бо кислотаҳо носери чарбӣ сер карда шудаанд, инчунин витаминҳои дар чарб ҳалшаванда низ мавқеъи махсусро ишғол менамоянд.

Аммо дар пайвастҳои маълум, ки айни замон истифода бурда мешаванд, инчунин маводҳои кам омӯхташуда дар тиб мавриди истифодаи васеъ қарор доранд. Бинобар ин, таҳқиқи дақиқи механизмҳои биохимиявии осеби захролудшавии ҷигар ва дарёфту омӯзиши механизми таъсири гепатопротекторҳои нисбатан самаранок, ки хосиятҳои

гиполипидемӣ ва антиоксидантӣ доранд, мубрами рӯз ва актуалӣ мебошанд [292, 293, 294].

Муайян гардидааст, ки дар ҷаҳон беморони ҷигар ва системаҳои гепатобилиарӣ қариб 1,69 млрд) одамро ташкил медиҳанд, ки аз паҳншавии инфексияи ВИЧ, аз рӯи шумора зиёд мебошад [295].

Миқдори одамоне, ки барандагони вируси гепатитанд, қариб 350 млн буда, беморони гепатити музмини С тақрибан 150 млн-ро ташкил мекунанд.

Дар баробари ин, истеъмоли дурударози алкогол ба баландшавии сатҳи осеби ҷигар, аз он ҷумла гепатити алкоголӣ, серроз ва стеатози ҷигар оварда мерасонад.

Новобаста ба дастовардҳои назаррас дар табобату пешгирии вирусҳо, осебпазирии заҳролудшавӣ ва растанигии ҷигар ва системаҳои гепатобилиарӣ, инчунин коркард ва истифодаи маводи фармакологӣ масоили зикршуда то ҳол мураккаб ва актуалӣ мебошад. [296].

Пас аз зарурати ҷустуҷӯ ва коркарди маводи доругии нави махсус (индивидуалӣ), умумӣ, самаранок ва камзаҳр, ки таъсири беҳбудибахш ба хосияти резизстентии ҷигар, ксенобиотикҳои токсикологӣ ва маводи синтетикӣ дошта бошад, хеле муҳим мебошад [297].

Таҳқиқотро дар 90-калламушҳои безот, ки 210-220г вазн доранд, гузаронидем. Ба сифати модели эксперименталии осеби заҳролудшавии ҷигар чорхлориди карбон (CCl_4) интихоб карда шуд, зеро онро ҳамчун гепатотоксини хуб ва ҳамаҷиҳата омӯхташуда, қабул гардидааст.

Ҷадвали 18

Таъсири Урсослит ва Гепосаф ба нишондодҳои биохимиявии хун ҳангоми таҷрибаи дарозмуддат зери таъсири гепатит токсики (n=15)

Гуруҳи ҳайвонот дар вояи г/кг	Нишондодҳо			
	АЛТ-Ед/л	АСТ-Ед/л	ФИ-Е/л	Бил-н. мкмоль /л
Солим	40,7±1,6 100	37,9±1,1 100	130±0,03 100	13,1±0,7 100
CCl_4-2 мл/кг п/к 1 моҳ.				
Муқоисави	99,4±2,8 p≤ 0,01 +145%	88,4±2,1 p≤ 0,001 +133%	310±0,04 p≤ 0,001 +138%	32,05±0,9 p≤ 0,001 +146%
Урсослит-0,25 г/кг	80,7±1,65 p≤ 0,05 -18,3%	69,8±1,34 p≤ 0,05 -21,2%	230±0,02 p≤ 0,001 -25,8%	24,9±0,7 p≤ 0, 05 -23,5%
Урсослит-0,5 г/кг	71,0±1,11 p≤ 0,003 -28,3%	65,1±1,56 p≤ 0,001 -26,3%	195±0,04 p≤ 0,001 -37,4%	24,0±0,2 p≤ 0,001 -28,8%
Гепосаф-0,25-г/кг	78,0±1,07 p≤ 0,001 -21,5%	64,5±1,2 p≤ 0,001 -27,3%	220±0,03 p≤ 0,001 -29,5%	23,67±0,3 p≤ 0,001 -28,3%
Гепосаф-0,5-г/кг	66,8±1,76 p≤ 0,004 -32,5%	62,5±1,05 p≤ 0,001 -29,4%	183±0,01 p≤ 0,001 -40,9%	19,0±0,4 p≤ 0,001 -40,6%
Карсил-0,2 г/кг	70,07±2,1 p≤ 0,02 -29,5%	65,8±1,3 p≤ 0,05 -25,3%	198±0,05 p≤ 0,001 -36,1%	24,6±0,2 p≤ 0,05 -23,1%

Мувофиқатии маводҳои таҳқиқшавандаи “Урсослит” ва “Гепосаф”-ро бо маводи “Урсофалк”, ки ба меъда ҳамарӯза бо меъёри 0,25-0,5, 0,02 г/кг муддати 45 рӯз ворид намудем, омӯхта шуд. Ба сифати маводи муқоисавӣ маводи гепатопротектории “Урсофалк”-ро истифода намудембо меъёри 0,2г/кг [298].

Воридкунии маводи таҳқиқшавандаро пеш аз 24-соати таҷриба қат намуда ҳайвонотро ба муддати 15 –соат гурсна нигоҳ медорем ва гирифтани биомаводҳоро оғоз менамоем, яъне бо ин таҷрибаро ҷаъмбаст менамоем.

Мувофиқи нишондоди ҷадвали 18 ворид намудани гепатотоксини дар муддати як моҳ фаъолияти маркерҳои синдроми ситолитӣ ва холестазаро нисбат ба ҳайвонҳои мукоисави баланд мекунад. Фаъолнокии АЛТ АСТ нисбат ба ҳайвонҳои мукоисави ба 144,6-132,6% нишондоди ФИ 93,33% меафзояд. Дар баробари ин, баландшавии сатҳи билирубини зардоби (P≤0,001) низ ба амал меояд.

Барои гуруҳҳои бо “Урсослит” табобатшуда бо меёъри 0,25 ва 0,5г/кг, бо “Гепосаф” 0,025г/кг ва “Гепосаф”-и меъёраш 0,5г/кг ва 0,002г/кг ҳангоми воридкунии гепатоксин, фаъолнокӣ АлАТ нисбат ба ҳайвонҳои назоратӣ ба 19,8%, 29,3%, 21,8% ва 33,2% фаъолнокии АсАТ ба 19,6%, 23,9%, 24,9% ва 26,3% муврфиқан паст мешавад.

Чи тавре, ки дар ҷадвали 18 нишон дода шудааст, ҳангоми гепатити заҳрнок консентрасияи ФИ (P≤0,02) зиёд мешавад, аммо дар намудҳои маводи таҳқиқшавандаро истифода намуда он 26,6% , 37,4%, 29,2%, 41,3% мувофиқан паст мегардад.

Маводи таҳқиқшаванда таҳти таъсири CCl_4 ба осеб гирифтани ҷигар низ мусоидат мекунад. Дар ин мавриднишондоди консентратсияи билирубин нисбат ба каламӯушҳои назоратӣ 23,3%, 26,1%, 33,73%, 39,59% паст мешавад. Маълум аст, ки ҳангоми осеби заҳролудӣ

гирифтани ҷигар (бо таъсири метаболитҳо-CCl_4 , (CCl_3), дар мембранаи гепатоситҳо вайроншавии биоқабати липидии мембрана ва функсияи сафедаҳосилкунии ҷигар ба вуҷуд меояд.

Ҷадвали 19

Таъсири маводи “Урсослит” ва “Гепосаф” ба мубодилаи сафедаҳо, липидҳо дар калламӯшҳои сафед, ҳангоми осеби захролудшавии ҷигар бо CCl_4 дар муддати се моҳ. Бо ҳисоби миёна 15-адад калламӯшҳо дар ҳар намуд

Гурӯҳи ҳайвонот дар вояи г/кг	Нишондодҳои мубодилаи липаидҳо			
	Холестерин	Триглицерид	Сафедаи умуми.	Албумин
Солим	1,38±0,01 100%	2,25±0,01 100%	59,8±1,2 100%	39,9±1,54 100%
$CC1_4$-2 мл/кг з/п 1 моҳ.				
Муқоисави	1,12±0,03 p≤ 0,001 -18,9%	1,4±0,03 p≤ 0,001 -62%	46,6±1,2 p≤ 0,05 -22%	25,0±1,21 p≤ 0,001 -37,4
Урсослит-0,25 г/кг	1,29±0,01 p≤ 0,001 +15,9%	1,65±0,01 p≤ 0,001 +17,8%	50,4±1,4 p≤ 0,001 +15,8%	27,8±1,4 p≤ 0,001 +11,3%
Урсослит-0,5 г/кг	1,3±0,02 p≤ 0,001 +16,9%	1,58±0,04 p≤ 0,001 +12,8%	54,0±1,3 p≤ 0,016 +15,8%	33,1±1,3 p≤ 0,05 +32,4%
Гепосаф-0,25-г/кг	1,32±0,01 p≤ 0,001 +17,9%	1,65±0,01 p≤ 0,001 +17,2%	56,1±1,8 p≤ 0,05 +20,2%	36,5±1,0 p≤ 0,05 +46,4%
Гепосаф-0,5-г/кг	1,3±0,03 p≤ 0,001 +16,1%	1,73±0,01 p≤ 0,001 +23,5	55,9±1,18 p≤ 0,05 +19,9%	36,3±1,5 p≤ 0,05 +45,4%
Карсил 0,2 г/кг	1,28±0,15 p≤ 0,001 +24%	1,6±0,015 p≤ 0,001 +14,3%	54,4±1,2 p≤ 0,001 +16,6%	33,8±1,1 p≤ 0,05 +35,2%

Эзоҳ: қиммати Р барои ҳайвонҳои назоратӣ нисбат ба муқоисави дода шудааст ва барои ҳайвонҳои таҷрибавӣ нисбат ба назоратӣ.

Дар муддати як моҳи ворид намудани CCl_4 дар ҳайвонҳои назоратӣ баланд шудани консентратсияи липидҳои умумиро ба 54,4%,

триглитсеридҳоро - 80,76% оварда, консентратсияи холестерини умумиро бо 20,7% ва фосфолипидҳоро ба 44,11% паст кард.

Дар намудҳои бо “Урсослит” табобатшуда, бо меъёри 0,5г/кг консентратсияи липидҳо ва триглитсеридҳо нисбат ба ҳайвонҳои назоратӣ 30% ва 32,76% мувофиқан паст шуда, сатҳи холестерин ва триглитсеридҳо 26,31% 32,1% зиёд мешавад. Воридкунии якмоҳаи “Гепосаф” бо меъёри 0,02г/кг ва “Урсослит” + “Гепосаф” айнан ба ҳамин миқдор, нисбат ба ҳайвонҳои назоратӣ ба беҳтар гардидани холестерин, функсияи ҷигар ва пастшавии (P≤0,001) консентратсияи липидҳои умумӣ, триглитсеридҳо ва афзоиши сатҳи фосфолипидҳои таркиби хунро мусоидат менамояд.

Маводи муқоисавии “Карсил” ба миқдори холестерин низ таъсири мусбӣ расонид. Липидҳои умумӣ, триглисиридҳо ва фосфолипидҳо. Аммо “Гепосаф”ва “Урсослит” нисбат ба карсил таъсири бештар ва самараноктари гепатопротекториро соҳиб аст [299, 300].

Ҳамин тавр, маводи таҳқиқшаванда ва маводи муқоисавӣ – карсил ба функсияҳои ферментативӣ ва сафедаҳосилкунии ҷигар таъсири мусбӣ расонида, нишондоди мубодилаи липидҳоро ҳангоми интоксикатсияи калламӯшҳо бо CCl_4 беҳтар мекунанд. Дар ин маврид «Гепосаф” аз ҷиҳати самаранокӣ нисбат ба Урсослиту Карсил кам менамояд, баръакс аз баъзе параметрҳо ҳатто беҳтар мебошад. Натиҷаҳои бадастомада гувоҳии онанд, ки истифодаи якҷояи полисахаридҳо, фловоноидҳо ва равғанҳои эфирӣ таркиби растаниҳо хосиятҳои гепатопротектории ин моддаҳоро пурзӯр мекунанд.

ХУЛОСА

Натиҷаҳои асосии илмии диссертатсия:

1. Коркарди роҳҳои синтез ва усулҳои бадастории ҳосилаҳои нави алифатӣ, ароматӣ ва гетеросиклӣ кислотаҳои холан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин таҳқиқ карда шуданд, ки ин метавонад самти нав дар синтези маҳини органикӣ бошанд [1-А, 2-А, 3-А].

2. Бори аввал шароити оптималии синтез, хосиятҳои физикӣ-химиявӣ ва биологии ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин омӯхта шуданд, ки ин пайвастаҳои ҳосилшуда метавонад дар химияи координатсионӣ ба сифати лиганд саҳм гузорад [4-А, 5-А, 6-А].

3. Аввалин маротиба омӯзиши характери рафтори ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан, ки молекуашон аз боқимондаҳои атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин иборатанд дар зери таъсири зарбаи электронӣ таҳқиқ карда шудаанд [7-А, 8-А, 9-А].

4. Бори аввал муайян карда шуд, ки дар мавриди истифодаи изофаи дукаратаи агентӣ атсилиронӣ, дар фосилаи бештари вақт ва баланд кардани ҳарорати реаксия, гурӯҳи гидроксилии дар мавқеъи 7-β қарордошта ба атсилиронӣ дучор мегардад [10-А, 11-А, 12-А].

5. Бори аввал омӯзиши мунтазами реаксияи боҳамтаъсиркунии кислотаҳои холан бо N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин омӯхта шуд. Муайян карда шуд, ки рафти реаксия аз таносуби моддаҳои боҳамтаъсиркунанда, ҳарорат, сохти моддаҳои сараввал ва интихоби ҳалкунандаи 1,4-диоксан вобастагӣ дорад [13-А,14-А, 15-А, 16-А].

6. 85 пайвастаҳои нав синтез ва ҳосил карда шуданд, ки дар рафти таҳқиқотҳои фармакологӣ дар байни онҳо 23 модда таъсири хосиятҳои

литолитӣ ва гепатопротективӣ, антимикробӣ ва заҳрнокии паст доранд. Нишон дода шудааст, ки онҳо фаъолнокии баланди биологӣ доранд. Дар байни моддаи ҳосилкардашуда пайвастаҳое ошкор гардиданд, ки таъсири холелитикӣ ва гиполипидимӣ доранд [17-А, 18-А, 19-А, 20-А, 21-А].

7. Таркиб ва тозагии пайвастаҳои ҳосилкардашуда бо усулҳои таҳлили элементӣ, спектрҳои ИС, РМЯ, ХМҚ ва ХГМ, инчунин бо ёрии таҳлили спектрҳои дуҷонибаи РМЯ ^{1}Н ва ^{13}С, тасдиқ карда шуданд [22-А, 23-А, 24-А, 25].

8. Дар рафти скрининги аввала муайян карда шуд, ки 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α,7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан ва 3-хлорбензо /в/тиофен -2-карбоксигидрозид- 3α, 7 α дигидрокси -12-кето кислотаи холан нисбат ба штаммҳои микробиологӣ ва осорхонагии омӯхта шуда, хосиятоҳи зиддимикроби омӯхта шудаанд. Пайвастҳои мазкур дар консентратсияҳои 0.52-8.92 мкг/мл ба нобудшавии штамҳои таҳқиқшуда оварда мерасонад [26-А, 27-А, 29-А-30А].

Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот

1. Моддаҳои ба дастомадаи ҳосилаҳои нави алифатӣ, ароматӣ ва гетеросиклӣ кислотаҳои холан, ки дар асоси атсилҳосилаҳо, тенофавир, энтекавир, ледипасавир, N-ҳосилаҳои аминокислотагӣ-пептидии пропан-2-олҳо ва пропан 1,2 диолҳои глитсерин синтез карда шуданд, ҳамчун реагенти химиявӣ дар синтези маҳини органикӣ ва лигандҳои органикӣ истифодан бурдан мумкин аст. Инчунин роҳҳои имконпазири моддаҳои синтезкардашуда дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмуъ гиёҳи Гепосаф тавсия карда мешавад.

2. Роҳҳои имконпазири моддаҳои синтезкардашуда хосиятҳои литолитӣ ва гепатопротективии баъзе ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маҷмуъ гиёҳи Гепосаф тавсия карда мешавад.

3. Натиҷаҳои ба дастовардаро барои ташхис ва муолиҷаи самараноки паталогияҳои гуногуни ҷигар ва системаҳои талхаҳосилкунанда истифода бурдан мумкин аст.

4. Натиҷаҳои ба дастомадаро оид ба муайян намудани газохроматографии таркиби кислотаҳои чарбҳои олӣ, ва холан дар зардоби хун метавон барои ташхис ва табобати босамари беморони санги талха ва дигар паталогияҳои ҷигар истифода намуд.

Руйхати адабиёт

1. Мансуров, Х.Х. Желчнокаменная болезнь / Х.Х. Мансуров// В кн, Актуальные вопросы патологии печени. Вып. 9, Душанбе, 1985–с. 7-8.

2. Дроговоз, С.М. Особенности фармакотерапии урсодезокси холевой кислоты/ С.М. Дроговоз // Провизор.— 2008.— № 9.— С. 17—19
3. Hofmann, A.F. Key discoveries in bile acid chemistry and biology and theинфрасурх clinical applications / A.F.Hofmann, L.R. Hagey. J. Lipid // Res. – 2014. – V. 55. – P. 1553-1595.
4. Gubitosi, M. Characterization of Carbon Nanotube Dispersions in Solutions of Bile Salts and Derivatives Containing Aromatic Substituents / M.Gubitosi, J.V.Trillo, A.A.Vargas, N.V.Pavel, D.Gazzoli, S.Sennato, A.Jover, F.Meijide, L.Galantini. // J. Phys. Chem. B. – 2014. – V. 118. – P. 1012-1021.
5. Qiao, Y. Lanthanide-Containing Photoluminescent Materials. From Hybrid Hydrogel to Inorganic Nanotubes / Y.Qiao, Y.Lin, S.Zhang, J.Huang // Chem. - Eur. J. – 2011. – V. 17. – P. 5180-5187.
6. Кадыров, А.Х. Разработка технологии получения 3α,7α, 12α-тригидрокси -5β-холановой кислоты /А.Х. Кадыров // Сборник научно практического. семинара. «Внедрение разработок ученых Таджикистан в промышленность» Душанбе, 2001. Стр. 95-97.
7. Иоффе, А.Ю. Частота образоваи ния желчных конкрементов и возможности их медика-ментозного литолиза после резекций желудка / А.Ю.Иоффе, О.С. Ткач, А.И. Стельмах // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 1.— С. 80—82.
8. Мансуров, Х.Х. Актуальные вопросы патологии печени. /Х.Х.Мансуров // Выпуск 9. Изд. «Дониш», 1985. -С. 6-9.
9. Мироджов, Г.К. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на содержание желчных кислот при неалкогольной жировой болезни печени /Г.К. Мироджов, Н.А. Алимова, А.Х. Кадыров, З.Н. Расулова, //Здравоохранение Таджикистана 2017, № 4 С.19-24.
10. Константинова, Т.В. Синтез холестеринсодержащих катионных амфифилов с гетероциклическими основаниями. / Т.В. Константинова,

В.Н. Клыков, Г.А.Серебренникова. //Биоорганическая химия, 2001, том. 27, №6, -С.453-456.

11. Мансуров, Х.Х. Эсенцильные фосфолипиды в востановлении структурной цулостности мембран больных заболеваниями печени/ Х.Х. Мансуров // Проблемы ГАЭЛ – 1999. - № 1-2 [19] – С. 15-17.
12. Вовк, Е.И. Жировая болезни печени в практике терапевта. /.И. Вовк, Е.Ю. Тихоновская, А.Н. Комаровский. //Терапевт №4 2010. Стр. 12-21.
13. Popadyuk, I.I., Synthesis and biological activity of novel deoxycholic acid derivatives / I.I. Popadyuk, A.V. Markov, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, S A.V.hernyukov, M.A.Zenkova, N.F. Salakhutdinov // Bioorg. Med. Chem. – 2015. – V. 23. – P. 5022-5034.
14. Попадюк, И.И. Современные подходы к модификациям желчных кислот с целью синтеза соединений, обладающих ценными физико-химическими и биологическими свойствами / И.И.Попадюк, О.В.Саломатина, Н.Ф. Салахутдинов // Успехи химии. – 2017. – Вып. 86(5). – С. 388–443.
15. Popadyuk, I.I. Novel derivatives of deoxycholic acid bearing aliphatic or cyclic diamine moieties at the C-3 position: synthesis and evaluation of anti-proliferative activity /.I. Popadyuk, A.V. Markov, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, S A.V.hernyukov, M.A.Zenkova, N.F. Salakhutdinov // Bioorg. Med. Chem. Lett. –2017. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.06.072.
16. Hofmann, A.F. Key discoveries in bile acid chemistry and biology and theинфрасурх clinical applications / Hofmann A.F., Hagey L.R. // J. Lipid Res. – 2014. – V. 55. – P. 1553-1595.
17. Mukhopadhyay, S. Chemistry and biology of bile acids / S. Mukhopadhyay, U. Maitra // Curr. Sci. – 2004. – V. 87. – P. 1666-1683.
18. Hofmann, A.F. Bile salts of vertebrates. structural variation and possible evolutionary significance / A.F. Hofmann, L.R.Hagey, M.D. Krasowski // J. Lipid Res. – 2010. – V. 51. – № 2. – P. 226-246.

19. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера: в 3 т. /Д. Нельсон, М. Кокс ; пер. с англ. – М. : БИНОМ ; Лаборатория знаний. – 2011. – Т. 1. – 694 с. ; – 2014. – Т. 2. – 636 с. ; – 2015. – Т. 3. – 448 с
20. Russel D.W. The Enzymes, regulation, and Genetics of Bile Acid Synthesis/ D.W. Russel // Annu. Rev. Biochem. – 2003. –V. 72. –P. 137-174.
21. Zwicker, B.L. Transport and biological activities of bile acids / B.L. Zwicker, L.B. Agellon // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2013. – V. 45. – P. 1389-1398.
22. Кламп, Л. Поведение различных лекарственных средств при растворении в разных версиях FaSSIF. / Л. Кламп, Ли М., Дж. Дрессман //Eur J Pharm Sci. 20 20;142: 105138.
23. Камбаяши, А., Понимание эффективности таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, in vivo с использованием подхода in vitro-in silico-in vivo: пример диклофенака./ А.Камбаяши, Х.Блюм, Дж. Дрессман // Eur J Pharm Biopharm. 2013;85(3):1337-47
24. Зефирова, Н.С., Практикум по органической химии. Под. Ред. /Зефирова Н.С. //– М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2010. 568 с.
25. Кадыров, А.Х. Синтез и биологическая активность сложных эфиров холановых кислот. / А.Х. Кадыров, М. М. Муродова, К.Х. Хайдаров //Мат. Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы семейной медицины» посвящено 75-летию член-корр. РАМН, проф. Ю.Б. Иссхаки. 2007. –с.32-33.
26. Муродова, М.М. Модификационный синтез некоторых производных холановых кислот. / М.М. Муродова, А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, Х.К. Хайдаров // Докл. АН РТ, 2006, т.49. №10-12. –с.933-938.
27. Назарова, З.Д. Синтез и свойства аминотиофенсодержащих желчных кислот. / З.Д. Назарова, М.М. Муродова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Материалы Респ. конф. «Достижения в области химии и химической технологии»,-Душанбе, 2002, -с. 77-79.

28. Султонмамадова, М.П. Синтез и свойства 3α,7α-диацетохолановой кислоты / М.П. Султонмамадова, З.Д. Назарова, А.Х. Кадыров // Международная конференция «Химия производных глицерина; синтез свойства и аспекты их применения», посвящ. Международному году химии и памяти член-корр. АН РТ, докт. хим. наук., профессора Б.Х.Кимсанова. –Душанбе, 2011. -С.79-82
29. Кадыров, А.Х. Синтез и биологическая активность некоторых производных желчных кислот. / А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров, А.Ш. Гиёсов // Душанбе: Изд. «Хаём», 2000, -с. 4-10.
30. Султонмамадова, М.П. Синтез на основе 3α, 12α-дигидрокси и 3α, 7α 12α-трикетохолановой кислоты. Автореф…канд. хим. наук. /М.П. Султонмамадова //Душанбе, 2015. -с. 13-14.
31. Назарова, З.Д. 3α,7α,12α-тригидроксихолановая кислота и синтезы на её основе. Автореф.…канд. хим. наук. / З.Д. Назарова //Душанбе, 1999. -с. 13-16.
32. Назарова, З.Д. 3α,7α,12α-тригидроксихолановая кислота и синтезы на её основе. Дисс…канд. хим. наук. Душанбе, 1999. -с. 37-41.
33. Назарова, З.Д. Синтез тетрагидробензо /в/ тиофенсодержащих стероидов. / З.Д. Назарова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ,1998, Т.XLI, №11-12. -с. 63-66.
34. Назарова, З.Д. Синтез и свойства аминотиофенсодержащих желчных кислот. / З.Д. Назарова, М.М. Муродова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров //Мат. респ. конф. «Достижения в области химии и химической технологии». Душанбе, 2002, -с. 77-79.
35. Султонмамадова, М.П. Синтез сложных эфиров 3α, 7α 12α-трикетохолановой кислоты./ М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ, 2011. Т. 54 №8. -с. 649-652.
36. Муродова, М.М. Синтез новых производных желчных кислот. / М.М. Муродова, А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ, 2005. Т. XLVIII №2. -с. 21-25.

37. Шаранин, Ю.А. 2`-Аминоандрост-2-[2,3в] тиофен / Ю.А. Шаранин, В.К. Проманенков // ХПС, 1980, №11, -с. 1564-1565.
38. Реутов, О. А. Органическая химия; / О. А.Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин //Бином: Москва, 2004; Часть 4, С. 150-299.
39. Султонмамадова, М.П. Синтез диэтиламино-оксипропиловых эфиров холановых кислот / М.П. Султонмамадова, А.Х.Кадыров // Материалы Республ. конф. «Химия: исследования, преподавание и технология», посвящ. «Году образования и технических знаний» –Душанбе, 2010. – С.33-34.
40. Кадыров, А.Х. 3α,7α,12α- тригидроксихолановой кислоты и синтезы на его основе. / А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, И.Г. Решетова// Докл. АН РТ,1991, т. 34, №9, -с. 564-466.
41. Абдурахимова, М.К. Синтез и свойства некоторых производ 3α,7α – дигидрокси -12-кетохолановой кислоты /М.К. Абдурахимова, А.Х. Кадыров, С.С. Саидов // Вестник ТНУ JSSN 2074-1847, 2012 1/3 (85), -с. 228-231.
42. Султонмамадова, М.П. Изучение реакции гидрозидов холановых кислот. / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров // Мат. респ. конф. «Химия»: исследования, преподавание, технология, Посв. году образования и технических знание, Душанбе 2010. –с. 16-17.
43. Султонмамадова, М.П. Синтез сложных эфиров 3α,7α,12α-трикетохолановой кислоты. / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ.2011, т. 4, №8. –с. 649-652.
44. Кадыров, А.Х. Синтез сложных эфиров 3α,12α- дигидроксихолановой кислоты и их продуктов ацилирования. / А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, М.П. Султонмамадова // Журнал Научных публикации аспирантов и докторантов JSSN 1991-3087, Курск, 2012, №7. –с. 107-110.
45. Султонмамадова, М.П. Синтез на основе 3α,12α-дигидрокси и 3α,7α,12α- трикетохолановых кислот. / М.П. Султонмамадова// Дисс.. канд. хим. наук, Душанбе 2015г. –с. 67-68.

46. Султонмамадова М.П. Синтез диэтил аминооксипропиловых эфиров холановых кислот. / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров// Мат. респ. конф., «Химия: исследования, преподованые технология» посв. «Году образования и технических знания», Душанбе, 2010. –с. 33-34.
47. Mryzek L., Dvořбkova L., Mandelovб Z., Rбrovб L., Řezбčovб A., Plaček L., Opatřilovб RDohnal J., Paleta O., Krбl V., Drašar P., Jampнlek J. Investigation of new acyloxy derivatives of cholic acid and theинфрасурх esters as drug absorption modifiers // Steroids. – 2011. – V. 76. – P. 1082-1097.

48. Pat. WO 2011/073419 A1 / New steroid inhibitors of PGP for Use For Inhibiting Multidrug Resistance / Grenot C., Cuilleron C., Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM). Paris. – 23.06.2011.

49. Pat. US 2007/0190066 A1 / Cationic steroid antimicrobial compositions and methods of use / Savage P.B., Leung D.Y., Pillsbury Winthrop Shaw Pittman LLP. – 16.08.2007.
50. Ильченко, А.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке этиология, патогенез клинические проявления /А.А. Ильченко, Т.А. Мечетина//Эксперим и клин. гастроэнтерол-2009 №5 -С. 99-109.
51. Мансурова, Ф.Х. Желчнокаменная болезнь в Таджикистан/ Ф.Х.Мансурова // Изд. Унверсал Душанбе. 2004. с. 77-80.
52. Артюхина, А.И. Пособие по клинической биохимии для занятий с клиническими ординаторами 1 года обучения / А.И. Артюхина // Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2003 г. – 53 с.

53. Щукина, С. И. Основы биохимии для инженеров : учеб. пособие / Ю. А. Ершов, Н. И. Зайцева ; под ред. С. И. Щукина.// – М. : Изд-во МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2010. – 359 с.
54. Ткачука, В.А. Клиническая биохимия / Под ред. В.А. Ткачука.// - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 360 с.
55. Цыганенко, А.Я. Клиническая биохимия (Учебное пособие для студентов медицинских вузов). / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, В.В.. Мясоедов, И.В. Завгородний // - М.: Триада-Х. - 2002. - 504 с.
56. Serdyuk S., Davtyan K., Burd S., Drapkina O., Boytsov S., Gusev E., Topchyan A., Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy: results of long-term monitoring // Heart Rhythm 2020. 18, 2, 221-228 Импакт фактор: WOS: 5.731 SJR: 2.883 DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.09.002.
57. Сайфудинов, А. К. Сравнительная оценка содержания желчных кислот в сыворотке крови у больных хроническим холсциститом / А. К.Сайфудинов, А. Х.Кадыров, Ф. Х. Мансурова, 3. М.Олимов, К.Х. Хайдаров //Материалы международной научно-практической конференции// «Актуальные проблемы физиологии человека и животных».-Душанбе, 2003.-С -55-59.
58. Isakov, V.A. Statiny i pechen’: druz’ya ili vragi? / V.A. Isakov // Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya. — 2008. — T. 1, № 5. — S.372—374
59. Mizandari, M.T. Kompleksnaya luchevaya diagnostika diffuznoi patologii pecheni (zhirovoi gepatoz, hronicheskii gepatit, cirroz) / M.T. Mizandari, A.S. Mtvaradze, O.U. Urushadze [i dr.] // Medicinskaya vizualizaciya. — 2009. — № 1. — S.60—65.
60. Homeriki, S.G. Klinicheskaya morfologiya pecheni po materialam punkcionnyh biopsii v CNIIG za poslednie 10 let / S.G. Homeriki, S.D. Shepeleva // Eksperimental’naya i klinicheskaya gastroenterologiya. — 2007. — № 1. — S.136.

61. Миннуллина, З.Ш. Содержание желчных кислот в крови при неалкогольной жировой болезни печени / З.Ш.Миннуллина, С.В. Кияшко, Р.Г. Сайфутдинов, Т.В. Сайфутдинова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — №9 — С. 24–28.
62. Radchenko, VG, Seliverstov PV, Ledentsova SS, Manyakov AV. Nonalcoholic steatohepatitis and biliary sludge in people with metabolic syndrome. / V.G. Radchenko, P.V. Seliverstov, S.S. Ledentsova, A.V. Manyakov. //Terapevticheskii arkhiv. 2016;88(9):78–83 (In Russ.)] doi: 10.17116/ terarkh201688978-83.
63. Street, I.M. The guantitative stimation of bile acids and theинфрасурх conjuqates in human bioloqical fluids /I.M. Street,DIH. Traffprd, H.L.Makin // J.Lipid Res 1983; 24. -p. 491-511.
64. Minnullina, Z.S. The content of bile acids in the serum of patients with nonalcoholic fatty liver disease. / Z.S. Minnullina, R.G. Sayfutdinov, T.V. Sayfutdinova.//Experimental and clinical gastroenterology. 2015;(9):24–28. (In Russ.)
65. Zhang, Y. Effects of feeding bile acids and a bile acid sequestrant on hepatic bile acid composition in mice. / Y. Zhang, C.D. Klaassen //J Lipid Res. 2010;51(11):3230-42.
66. Roda, A. Results with six «Kit» radioimmunoassay for primery bile acids in human serum intercompared. /A. Roda, E. Roda, R. Aldini // Cein Chem 1980; 26: -p. 1677-1682.
67. Dyfverman, A. Ion-раинфрасурх extraction of bile acids with lipidex qel. /A. Dyfverman, J. Sjovall // Anal Biochem 1983; 134; -p. 303-308.
68. Okuyama, S. A new analytical method of individual bile acids usinq hiqh performances liquid chromatoqraphy and immotilized 3- - hydroxysteroid dihydoqenase in colymm for. / S. Okuyama, W.S. Kokubun Hiqashidate // Chem Lett 1999; -p. 1443-1446.
69. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. – М.:/А.А. Ильченко // Анахарсис, 2004. – 200 с

70. Мансуров, Х.Х. О генезе алитогенности желчи у собак. // В кн. желчнокаменная болезнь. /Х.Х. Мансуров, А.К. Кахаров// Душанбе, 1981. -с.29-31.
71. Кадыров, А.Х. Сравнительной оценки методом газожидкостной хроматографии состава желчных кислот в пузырной желчи человека и собаки. /А.Х. Кадыров, Х.Х. Мансуров // в кн. Актуальные вопросы патологии печени. – Душанбе, 1985. Вып.9. -с. 43-47.
72. Кадыров, А. Х., Газохроматографическое определение высших жирных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных с метаболическим синдромом / А.Х. Кадыров, А.К.Сайфуддинов, А.А.Кадиров, Ё. К. Холов // Состояние и перспективы развития биохимии в Таджикистане – Душанбе, 2009. –с. 70-73.
73. Сайфуддинов, А.К. Газохроматографическая оценка желчных кислот в желчи здоровых людей и у больных желчнокаменной болезни. /А.К. Сайфуддинов,А.Х. Кадыров,Ф.Х. Мансурова, К.Х. Хайдаров // Мат. респ. конф. «Актуальные проблемы производства лекарственных препаратов на основе местного сырья». Душанбе, 2003. -с. 152-157.
74. Кадыров, А.Х. Определение конъюгированных желчных кислот методом газожидкостной хроматографии. «Желчнокаменная болезнь». /А.Х. Кадыров// Мат. Всесоюзного симпозиума» изд. «Дониш», Душанбе, 1981.-с. 73-74
75. Кадыров, А.Х. Исследование содержания желчных кислот у здоровых лиц и у больных с различной патологией печени и желчевыделительной системы. /А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров, З.Д. Назарова //Вестнык Авиценны , 2004. №1-2,-с. 339-345.
76. Кадыров, А.Х. Определение желчных кислот сыворотки крови методом газожидкостной хроматографии. /А.Х. Кадыров, З.М. Орзиев // Лабораторное дело. Москва, «Медицина», 1986. -с. 26-28.
77. Кадыров, А.Х. Определение содержания сывороточное желчных кислот у больных гепатита, циррозом печени. // «Вклад биохимиков

Таджикистана в развитие биологической науки». /А.Х. Кадыров,А.К. Сайфудинов, Ф.Х. Мансурова// Труды III-ей респ. науч. конф. общества биохимиков РТ-Душанбе, 2003. -с. 93-95.

78. Сайфудинов,А.К. Сравнительная оценка содержаня желчных кислот сыворотки крови у больных с хроническим холециститом. /А.К. Сайфудинов,А.Х. Кадыров, Ф.Х. Мансурова, Л.Х. Хайдаров //Мат. международной науч. практ. конф. «Актуальные проблемы физиологии человека и животных», Душанбе, 2003, -с. 55-59.
79. Berqsttrom, S. FormationandtismofbileacidsIn: CodeCF, HeidelW., eds. Handbook of physioloqy, Sect, 6 vol v. Washinqton DC /S. Berqsttrom, H. Danielsson //American physioloqical Socity, 1988: -p. 2391-2407.
80. Кадыров, А.Х. Способ определение холестерина в сыворотке крови методом газожидкостной хроматографии. /Кадыров А.Х, Мироджов Г.К., Кодиров А.А., Суриев М.Р., Раджабов Г.О. //Патент РТ №TJ 283. Зарегестировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2009г.
81. Раджабов, Г. О. Определениясодержания холестерин в сыворотке крови здоровых и болных людй наразличных этапах литогенза методи газотидкостной хроматографии /Г.О. Раджабов, А.Х. Кадыров, А.А. Кодиров //Мат. респуликанской конференции «Образование и техническая культура в развитии биологических наук». Душанбе.-2010. –с. 45-74
82. Кодиров, А.А. Влияние Урсодезоксихолевой кислоты сиафор на характер изменения содержания желчных кислот в сыворотке крови у болыных с метобалическии синдромои /А.А.Кодиров, Г. О. Раджабов, А. Х. Кадыров.// Здравоохранение Таджикистана 2009. -№3.-с.77-30.
83. Раджабов, Г.О. Газохраматографические исследования желчных кислот в сыворотке крови болыных с метаболическии синдромом на фоне терапии эссенциал +сиафором. /Г.О. Раджабов, А.Х.

Кадыров,М.Н. Худжамуродов, А.А. Кодиров // Здравоохранение Таджикистана. -2009.-№3. С. 154-156

84. Кадиров, А.А. Сравнительная оценка желчных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных со стеатозом печени и стеатогепатитом /А.А. Кадиров,Г.О. Раджабов, А.Х. Кадыров // Мат. годичной- науч.- практ. конф. Молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посв. 20 летию независимости Республики Таджикистан.- Душанбе-2011, - с. 417-419.
85. Кадиров, А.А. Влияние Урсодезоксихолевой кислоты сиафор на характер изменения содержания желчных кислот в сыворотке крови у болыных с метобалическии синдромои / А.А. Кадиров, Г. О. Раджабов, А. Х. Кадыров.// Здравоохранение Таджикистана 2009. - №3.-с.77-30.
86. Кадыров, А.Х. Исследование содержания желчных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больних со стеатозом печени и стеатогепатитом. / А.Х. Кадыров, Г.О. Раджабов, А.А. Кодиров, М.Н. Худжамуродов, Г.Х. Давлатова.// В кн. Вопросы питания и регуляция гомеостаза , Выпуск 10. Душанбе -2010. -с. 138-143.
87. Кадыров, А.Х., Содержание жирных кислот сыворотке кпрви больных метоболическим синдромом с проявлением желчекаменной болезни/ А.Х. Кадыров, М.Б. Тошев, Ф.Х. Мансурова, Б.Х. Махкамова // ДАН РТ-2008. -Т. 51. -№ 11. -С. 858-863.
88. Кадыров, А.Х., Влияние УДХК + сиафором на характер изменения содержание желчных кислот сыворотке крови/ Кадыров А.Х., Раджабов Г.О., Ходжимуродова М.Н., Кадиров А.А. // Здравоохранение Таджикистана-2009. - №3. - С.73-77.
89. Способ определения холестерина в моче. Малый патент РТ № TJ 1032. 2019 / Заявитель и патентообладатели: //Г.З. Пиров, А.Х. Кадыров, Х.С. Рахмонова. Пиров Г.З.

90. Кадыров А. Х., Газохроматографическое определение высших жирных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных с метаболическим синдромом / А.Х. Кадыров, А.К.Сайфуддинов, А.А.Кадиров, Ё. К. Холов // Состояние и перспективы развития биохимии в Таджикистане – Душанбе, 2009. –с. 70-73.
91. Rainar, P. P. Primissing U. Harenkamp S. et al. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium – implications for serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation // Heart – 2013 – Vol. 99, # 22. P. 1685 – 1692.
92. Taylor, D.R. Alaghband – Zadeh J, Cross G.F., et.al. Urine bile acids relate to glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass below 30kg / m^2 // Plos one – 2014 – Vol.9 # 4, p. 93 540.
93. Engart, R. Fermentative methods of biochemical analysis /R.Engart, M.D. , Turner://Anal.Biochem, 1992, v.51, p.399.
94. Turley, S.D. Reevaluation of the 3-Hydroxysteroud dehydrogenase assay for total bile acids in bile. /S.D. Turley, J.M. Dictachy //J. Lipid Res 1997; 19. p.924-928.
95. Okuyama S., A new analytical method of individual bile acids using high performances Liquid chromatography and immotized 3-hydroxysteroid dehydrogenase in column for //chem lett. 1989, p.1443-1446.
96. Ахерн, К.В. Регионизомерно-независимое количественное определение продуктов окисления жирных кислот методом ВЭЖХ-ESI-MS / К.В. Ахерн., В.Сербулеа, С.Л. Уингроув, З.Т. Палас. // MS анализа аддуктов натрия. Sci. Rep., 9, 11197 (2019); DOI.
97. Кадыров, А.Х., Определение желчных кислот в желчи методом газожидкостной хроматографии/ А.Х. Кадыров, Г.Б. Ташмурадова, М.А. Гафарова // Лаб дело. М.. Изд. «Медицина» -1986. -№ 6. -С. 343-345.
98. Кадыров, А.Х., Содержание жирных кислот сыворотке крви больных метоболическим синдромом с проявлением желчекаменной болезни/

А.Х. Кадыров, М.Б. Тошев, Ф.Х. Мансурова, Б.Х. Махкамова // ДАН РТ-2008. -Т. 51. -№ 11. -С. 858-863.

99. Кадыров, А.Х. Разработка технологии получения 3α, 7α, 12α – тригидроксихолановой кислоты/ А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Сб. трудов научно –практ. семинара «Внедрение разработок ученых Таджикистана в промышленность», Душанбе, 2001. С. 95-97.

100. Кадыров, А.Х., Газохроматографическое изучения содержание желчный кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных стеатозом печени и стеатогенатитом /А.Х. Кадыров, М.Н. Худжамуродова, А.А. Кадыров.// Проблемы гастролтерологии-2011. - № 2. –Т42. –С. 22-25.

101. Кадыров, А.Х. Определение желчных кислот сыворотки крови методом газожидкостной хроматографии. / А.Х.Кадыров, З.М. Орзиев // Лабораторное дело. Москва, «Медицина» , 1986 с. 26-28.

102. Кадыров, А.Х. Определение содержания сывороточное желчных кислот у больных гепатита, циррозом печени. / А.Х.Кадыров, , А.К.Сайфудинов, Ф.Х.Мансурова // «Вклад биохимиков Таджикистана в развитие биологической науки». Труды III-ей респ. науч. конф. общество биохимиков РТ –Душанбе 2003, с. 93-95.

103. Гафарова, М.А., Изменение химизма желчи под влиянием венерической горькой лечебной воды «Хуняди-Янош» / М.А. Гафарова, // Мат. Республ. Конференция молодых ученных и специалистов посв. 60 Летию образования Ленинского Комсомола, Душанбе изд. «Дониш», 1985 – с. 47-48.

104. Назарова, З.Д., 3α, 7α, 12α, тригидрокси – 5 холановая кислота и синтезы на ее основе. Автореферат Дисс. Канд. Хим… наук. З.Д. Назарова, Душанбе 1999, - с. 22-24.

105. Надинская, М.Ю. Исследование применения урсодезо-ксихолевой кислоты в гепатологии с позиций медицины, основанной

на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium Medicum. – 2001; 5 (6): 318–322

106. Гребнев, А.Л., Определенные результаты холелитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью препаратами хено и урсодезоксехоновых кислот / А.Л. Гребенов, Л.П. Геня // В журнале клиническая медицина – 1991 - № 6. С. 63-66.

107. Сологуб, Т.В. Опыт применения препарата Урдокса у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза / Т.В.Сологуб, О.Ю. Осиновец // Terra Medica. 2012. № 2. С. 29–31.

108. Гребнев, А.Л. Белковый и пигментный обмен в печени у больных с желчнокаменной болезнью до и после лечения хено – и урсодезоксихолевой кислоты /А.Л. Гребнев, Д.Г. Палдинкаши, Л.П. Геня, В.С. Голчевская, З.А. Ленешо, Е.А. Петрова, // - 1988 №3, С.96-99.

109. Thistle, J.K. Efficacy and Specificity of Chenodeoxycholic Acid Therapy for Dissolving Gallstones. / J.L., Thistle, A.F. Hofmann // New. Ingl. J. Med. – 1993 V/289. P. 655-659

110. Thistle, J.L., Medium Chan Glycerides Rapidly Dissolve Cholesterol Gallstones in vitro / J. L., Thistle, G.I. Carlson, A.F. Hofmann, V. Baden // Gastroenterology, 1997 V. 74 p. 1103.

111. Бахроми, М.Т. «Триоин» - растворитель холестериновых камней при желчнокаменной болезни / М.Т. Бахроми, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров, // Здравоохранение Таджикистана 2010г. № 1 С. 69-72.

112. Бахроми, М.Т. Влияние сухой холилитогенной гиперлипидемической диеты на характер изменения содержания желчных кислот и других компонентов желчи у экспериментальных хомяков / М.Т. Бахроми // Вестник Авиценны – 2010 № 3 С. 21-24York – 1875 –p. 23.

113. Раджабов, Г.О., Газохроматографические исследования желчных кислот в сыворотке крови больных с метаболическим синдромом на

фоне терапии эксенсиал+сиафором / Г.О. Раджабов, А.Х. Кадыров, М.Н. Худжамуродов, А.А. Кадыров, // Здравоохранение Таджикистана 2009 - № 3 С. 154-156.

114. Абдурахмонов, Д.Т. Алкогольная болезнь печени / Д.Т. Абдурахмонов // Российский журнал гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол-2007-Т-17, № 6 с.1-11.

115. Минушкин, О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологии/ О.Н. Минушкин // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008. № 2. С. 18–24.

116. Вахрушева, Я.М., Жировой гепатоз / Я.М. Вахрушева Е. В., Сикова // Тер. Арх. 2006, т. 78, № 11 С. 83-86.

117. Кадыров, А.Х., Газохроматографическое изучение содержания желчных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных стеатозом печени и стеатогепатитом. А.Х. Кадыров, М.Н. Худжамуродов, А.А. Кадыров // Проблемы гастроэнтерологии 2011, № 2 (42) С. -22-25.

118. Кадыров, А.Х. И исследование содержания желчных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных со стеатозом печени и стеатогепатитом: / А.Х. Кадыров, Г.О. Раджабов, М.Н. Худжамуродов, Г.Х. Давлятлова //В.КН. Вопросы питания и регуляции гомеостаза. Выпуск 10-Душанбе, 2010 с-46-52.

119. El Kihel, L. New lithocholic and chenodeoxycholic piperazinylcar boxamides with antiproliferative and pro-apoptotic effects on human cancer cell lines/ El Kihel, L. Clйment, M. Bazin, G. Descamps, Khalid , M.Rault // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – V. 16. – P. 8737-8744.

120. Vicens, M. Novel cationic and neutral glycocholic acid and polyamine conjugates able to inhibit transporters involved in hepatic and intestinal bile acid uptake M. Vicens, M.Medarde, R.I.R.Macias, M.G. Larena, A.Villafaina, M.A.Serrano, J.J.G.Marin // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – V. 15. – P. 2359-2367.

121. Rasras, A.M. Synthesis and antimicrobial activity of cholic acid hydrazone analogues / A.M. Rasras // Eur. J. Med. Chem., – 2010. – V. 45. – P. 2307-2313.

122. Salunke, D.B., New Steroidal Dimers with Antifungal and Antiproliferative Activity / D.B.Salunke, B.G.Hazra, V.S. Pore, M.K.Bhat, P.B. Nahar, M.V. Deshpande // J. Med. Chem. – 2004. – V. 47. – P. 1591-1594.

123. Vicens, M. Inhibition of the intestinal absorption of bile acids using cationic derivatives: Mechanism and repercussions/ M.Vicens, R.R. Macias, O. Briz, A. Rodriguez, M.Y., Medarde, M. Marin // Biochem. Pharmacol. – 2007. – V. 73. – P. 394-404.

124. Мбjer, F. New highly toxic bile acids derived from deoxycholic acid, chenodeoxycholic acid and lithocholic acid / F.Мбjer, R. Sharma, C.Mullins, L.Keogh, S.Phipps, S.Duggan, D.Kelleher, S.Keely, A.Long, G.Radics, J. Wang, J.F. Gilmer // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – V. 22. – P. 256-268.

125. Willemen, H.M., Formation and Antimicrobial Activity of Cholic Acid Derivatives with Three Permanent Ionic Head Groups / H.M. Willemen A.Koudijs. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – V. 41. – P. 4275-4277.

126. Guan, Q. Preparation and Characterization of Cholic Acid-Derived Antimicrobial Agents with Controlled Stabilities/ Q. Guan, Li C. Schmidt, E.J. Boswell, J.S. Walsh, J.P., Allman G.W., Savage// Org. Lett. 47(5):671-4. doi: 10.1093/jac/47.5.671

127. Huang Y. Song Synthesis and cytotoxicity of A-homo-lactam derivatives of cholic acid and 7-deoxycholic acid S/ Y. Huang, S.Chen, J.Cui, C.Gan, Z.Liu, Y.Wei, H. Song // Steroids. – 2011. – V. 76. – P. 690-694.

128. Aher N.G. Design and synthesis of bile acid-based amino sterols as antimicrobial agents / N.G. Aher, V.S. Pore, N.N. Mishra, P.K. Shukla, R.G. Gonnade // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19. – P. 5411-5414.

129. Pore, V.S. Design and synthesis of 11α-substituted bile acid derivatives as potential anti-tuberculosis agents. / J.M. Divse, C.R. Charolka, U. Nawale, V.M. Khedkar, D. Sarkar // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2015. –V. 25. P. 4185-4190.

130. Berqsttrom, S. Formation and tism of bile acids In: Code CF, Heidel W., eds. Handbook of physioloqy, Sect, 6 vol v. Washinqton DC / S. Berqsttrom, H. Danielsson //American physioloqical Socity, 1988: -p. 2391-2407.

131. Кадыров, А.Х. Способ определение холестерина в сыворотке крови методом газожидкостной хроматографии. /Кадыров А.Х, Мироджов Г.К., Кодиров А.А., Суриев М.Р., Раджабов Г.О. //Патент РТ №TJ 283. Зарегестировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2009г.

132. Раджабов, Г. О. Определения содержания холестерин в сыворотке крови здоровых и больных людй на различных этапах литогенза методи газожидкостной хроматографии / Г.О. Раджабов, А.Х. Кадыров, А.А. Кодиров // Мат. респуликанской конференции «Образование и техническая культура в развитии биологических наук». Душанбе.-2010. –с. 45-74

133. Кодиров, А.А. Влияние Урсодезоксихолевой кислоты сиафор на характер изменения содержания желчных кислот в сыворотке крови у больных с метаболический синдром / А.А. Кодиров, Г. О. Раджабов, А. Х. Кадыров.// Здравоохранение Таджикистана 2009. -№3.-с.77-30.

134. Раджабов, Г.О. Газохроматографическое исследования желчных кислот в сыворотке крови больных с метаболическии синдромом на фоне терапии эссенциал+сиафором. / Г.О. Раджабов, А.Х. Кадыров, М.Н. Худжамуродов, А.А. Кодиров // Здравоохранение Таджикистана. -2009.-№3. С. 154-156

135. Кадиров, А.А. Сравнительная оценка желчных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных со стеатозом печени и стеатогепатитом / А.А. Кадиров, Г.О. Раджабов, А.Х. Кадыров // Мат. годичной- науч.- практ. конф. Молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посв. 20 летию независимости Республики Таджикистан.- Душанбе-2011, - с. 417-419.

136. Кадыров, А.Х. Газохроматографическая оценка сывороточных холановых кислот с целью диагностики жировой болезни печени. / А.Х. Кадыров, С.С. Саидов, М.К. Абдурахимова // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов JSSN 1991-3087. Курск, 2012. №11., -с. 125-129.

137. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. /У. Лейшнер// М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. – 259 с.

138. Мансуров, Х.Х.. Метаболический синдром с проявлением желчокаменной болезни./ Х.Х. Мансуров, Г.К. Мироджов, Ф.Х. Мансурова, П.Ф. Мирзоева // Изд. «Дониш», 2007. –с. 144-146.

139. Колесников, Е.В. Урсодезоксихолевая кислота — «урсолизин»: применение в настоящем и будущем / Е.В. Колесников // Укр. тер. журн.— 2008.— № 4.— С. 96—101.

140. Белоусов, А.С. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пишеварения. / А.С. Белоусов, В.Д. Водолагин, В.П. Жаков //М. Медицина, 2002. –с. 424.

141. Мансуров, Х.Х. Желчнокаменная болезнь / Х.Х. Мансуров// В кн, Актуальные вопросы патологии печени. Вып. 9, Душанбе, 1985–с. 7-8.

142. Нуралиев, Ю.Н., Вление розанола на желчевыдилительную функции печени и активность АДФ-азных ферментов сублеточных структур гепатоцитов при токсическом порожении печении CCL_4/ Ю.Н. Нуралиев, Д.А. Азонов // Изв. АН Тадж. ССР, отд. биол. наук. 1999, №4, -с. 74-79

143. Бахроми, М.Т. Исследование литолитеческих свойств «Триоин»-а / М.Т Бахроми, А.Х. Кадыров //Годичная научно практ конф. «Современная медицина и новые технологии», посвяшенная году образования и технической культуры.–Душанбе, 2010.–с. 210-213.

144. Бахроми, М.Т. «Триоин»-растворие́ль холестериновых желчных камней при желчокаменной болезни. /М.Т. Бахроми, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // – Здравоохранение Таджикистана.-2010. -№1. –с.69-72.

145. Бахроми, М.Т. «Триоин» и его литолитичекие свойства (in vitro). / М.Т. Бахроми, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров. // Изв. АН РТ. -2010. -№1. –с. 74-78.

146. Бахроми, М.Т. Литолитические свойства «Триоин»-а / М.Т. Бахроми, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров //–Здравоохранение Таджикистана. -2010. –№2. –с. 21-24.

147. Бахроми, М.Т. Влияние сухой холилитогенной гиперлипидемической диеты на харакер изменения содержания желчных кислот и других компонентов желчи у эксперимeтальных хомяков. / М.Т. Бахроми //–Вестник Авиаценны-2010. №3.–с. 21-24..

148. Бахроми, М.Т. Растворение желчных камней «Триоина»-ом (in vitro). / М.Т. Бахроми, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров //Науч-теоретич. конф. профессорского преподавательского состава и студентов, посвящ. году образования и технических знаний. –Душанбе. 2010. –с.192-193.

149. Balasubramaniam, R.P Structura land function alanaly sisofcationict ransfectionli pids: Thehydropho bicdomain / R.P Balasubramaniam, M.J. Bennet, A.M Aberle, J.G. Molone, M.H. Nantz, R.W. Molone – Gene Therapy, 1999. -V.3. -P.163-172.

150. Зеленин, А.В. Генная терапия на границе третьего тысячелетия. / А.В. Зеленин //Вестник РАН, 2001. Т.71. –с. 387-404.

151. Yoshimura , T. Bioorg. Med / T. Yoshimura., S.Hasegawa, N. Нинфрасурхashima, M. Nakanishi, T. Ohmada // Chem. Lett., 2001. -V.11. -P.2897-2901.

152. Ren, T. Bioorg. Med./ T. Ren, G. Zhang, D.Liu, F.Liu // Chem. Lett. 2000. V.10. p. 891-894.

153. Wolker, S. Cationic facial amphiphiles: a promising class of transfection agents./ S. Wolker, M.J. Sofia, R. Kakarla, N.A. Kogan, L. Wierchs, C.B. Longley, K. Bruker, H.R. Axelrad, S. Midha, S. Babu, D. Kahne //Proc. Natl. Acad. Sci USA, 1996. V. 93. P. 1585-1590.

154. Vandenburg, V.R. Non-leaky vesicle fusion and enhanced cell transfecetion using a cationic facial amphiphile. / V.R. Vandenburg, B.D. Smith, M.N. Prezez-Payan, A.P. Davis // J.Am. Chem. Soc. 2000. V. 122. -P. 3252-3253.

155. Медянцева Э.П. Амперометрический биосенсор на основе щелочной фосфатазы и углеродных нанотрубок для определения некоторых микотоксинов. Заводская лаборатория./ Э.П. Медянцева, Х. Май Тхи Тхань, Р.М. Варламова // Диагностика материалов, 2014, 80(2), 5–12

156. Соколов А.В. Диагностический алгоритм оптимизации лечения желчнокаменной болезни: / А.В. Соколов, К.В. Пучков, А.Н. Спирков // метод. рекомендации. - Рязань: Ряз ГМУ, 2001. - 26 с.

157. Hoffmann, A.F. Chenodeoxycholic acid Therapy of Gallstones.- Proqress Repport. Schaffer verlaq, Stuttqazt New / A.F. Hoffmann, G. Paumqarner // York. -1875. -p. 23.

158. Manssurov, H.H. The chemical dissolution of cholesterol gallstons and elimination of the litoqenic properties of the bile by means of Chenodeoxycholic acid./H.H.Manssurov // Cheno-Urso-Report. 2006. №9. -p. 250-257.

159. Мансуров, Х.Х. «Проблемы гастроэнтерологии» /Х.Х. Мансуров// №1-2. (21), 2001,-С. 31-40.
160. Мансуров, Х.Х. О сдвигах в метоболизме желчных кислот в процессе хеноурсо-терапии. В кн. Новые в диагностике и лечении болезней органов пищеварения Диетотерапия в гастроэнтерологии. / Х.Х. Мансуров, Ф.Х. Мансурова, З.Д. Рамазонова //Мат. симпозиума. Душанбе. 1998. -С. 282-285.
161. Петухов, В.А. Желчекаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: ВЕДИ, 2003. – 148 с..
162. Арчаков, А.И. Цитохромы Р-450, лекарственная болезнь и персонифицированная медицина. Ч.2. Терапевтический лекарственный мониторинг как метод оценки активности монооксигеназной системы. / А.И. Арчаков, А.В.Лисица, Н.А. Петушкова, И.И. Карузина //Клинич. медицина. 2008. № 3. С. 4–6.
163. Азимова, С.М. Распространений вируса гепатита В и С в республика Таджикистан / С.М. Азимова //Док. Дис. Душанбе 2014.
164. Соколов, С.Я. Пат. РФ 2014841. Антиоксидантное, капилляропротекторное, противо-воспалительное и антигистаминное средство. /С.Я. Соколов, Н.А. Тюкавкина, В.А. Олхир, А.И. Лозинская// Клинич. медицина. 2009. № 7. С. 6–10.
165. Сычев, Д. А. Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов. / Д.А. Сычев В.Г. Кукес, Е.В.Ших, В.М. Булаев, Г.В. Раменская, С.В. Колхир //Эксперим. и клинич. фармакология. 2006. Т. 69, № 2. С. 75–79.
166. Сидорова, Ю.А.. Дозовая и временная зависимости эффектов менадиона на ферменты метаболизма ксенобиотиков в печени крыс. / Ю.А. Сидорова, А.Ю. Гришанова //Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2004. Т. 137, № 3. С. 260–264.
167. Первушкин, С.В. Патент 2221586 РФ, МКИ А61К35/78, А61К35\80, А23L1/03. Лекарственное средство «Растопир»,

обладающее гепатопротекторным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием и биологически активная добавка на его основе/ С.В.Первушкин, М.О.Тархова //[Россия]. - №99105659; Заявл. 29.03. 1999; Опубл. 10. 01. 2004.

168. Патент 35027 Украина, МКИ А61К35.78. А61К 31.51, А61Р 1.16. Гепатозахисний заслб «Лшофен» ЗАТ «Фармацевтична Ф1арм «Дарниця», Державний науковий центр лжарських засоб1в. [Украина]. -№ 99074408; Заявл. 30.07.1999; Опубл. 15.01.2004.

169. Минушкин, О.Н. Некоторых гепатопротекторы в лечение заболеваний печени. / О.Н. Минушкин //Лечащий врач.-2002.- №6. – С. 55-58.

170. Мальцева, Е.Л. Возможный механизм бимодального действия α-токоферола на активность протеинкиназы с in vitro. / Е.Л. Мальцева, К.Г.Гуревич, Н.П. Пальмина //Вопросы биол., мед. и фармацевт. химии. – 2003. – № 4. – С. 44– 48.

171. Марченко, М.М. Зависимость противоопухолевой резистентности крыс от обеспеченности их витамином /М.М. Марченко, И.А. Шмараков, М.В. Пасайлюк //Вопросы питания. – 2008. – Т. 77, № 6. – С. 4–8.

172. Матвеев, А.В. Гепатопротекторы анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени/ Матвеев А.В.// Симферополь ИТ «АРИАЛ» 2013г. С 11.

173. Петров, А.Ю. Сравнительная оценка реамберина и мафусола на моделях острого токсического поражения печени. / А.Ю. Петров, В.А. Заплутанов, М.Г. Суханов, Д.С. Романцов, А.Л. Коваленко //Эксперим. и клинич. фармакология. – 2012. – Т. 75, № 3. – С. 21–25.

174. Литвинова, Е.В. Патент 2221586 РФ, МКИ А61К35/78. Состав обладающий противоопухолевым, гепатопротекторным, иммуномодулирующим действием. / Е.В. Литвинова //Института

цитология и генетики СО РАН [Россия]. - №20022130119; Заявл. 10.11. 2002; Опубл. 20. 01. 2004.

175. Лобанова, И. Е. Динамика содержания аскорбиновой кислоты в органах астрагала сладколистного и чины весенней. / И. Е. Лобанова //Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2010. – № 4. – С. 19–23.

176. Подымова, С.Д. Болезни печени: рук. 4–е изд., перераб. и доп. – М/ С.Д. Подымова, //.: Медици-на, 2005. – 768 с.

177. Вышковского Г.Л. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Под ред. Г.Л. Вышковского.- М.: РЛС-2007, 2006. – 1488с.

178. Сапожникова, Т.А. Желчегонная активность 2-дезметоксикарбонил-2-этокси- карбонил-11-дезоксимизопростола на модели гепатита, вызванного тетрахлорметаном. / Т.А. Сапожникова, Ф.С. Зарудий, Н.Ж. Басченко, С.Ф.Габдрахманова, Н.С. Макара, Р.Ю. Хисамутдинова, Н.А.Иванова, В.С. Назаров //Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2008. Т. 145, № 2. С. 183–184.

179. Толстикова, Т.Г. Терпеноиды ряда Лупана – биологическая активность и фармакологические перспективы. Производные ряда Лупана /Т.Г.Толстикова, И.В. Сорокина, Г.А. Толстиков, А.Г. Толстиков, О.Б. Флехтер // Биоорганическая химия. 2006. Т. 32, № 1. С. 42-55.

180. Толстиков, А.Г. Бетулин и его производные. / А.Г. Толстиков, О.Б. Флехтер, Э.Э. Шульц, Л.А. Балтина //Химия и биологическая активность. Химия в интересах устойчивого развития. 2005. №13. С. 1-30.

181. Roma, M.G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: Linking action mechanisms to therapeutic applications /M.G. Roma, F.D. Toledo, A.C. Boaglio, C.L. Basiglio, F.A. Crocenzi, E.J. Sánchez //Clin. Sci. (Lond.)

2011. Vol. 121. P. 523–544.

182. Sinakos, E. Bile acids changes after high-dose ursodeoxycholic acid treatment in primary sclerosing cholangitis : Relation to disease progression/ E.Sinakos, H.Marschal -U., K.V. Kowdley, A. Befeler, J. Keach, K. Lindor // Hepatology 2010. Vol. 52. P. 197-203.

183. Guarino, M. P. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. World J Gastroenterol., / M.P. Guarino, S. Cocca, A. S, Cicala //2013 Aug 21, 19(31): 5029-5034.

184. Саубенова, М.Г. Биологическая ценность ферментированных продуктов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. / М.Г. Саубенова, Е.А. Олейникова, А.А. Амангелды //– 2019. – № 8. – С. 124-129;

185. Thistle, J.L. Different effects of ursodeoxycholic acids on biliary cholesterol saturation and acid metabolism in man. A dose-response study/ J.L. Thistle, N.F. Larusso, A.F. Hofmann, J., Turcotte, G.L. Carlson // Dig. Dis. Sci. 1982 Vol.27. P. 161.

186. Соколова, Т.В. Получение катионных амфифилов на основе дезо-ксихолевой кислоты. / Т.В. Соколова, М.А. Маслов, Г.А. Серебренникова //Биоорганическая химия, 2004, том. 30, №5, -с.531-536.

187. Мироджов, Г.К., Патент TJ480 PT, МКИ A61K35/78./ Г.К. Мироджов, С.А. Аезов, М.К. Курбонов, Д.У. Шерматова // Лекарственный сбор обладающий гиполипидемическим действием.. от 30.12.2009.

188. Вяхерев, Д.А. Руководство по газовой хроматографии. /Д.А Вяхирев, А.Ф. Шушунов //М.: Высшая школа, -1978. –С. 151.

189. Федотов, А.С Практикум по органической химии / А.С. Федотов, // Оренбург: ГОУ ОГУ, 2001.- 69 с. ISBN5-7410-0703-1.

190. Артеменко А.И. Органическая химия / А.И. Артеменко.// -6-е изд. - М:. Высшая школа, 2007. - 559 с. - ISBN978-5-06-003834-7

191. Каухова А.Е, Новая методика получения препаратов. Фармация № 1, / А.Е. Каухова //2006- с.37-39.

192. Козуб В.Г., Водорастворимые полисахариды обладающие гепатопротекторной активностью из листьев жяньшени. / В.Г. Козуб, Ю.Н. Кудимов, К.В. Мартиросян, Е.В. Голов, О.Н. Васильева, //Бюл. № 19 Патент РФ 2157231 С1,2000.

193. Петров В.И., Основы клинической фармакологии и фармакотерапии. / В.И. Петров, М.Д. Гаевый, П.А. Галенко, // Москва: Я. Альянс В., 2002-с.389-390.

194. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту тиобиуретовой кислотой. / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Можуль, //Минск. Вопросы медицинской химии 1987, № 1 с.118-122.

195. Королюк, М.А., Метод определения активности каталаза / М.А. Королюк, Л.И. Иванов, И.Г. Майорова, В.П. Токарев // Лаб. Дело. 1988-№ 1 С. 16-19.

196. Камышников, В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профил. /В.С. Камышников// М.: МЕД пресс – информ 2005-320с.

197. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике – М. /В.С. Камышников// МЕД пресс-информ, 2009-896с.

198. Карманный справочник по диагностическим тестам // под. ред. В.С., Камышникова- М.: МЕД пресс-информ 2004-с. 464.

199. Полунина, Т.Е., Лекарственные поражения печени // Лечащий врач – 2005 б..-№ 3-С.69-72.

200. Яковенко, Э.П. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение // Э.П. Яковенко А.В. Яковенко, А.Н.

Иванов, Б.И. Обуховский, А.В. Ковтун, И.П. Солуянова, Л.П. Краснолобова // Лечащий врач -2011, №2 С-16-20.

201. Chripach, V.A. Synthesis of (249)-Hydroxyl and (245)-24,25 –Epoxy cholesterol analogies of Nuclear LXR Receptors /V.A. Khripach, V.N. Zhabinskii, A.V. Antonchick //Russ. J.Bioorg. Chem.-2006.-v.32. p. 586-594. [Биографическая химия] 2006-# 32 (6)-с. 651-659.

202. Cardova, L. Synthesis of cholic acids based calixpyrroles and porphyrins /N. V. Sokolova, G.V, Latyshev, N. V. Lukashev, V.G. Nenajdenko Design and synthesis of bile acid-peptide conjugates linked via triazole moiety// Steroids-2012,-V.77.-P.858-863.

203. Nonappa, Maitra U. Simple esters of cholic acids as potent organogelators: dинфрасурхect imaging of the collapse of SAFINs// Soft Matter.-2007-V. 3. P. 1428-1433.

204. Ikonen S., Synthesis of nucleoside and nucleotide conjugates of bile acids and polymerase construction of bile acids-functionalized DNA / S. Ikonen, H. Cahova, R., M. Sanda, M. Hocek, //Org. Biomol. Chem.-2010-V. 8 -P.1194-1201.

205. Paschke, R. Cholic acids-carboplatin compounds (CarboChAPt) as models for specific drug delivery: synthesis of novel carboplatin analogous derivatives and comparison of the cytotoxic properties with corresponding cisplatin compounds / R. Paschke, J. Kalbitz, C. Paetz, M. Luckner, T. Mueller, H. Schmoll, H. Mueller, E. Sorkau, E. Sinn, //J. Inorg.Biochem.-2003-V. 94 – P. 335-342.

206. Paschke, R. Novel spacer linked bile acids – cisplatin compounds as a model for specific drug delivery, synthesis and characterization/ R. Paschke, J. Kalbitz, C. Paetz // Inorg.Chim. Acta.-2000- V. 304 – P. 241-249.

207. Eggeit, T. Enzymatic zoutes tor the synthesis of ursodeoxycholic acid/ T.Eggeit, D.Bakonyi, W.Hummel // J. Biotechnol-2014. V. 191. p. 11-21.

208. Salvador, J.A. Anticahcer steroids. Linkind natural and Semi-sintetic compouds. / Salvador J.A. R., Carvalho J.F.S., Neves M.A.C., Silvestre S.M., Lettao A. J. Silva M. C. Saemelo M.L. // Nat. Pead. Rep-2013. v. p. 324-374.

209. Moll. R. Zum reactions verhaltendes 3-chlor-benzothiophen-2-carbonsaurchlorids. Moll. R. // Zeitschrift fur Chemie.-1977. V.17.№4. P.133-134.

210. Popadyuk, I.I., Synthesis and biological activity of novel deoxycholic acid derivatives / I.I. Popadyuk, A.V.Markov, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, A.V.Shernyukov, M.A.Zenkova, N.F. Salakhutdinov// Bioorg. Med. Chem. – 2015. – V. 23. – P. 5022-5034.

211. Самандаров, Н.Ю. Получение некоторых сложных эфиров 3α,7β- дигидроксихолановой кислоты./ Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, №1/1 (102),2013г. Душанбе. С. 142-144.

212. Самандаров,

213. Н. Ю. Синтез сложных эфиров 3α-, 7β –дигидрохолановой кислоты./ Н. Ю.Самандаров, А.Х. Кадыров, Раджабов С.И. // Международная конференция «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты их применения», посвященная международному году химии и памяти д.х.н., профессора член-корреспондента АН РТ Кимсанова Б.Х. Душанбе – 2011г. ТНУ (28-29 октября 2011 г) С. 70-71.

214. Самандаров, Н.Ю. Синтез и исследование производных глицерина с эфирами аминокислот и дипептидами/С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Н.Ю.

Самандаров, Р.А. Мустафокулова, М.Б. Каримов.//-Душанбе: ООО «Эр-граф», 2018.-104 с. Монография.

215. Самандаров, Н.Ю. Разработка состава и фармако-биохимическые исследования холеритических свойства настойки из растителных экстрактов / Самандаров Н.Ю. //Науки и инновация 2021 №4 стр 64-69.

216. Tu, N. Bile acid conjugates of a nonsteroidal glucocorticoid receptor modulator./ N. Tu [et al]. //Bioorg. Med. Chem. Lett.-2004. –vol.14. –p.4179-4183.

217. Kannan, A. Synthesis and anti-HIV activity of a bile acid analog of cosalane. / A. Kannan, De. E.Clercg, [et al]. //Tetrahedron. -2001. –vol. 57. –p. 9385-9391.

218. Paschke, R. Novel spacer linked bile acid-cisplatin compounds as a model for specific drug delivery, synthesis and characterization. / R. Paschke, J., Kalbitz, C. Paetz // Inorg. Chim. Acta. -2000. –Vol. 304. –p. 241-249.

219. Paschke, R. New organotropic compounds. Synthesis characterization and reactivity of Pt (II) and Au (III) complexes with bile acids: DNA interactions and «in vitro» anticancer activity. / R. Paschke [et al] //J. Inorg. Biochem. -2003. –vol. 94.–p. 311-320.

220. Кадыров, А.Х. Синтез, **сво**йства веществ растворяющие холестериновые камни желчного пузыря на основе некоторых стероидов и доугих кислот. /А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров, З.Д. Назарова //Вестник Авиценни., Душанбе, 2006,т. 1-2, -с. 339-345.

221. Кадыров, А.Х. Глицериновый эфир 3α,7α-дигидроксихолановой кислоты, способ его получения и применения в качестве лекарственного средства. / А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров //НПИ Центр. РТ, 2002, №23, Сер.34.57.21.

222. Samandarov, N.Yu. Synthesis and study of the structure of 1-beta-d-ribofuranosyl-1h-1,2,4-triazole-3-carboxamide in combination wtth cholic

acid. /N.Yu. Samandarov, I.Alimov, F.Makhamadiev, Sh.Olimova//“Путь науки” №10 (104) 2022 стр 16-19.

223. Кадыров, А.Х. Синтез сложных эфиров 3α,12α–дигидроксихолановой кислоты и их продуктов ацилирования. / А. Х. Кадыров, З. Д. Назарова, М. П. Султонмамадова.// Журнал научных публикации аспирантов и докторантов JSSN, 1991-3087, №7 2012. с. 107-110.

224. Муродова, М.М. Модификационный синтез некоторых производных холановых кислот. /М.М. Муродова, А.Х Кадыров, З.Д. Назарова, Хайдаров К.Х.// Докл. АН РТ, 2006, т.49, № 10-12 . с.933-938

225. Самандаров, Н.Ю. Поведение сложных эфиров 3α-7β-дигидрокси холановой кислотыв реакциях ацилирования. / Самандаров Н.Ю., Кадырв А.Х., Махкамова Б.Х., Сухробов П.Ш.// Достижения и перспективы развития медицинской науки. Материалы IX годичной научно практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. стр. 272. Душанбе 2013г.

226. Кадыров, А.Х. Синтез ацилпроизводных сложных эфиров 3α, 7β – дигидроксихолановой кислоты. /А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов, Н.Ю. Самандаров. //Журнал научных публикации аспирантов и докторантов 2012. с. 107-110.

227. Самандаров, Н.Ю., Синтез исследование изопропиловых эфиров холановых кислот. /Н.Ю. Самандаров, С.М. Абдуллозода, А.Ҳ. Кодиров, Х.С. Рахимова// “Наука и мир” №3 2020г. г. Волдоград. РФ.

228. Патент РТ № TJ 583. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2013г. А.Х. Кадыров, Г.К.Мироджов, Б. Х. Махкамова Н.Ю. Самандаров, М, П. Султонмамадова, М.К. Абдурахимова, М.П. Султонмамадова

Пропан-1,2- -диолвый эфир 3α,7β –дигидроксихолановой кислоты в качестве холелитеческой и гипохолестринимическое средства.

229. Кадыров, А.Х. Синтез, свойства пропан -1,2-диоловых эфиров холановых кислот / А.Х. Кадыров, Н.Ю. Самандаров, Ш.А. Кодиров //Материалы республиканской конференции: «Состояние химической науки её преподавание в образовательных учреждениях республики Таджикистан» Душанбе-2015. Стр.99-104.

230. Кодиров, А.Х., Синтез пропан-1,2 диоловых эфиров холановых кислот / А.Х. Кодиров, И.В. Заварзин, Н.Ю. Самандаров, Ш.А. Кодиров, //Вестник ТНУ JSSN 2413-452// ¼ (216) 2016 с. 231-234.

231. Самандаров, Н.Ю. Синтез и некоторые холитиические свойства нового аналогов урсодезоксихолевая кислоты «Пропан -1,2-диолового эфира»-а / Н.Ю. Самандаров // Международный научный журнал «Вестник науки» №4 (49)Т.1

232. Самандаров, Н.Ю. Синтез и преврвшений 3α,7β- дигидрокси-5β-холановой кислоты./ Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, И.В. Заварзин // Вестник ТНУ, 2413-452 №1/1 (102),2019г. Душанбе. С. 232-238.

233. Самандаров, Н.Ю. Некоторые реакции глицидного эфира 3α, 7α, 12α- тригидроксихолановой кислоты. / Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, №1/3 (85), 2012, -с. 208-210.

234. Самандаров, Н.Ю. Синтез на основе глицидного эфира 3α,7β-дигидроксихолановой кислоты. / Н. Ю. Самандаров., А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов. //Республиканская конференция «Координационная химия и ее значенме в развитии народного хозяйство» с международным участием, посвященная памяти д,х,н., прфессора Юсуфова Зухуриддина Нуриддиновича. -2011г. Душанбе.С.158-161.

235. Самандаров Н. Ю. Синтез на основе глицидного эфира 3α,7β –дигидроксихолановой кислоты. / Н. Ю. Самандаров, А. Х. Кадыров, С.И. Раджабов //Международная конференция «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты их

применения», посвященная международному году химии и памяти д.х.н., профессора член-корреспондента АН РТ Кимсанова Б.Х. Душанбе – 2011г. ТНУ (28-29 октября 2011г.) С. 68-70.

236. Кадыров, А.Х. Синтез моноглицидных эфиров желчных кислот./ А.Х. Кадыров, И.Г. Решетов, И.М. Насыров //Изв. АН Радж. ССР. отд. физ-мат, хим. и геологи. Наук, 1989 №32 С. 71-72.

237. Муродова, М.М. Синтез и свойство некоторых производных холановых кислот. / М.М. Муродова, // Дисс. канд. хим. наук. Душанбе, 2007. –с.51-53.

238. Parry, G.J. Safety, tolerability and cerebrospinal fluid penetration of ursodeoxycholic acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis // G.J. Parry, C.M. Rodriguez M.M. Aranha et.al. //Cein // Neuropharmacol 2010, Vol. 33, # 1. P.-17-21.

239. Самандаров, Н.Ю. Синтез ва омӯзиши сохтори рибоверин бо кислотаи холан. / Н.Ю. Самандаров // Илм ва фановарӣ 2022 №3 стр 176-182.

240. Samandarov, N.Yu. Synthesis and study of the structure of 1-beta-d-ribofuranosyl-1h-1,2,4-triazole-3-carboxamide in combination wtth cholic acid. /N.Yu. Samandarov, I.Alimov, F.Makhamadiev, Sh.Olimova//“Путь науки” №10 (104) 2022 стр 16-19.

241. Rainar P.P. Et.al, Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium – implications for serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation / P.P. Rainar U. Primessing, S.Harenkamp// Heart – 2013-Vol. 99, N.22-P. 1685-1692.

242. Taylor D.R. et.al. Urine bile acids relate to glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index below 30kg/m^2 / D.R. Taylor J. Zadeh, G.F.Cross //Plos One -2014-Vol. 9, N4. P. 93-540.

243. Fischer B., Et,al, Cholestatic liver discase in adults may be due to an inherited detect in bile acid biosynthesis / B.Fischer, K.Bodin, H.Stjerman,// J.Intern. Med. -2007-Vol. 262 P.254-262.

244. Samandarov, N.Yu. ınfluence of ursofalc and ursoslit on changes in the content of bile acids in patients with metobolic syndrome /Z.J. Nazarova, I.V. Shcheglova, B.Sh. Gafurova, N.Yu. Samandarov, I.Z. Alimov. SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация 2022 №12 стр 10-12.

245. Самандаров Н.Ю. Синтез и свойства некоторых производных холановых кислот. / Самандаров Н.Ю., Муродова М.М. Кадиров А.Х. Кадиров Ш.А. Вестник Таджикского национального Университета. – Душанбе: Сино, 2021. – №1/2. – С. 168-171.

246. Vanderburg, V.R. leaky vesicle fusion and enhanced cell transfection using a cationic facial amphiphile /V.R.Vanderburg, B.D.Smith, M.N.Perez – Payan, A.P.Davis.//Non – J. Am. Chem. Soc. 2000. -V. 122. P. 3252-3253.

247. Соколик, В.Н. Синтез поликатионных амфифилов на основе холевой кислоты /В.Н. Соколик, М.А. Маслов, Н.Г. Морозова, Г.А. Серебренни-кова // Вестник МИТХТ. -2010. -Т.5. -№6. -С.58-62.

248. Средство «Гепатоман» с антивирусным HCV действием Малый патент TJ №1200723 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 2012 Г.К Мироджов., М.К. Курбанов., Т.М.Зубайдова., Ш.Шамсуддинов., Н.Самандаров

249. Самандаров Н.Ю. «Средство обладающее антивирусным HCV и гепатопротекторным действием», Малый патент TJ №1200753 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 04.12. 2012 Г.К Мироджов., М.К. Курбанов., Т.М.Зубайдова., Ш. Шамсуддинов., Н.Самандаров.

250. Samandarov, N. Investigation obtain reaction of n-(5-alkil-1.3.4-tiadiazolsubsninuted) 3-clorbenzo /b/tiophen-2-carboximides and their oxidation. / N.Samandarov, A. KH. Kadyrov, KH.S. Rakhimova, B.K.

Makhamova // Colloquium-Journal .ISSN 2520-6990 № 8.(32), 2019, -P.58-62. Warsawa. Poland.

251. Раджабов, С.И. Органический синтез на основе аминокислотных и пептидных производных эпихлоргидрина/С.И. Раджабов, Т.Ю. Юсупов, С.Х. Одинаев.-Душанбе: «Сино», 2014.-124 с.

252. Раджабов, С.И. Синтез производных холановых кислот на основе эфирами аминокислот и дипептидами / С.И. Раджабов, А.Х. Кадыров, Н.Ю. Самандаров, С.Х. Одинаев.-Душанбе: «Сино», 2017.-117 с.

253. Раджабов С.И. Синтез и исследование производных глицерина с эфирами аминокислот и дипептидами/С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Н.Ю. Самандаров, Р.А. Мустафокулова, М.Б. Каримов.-Душанбе: ООО «Эр-граф», 2018.-104 с.

254. Раджабов, С.И. Синтез новых производных дипептида N-фталил-глицил-L-лейцина с эпихлоргидрином /С.И. Раджабов, Т.Ю. Юсупов, М.Б. Каримов, Б.Х. Кимсанов //Вестник Таджикского национального университета. – Душанбе: Сино, 2005. – №3(26). – С. 87-91.

255. Раджабов, С.И. Изучение реакции взаимодействия 1,3-дихлорпропан-2-ола с N-защищенных аминокислотами/С.И. Раджабов, М.Б. Каримов, Т.Ю. Юсупов// ДАН РТ.– Душанбе, 2005. – №2. Т. XLVIII. –С. 26-30.

256. Раджабов, С.И. Синтез новых производных N-защищенных амиинокислот с эпихлоргидрином /С.И. Раджабов, М.Б. Каримов, Т.Ю. Юсупов//Вестник Таджикского национального университета. – Душанбе: Сино, 2005. – №3(26). – С. 91-95.

257. Раджабов, С.И. Синтез и модификации 1,3-дихлорпропан-2-ола с N-защищенными дипептидами /С.И. Раджабов, Т.Ю. Юсупов, М.Б. Каримов //Вестник Таджикского национального университета. – Душанбе: Сино, 2006. – №2(28). – С. 116-120.

258. Раджабов, С.И. Изучение реакции взаимодействия α-монохлоргидрин глицерина с N-защищенными аминокислотами

/С.И. Раджабов, М.Б. Каримов, Т.Ю. Юсупов //Вестник Таджикского национального университета. – Душанбе: Сино, 2006. – №2(28). – С. 127-131.

259. Раджабов, С.И. Синтез и исследование продуктов взаимодействия эпихлоргидрина с N- защищенными дипептидами /С.И. Раджабов, М.Б. Каримов, Т.Ю. Юсупов, Б.Х. Кимсанов //Вестник Таджикского национального университета. – Душанбе: Сино, 2006. – №5(31). – С. 126-131.

260. Одинаев, С.Х. Конденсация эпихлоргидрина с Boc-производными аминокислотами /С.Х. Одинаев, **С**.И. Раджабов, Т.Ю. Юсупов //Вестник Таджикского национального университета. –Душанбе: Сино, 2013. – №1/1 (110). – С. 117-119.

261. Раджабов, С.И. Изучение реакции взаимодействия некоторых эфиров-О-бензил-L-тирозина и третбутилокси-О-бензил-L-тирозина с эпихлоргидрином /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев**,** А.А. Гулов// Вестник педагогического университета. Издание Таджикского государственного педагогического университета имени Садриддин Айни. –Душанбе, 2015. – №2 (63-1). – С. 34-37.

262. Самандаров, Н.Ю. Синтез новых триэфиров глицерина и изучение их биологических свойств / С.И.Раджабов, Ч.М.Обидов, С.М.Абдуллоев, Н.Ю.Самандаров// Душанбе: «Сино». Типография ТГМУ им Абуали ибн Сино . 2019. 105с.

263. Самандаров, Н.Ю. Синтез и изучение физико- химической 3а, 7р-дигидрокси – 5р-холановой кислоты. / Н.Ю.Самандаров // Наука и Мир ISSN 2308-4804 Международный научный журнал «Наука и Мир» (№ 8 (96), стр. 26-30.

264. Самандаров, Н.Ю. Синтез на основе 3α,7α-дигидрокси-5β-холановой кислоты Н.Ю. Самандаров, Х.С Рахимова, А.Х. Кодиров,

И.В. Заварзин, Б.Х.Махкамова // Colloquium –journal 5 (29), 2019, p.83-85 (ПОЛША – Варшава).

265. Самандаров, Н.Ю. Влияние 3α,7α-дигидрокси-5β-холановой кислоты +урсослит на изменения содержания желчных кислот у больных с метоболическим синндромом/ Ш.Э. Олимова, Н.Ю. Самандаров, И.З. Алимова // SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация 2021 №12 стр 67-69.

266. Самандаров, Н.Ю. Синтез и изучение строения некоторых производных3α,7β–дигидроксихолановой кислоты./ Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов, М.К. Абдурахимова, //Вестник ТНУ, 2014г №1/1 (126), С145-148.

267. Самандаров Н.Ю. Синтез и свойства некоторых холановых кислот / Н.Ю. Самандаров // Науки и инновация 2021 №2 стр 133-138.

268. Самандаров Н.Ю. Синтез и некоторые холитиические свойства нового аналогов урсодезоксихолевая кислоты «Пропан -1,2-диолового эфира»-а / Н.Ю. Самандаров // Международный научный журнал «Вестник науки» №4 (49)Т.1

269. Самандаров Н.Ю. Влияние антилипидной фитонастойки гиполипид на некоторые биохимические показатели почек в хроническом эксперименте. / Н.Ю. Самандаров, Т.М. Зубайдова., Ш.Н. Шамсуддинов //Вестник АМН № 1г. Душанбе 2014.

270. Зубайдова Т.М. Гиполипидем действ. нового растительного сбора /Т.М. Зубайдова., Ш.Н. Шамсуддинов, Н.Самандаров, Д.У.Шерматова, К.М.Курбанов, Х.Ш.Джураев, Ш.Шамсудинов, Т.М.Зубайдова.// Материалы второй Респуб. конф. «Здоровое питание –Здоровое нация» с междун. участием, Научно – практич. Журнал Здравоохранения Таджикистана №3 Душанбе, 2009.

271. Кадыров А.Х. Исследование гепатопротективных и холелитолитических свойств «Урсослит»-/А.Х. Кадыров, Н.Ю. Самандаров, Ш.А. Кодиров, Б.Х. Махкамова. //. «Медицинская

наука и образование» материалы 62- ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибн Сино, посвященной 20-летию Конституции Республики Таджикистан. Душанбе, 2014г Стр. 218-219.

272. Самандаров Н.Ю. Разработка состава и фармако-биохимическые исследования холеритических свойства настойки из растителных экстрактов / Самандаров Н.Ю. //Науки и инновация 2021 №4 стр 64-69.

273. Самандаров Н.Ю. Значение жирных кислот при жировой болезни печени / Самандаров Н.Ю. // SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация 2021 №12 стр 67-69.

274. Патент РТ № TJ 525. Способ к диагностике жировой болезни печени. /А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М.Н. Худжамуродов, Н.Ю. Самандаров, А.А Кодиров, М.К. Абдурахимова, М.П. Султонмамадова.// Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 4.09.2012.

275. Кадыров, А.Х. Газохроматографичекое оценки сывороточное высших жирных кислот у больных жировой болезни печени / А.Х. Кадыров, С.С. Саидов, М.К. Абдурахимова, Н.Ю. Самандаров // Международный научно-исследовательский журнал ISSN 2303-9868 №4(11) Часть1 Екатеринбург 2013 С. 50-53.

276. Самандаров Н.Ю. Изменение содержания желчных кислот при лечение жировой болезни печени. /Самандаров Н.Ю. Кодиров А.Х., Холов Е.К. // «Авчи зухал» ,№ 4, 2018. –С.73-78.

277. Кадыров, А.Х. Газохроматографическое определение высших жирных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и тольных с метаболическим синдромом / А.Х. Кадыров, А.К. Сайфуддинов, А.А. Кодиров, Е.К. Холов.// Состояние и перспективы развития биохимии в Таджикистане-Душанбе, 2009.-С.70-73.

278. Патент РТ № TJ 525. Способ к диагностике жировой болезни печени.А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М.Н. Худжамуродов, Н.Ю.

Самандаров, А.А Кодиров, М.К. Абдурахимова, М.П. Султонмамадова. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 4.09.2012.

279. Кадыров, А.Х. Газохроматографичекое оценки сывороточное высших жирных кислот у больных жировой болезни печени / А.Х. Кадыров, С.С. Саидов, М.К. Абдурахимова, Н.Ю. Самандаров // Международный научно-исследовательский журнал ISSN 2303-9868 №4(11) Часть1 Екатеринбург 2013 С. 50-53.

280. Патент РТ № TJ 524 Способ к диагностике жировой болезни печени /А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М.Н. Худжамуродов, Н.Ю. Самандаров, А.А. Кодиров, М.К. Абдурахимова, М.П. Султонмамадова.// Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 4.09.2011 г.

281. Самандаров, Н.Ю. Полученией и изучение холелитичесих гипохолестренимическых и желчогонных свойств пропан 1,2-диолового эфира 3α,7β–дигидроксихолановой кислоты./ Н.Ю. Самандаров// Наука и иноватсия ТНУ. №1. 2020. стр. 79-85.

282. Кодиров, А.Х. Определение содержания высших жирных кислот в желчи у хомяков под влиянием «Урсослит» и Урсофальк» при экпериментальном холелитиазе. / А.Х. Кодиров, Н.Ю. Самандаров, Ш.А Кодиров, Г.З.Пиров //«Достижения Таджикской гастроэнтерологии». Мат. Научно-практической конференция ГУ Института гастроэнтерологии посв. 25-летию Независимости РТ., Душанбе 2016. -с. 212-214.

283. Самандаров, Н.Ю. Фармакологические исследования 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола. / Б.Х.Махкамова, Х.А.Ганиев, Н.Ю. Самандаров, Н.Б.Бораджабова // Мат.год. 66-ой научно-практической конференции ТГМУ им. А.И. Сино «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» 23 ноября 2018г. .Душанбе. стр. 378-379.

284. Самандаров, Н.Ю. Исследование фармакалогической активности хлоргидрометилового эфира -0- бензил тирозин 3ά, 7β-дигидроксихолевая кислота”. / Н.Ю.Самандаров, И.В.Щеглова, Б.Ш.Гафурова, И.З.Алимов // “Вестник Науки” № 6(51). стр. 253-259.

285. Раджабов, С.И. Фармакологические исследования 1-хлор-3-метилтриптофало-пропан-2-ола /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Р.А. Мустафокулова, Н.Ю. Самандаров// Материалы международной научно-практической конференсции «Химия алифатических и циклических производных глицерина и аспекты их применения», посвященной 75-летию памяти д.х.н., профессора, член-корр. АН РТ Кимсанова Б.Х. – Душанбе, 2016. – С. 52-56.

286. Самандаров, Н.Ю. Фаъолнокии зиддимикробии баъзе ҳосилаҳои глитсеринӣ дорои бақияи аминокислотаҳо бо фуллерен C_{60} / Н.Ю. Самандаров, С.И. Раҷабов, Р.А. Мустафоқулова, С.Х. Одинаев// Маводи конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ-назариявии ҳайати устодону кормандони ДМТ бахшида ба Даҳсолаи байналмилалии амал «Об барои рушди устувор, солҳои 2018-2028», «Соли рушди сайёҳи ва ҳунарҳои мардумӣ», «140-солагии Қаҳрамони Тоҷикистон Садриддин Айнӣ» ва «70-солагии ДМТ». – Душанбе, 2018. – С.665-666.

287. Самандаров, Н.Ю. Фармакологические исследования 1-хлор-3-метилглицилопропан-2-ола /Н.Ю. Самандаров, С.Х. Одинаев, С.И. Раджабов, М.Б. Каримов// Материалы республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной «700-летию Мир Сайида Али Хамадони», «Году Семьи» и международному десятилетию действия «Вода для жизни» 2005-2015 годы. –Душанбе, 2015. – С. 522-523.

288. Самандаров, Н.Ю. Фармакологические исследования 1-хлор-3-метилтриптофало-пропан-2-ола /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Р.А. Мустафокулова, Н.Ю. Самандаров// Материалы международной

научно-практической конференсции «Химия алифатических и циклических производных глицерина и аспекты их применения», посвященной 75-летию памяти д.х.н., профессора, член-корр. АН РТ Кимсанова Б.Х. – Душанбе, 2016. – С. 52-56.

289. Самандаров, Н.Ю. Фармакологическая исследование производных аминокислотпропан-2-олов с остатками фуллерена C_{60} при хроническом введении на белых крысах/ С.И. Раджабов, Н.Ю. Самандаров Р.А. Мустафокулова, С.Э.Асоев, С.Х. Одинаев, М.Б.Каримов // Материалы республиканский научно-теоретической конференции профессорско-преподовательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной «20-ой годовщине дня национального единства» и «Году молодёжи».– Душанбе, 2017. – С. 540.

290. Самандаров Н.Ю. Средство «Фитозид», обладающее бактериостатическим дествием. Патент РТ № TJ 870. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2014г А.Х.Кадыров, Б. Х.Махкамова , Н.Ю. Самандаров, С.М. Ахмадзода З.В. Табаров З.Н.Расулова

291. Самандаров Н.Ю., Синтез тозилэфири баъзе аз ҳосилаҳои кислотаи холан ва омӯзиши фаъолнокии зидди микробии кислотаҳои 12-тозилокси 3α, 7α-дигидрокси-5В кислотаи холан / Н.Ю. Самандаров, Ё.Қ. Холов, А.Х.Кадыров // Авчи зухала №2-2020. саҳ.. 69-74.

292. Средство ГЕПАСАФ обладающее гиполипидимеческый и гепатопротекторного дествием. Малый патент TJ №514 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 04.12. 2018 Н.Ю. Самандаров, Б. Х. Махкамова, Г.Х.Давлатова Н.Б.Борачабова

293. Самандаров, Н.Ю Эффективность средства Гепасаф при подостром токсическом (CCl_4) гепатите. Н.Ю. Самандаров Сборник

мат. научно-практ. Конф.ГУ «Институт гастроэн. РТ» посв28-летию Независимости РТ.

294. Самандаров, Н.Ю. Гипогликемическое действие настойки «гепосаф» в эксперименте. /Р. Дж.Нурова, Н.Б.Бораджабов, С.И. Рузиева// Colloquium –journal (Варшава), 9 (33), 2020.

295. Самандаров, Н.Ю. Влияние настойки «Гепосаф» на процесссвертывающей системы у белых крыс при подостром (CCI_4) гепатите. Н.Ю. Самандаров, С.М.Абдуллоев, Х.А.Ганиев, Г.Х. Давлатова, Р. Дж.Нурова, Н.Б.Бораджабов, С.И.Рузиева,Colloquium – journal (Варшава), 9 (33), 2020.

296. Самандаров, Н.Ю. Кодиров А.Х., Давлатова Г.Х. Гепатопротективного свойства нового растителного сбора “Гепосаф” при эксперментальном токсическом гепатите, вызиваном CCL_4. / Н.Ю. Самандаров, А.Х.Кодиров, Г.Х. Давлатова //Проблемаиы гастроэнтерологии №1 2021. –С.52-56.

297. Самандаров Н.Ю. Лекарственные растения источник получения целебных средств. /А.Х.Кодиров, Н.Ю. Самандаров, З.К.Мухидинов, З.Н.Расулова, Ш.А.Кодиров//. Республиканская научно-практическая конференция (с участием международных специалистов). Роль химии в развитии экономики Узбекистана. Самарканд,2019.-с.39-42.

298. Кадыров А.Х. Исследование гепатопротективныхи холелитолитических свойств «Урсослит»- /А.Х. Кадыров, Н.Ю. Самандаров, Ш.А. Кодиров, Б.Х. Махкамова. //. «Медицинская наука и образование» материалы 62- ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибн Сино, посвященной 20-летию Конституции Республики Таджикистан. Душанбе, 2014г Стр. 218-219.

299. Самандаров Н.Ю. Синтез новых триэфиров глицерина и изучение их биологических свойств / С.И. Раджабов, Ч.М. Обидов, С.М.

Абдуллоев, Н.Ю.Самандаров // Душанбе: «Сино». Типография ТГМУ им Абуали ибн Сино . 2019. 105с.

300. Самандаров, Н.Ю. Бальзам «Фиталит» обладающий гипохолестеринемическим, литоли-тическим и гепатопротективным действием./ А.Х. Кадыров, Б.Х.Махкамова, Н.Ю.Самандаров, Ш.А.Кодиров, З.Н.Расулова, М.П.Султонмамадова, Г.З. Пиров // Патент РТ № TJ 964 от 17 декабря 2018 г.

Муҳимтарин интишороти унвонҷӯ аз рӯйи диссертатсия:
Мақолаҳои илмие, ки дар маҷаллаҳои тақризшавандаи тавсиянамудаи Комиссияи Олии Аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон чоп шудаанд:

[1-М]. Самандаров, Н.Ю. Получение некоторых сложных эфиров 3α,7β-дигирокси холановой кислоты. / **Н.Ю. Самандаров,** А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, 2013, 1/1 (102)-С. 142-144.

[2-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез ацилпроизводных сложных эфиров 3α,7β-дигидроксихолановой кислоты./ А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов, **Н.Ю. Самандаров** // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. Курск, 2012, №11,-с 118-120.

[3-М]. Самандаров, Н.Ю. Влияние антилипидной фитонастойки гиполипид на некоторые биохимические показатели почек в хроническом эксперименте. /**Самандаров Н.Ю.** // Т.М. Зубайдова., Ш.Н. Шамсуддинов // Вестник АМН № 1г. Душанбе 2014. С. 102-104.

[4-М]. Самандаров, Н.Ю. Гиполипидем действ. нового растительного сбора / Т.М. Зубайдова., Ш.Н. Шамсуддинов **Н.Ю. Самандаров** Д.У.Шерматова, К.М.Курбанов, Х.Ш.Джураев, Ш.Шамсудинов // Журнал Здравоохранения Таджикистана №3// Душанбе, 2009. С. 122-124.

[5-М]. Самандаров, Н.Ю. Некоторые реакции глцидного эфира 3α,7α , 12α - тригидрокси -5β- холановой кислоты./ А.Х. Кадыров, **Н.Ю. Самандаров,** С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, 2012, 1/3 (85), -С.208-210.

[6-М]. Самандаров, Н.Ю. Влияние растительного сбора на некоторые биохимические показатели печени в хроническом эксперименте./ **Н.Ю.Самандаров,** И.З.Алимов // SCIENCE AND WORLD International scientific journal, № 10 (86), 2016 The journal is founded in 2013 (September) ISSN 2308-4804 стр. 96-98.

[7-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез тозилоксиэфиров некоторых производных холановых кислот./ А.Х. Кадыров, Б.Х. Махкамова, **Н.Ю. Самандаров** // Вестник ТНУ .2013 № 1/3 (140) стр 145-147. С. 166-169.

[8-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот./ А.Х. Кодиров, И.В. Заварзин, **Н.Ю.Самандаров,** Ш.А. Кодиров // Вестник ТНУ. Научный журнал (216), 2016,-С.231-234.

[9-М]. Самандаров, Н.Ю. Разработка состава и фармакологические исследования холере-тических свойств бальзама из растительных экстрактов./ А.Х.Кодиров, **Н.Ю. Самандаров,** З.Н.Расулова,Г.З. Пиров, С.Р.Усманова // Актуальная биотехнология г.Ялта, № 3 (26) 2019. С. 264-266.

[10-М]. Самандаров, Н.Ю. Изменение содержания желчных кислот при лечение жировой болезни печени. / Ё.К. Холов, А.Х. Кодиров, **Н.Ю. Самандаров,** Б.Х. Махкамова // «Авчи зуҳал» ,№ 4, 2018. –С.73-78.

[11-А]. Самандаров, Н.Ю. Синтез на основе 3α,7α-дигидрокси-5β-холановой кислоты / **Н.Ю.Самандаров,** Х.С. Рахимова, А.Х. Кодиров, И.В Заварзин, Б.Х. Махкамова // Colloquium –journal 5 (29), 2019, С.83-85 (ПОЛША – Варшава).

[12-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез гидразидов и их гидрохлоридов на основе метиловых эфиров холановых кислот. / **Н.Ю. Самандаров,** А.Х. Кодиров, З.Д.Назарова, М.М. Муродова, М.П. Султонмамадова. // Наука и инновация ISSN 2312-3648 2018/ № 2. –С.234-237.

[13-М]. Samandarov, N. Investigation obtain reaction of n-(5-alkil-1.3.4-tiadiazolsubsninuted) 3-clorbenzo /b/tiophen-2-carboximides and their oxidation. /**N. Samandarov,** A. KH. Kadyrov, KH.S. Rakhimova, B.KH. Makhamova // Colloquium-Journal .ISSN 2520-6990 № 8.(32), 2019, -С.58-62. Warsawa. Poland.

[14-М]. Самандаров, Н.Ю. Антимикробная активность новых производных глицерина с остатками эфиров аминокислот и дипептидами / С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Р.А. Мустафокулова, **Н.Ю. Самандаров** // Вестник Таджикского национального Университета. –Душанбе: 2017. – №1/2. – С. 148-151. С. 177-179.

[15-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез исследование изопропиловых эфиров холановых кислот./ **Н.Ю. Самандаров,** С.М.Абдуллозода, А.Х Кодиров, Х.С. Рахимова // “Наука и мир” №3 2020г. г. Волдоград. РФ. С. 30-33.

[16-М]. Самандаров, Н.Ю. Гепатопротективного свойства нового растителного сбора “Гепосаф” при эксперментальном токсическом гепатите, вызиваном CCL_4./ **Н.Ю. Самандаров**., А.Х. Кодиров, Г.Х. Давлатова // Проблемаиы гастроэнтерологии №1 2021. –С.52-56.

[17-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез и свойства некоторых производных холановых кислот. / **Н.Ю. Самандаров**, М. М. Муродова, А.Х. Кадиров, Ш.А.Кадиров // Вестник Таджикского национального Университета. –Душанбе: Сино, 2021. – №1/2. – С. 168-171.

[18-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез и некоторые холитиические свойства нового аналогов урсодезоксихолевая кислоты «Пропан -1,2-диолового эфира»-а / **Н.Ю. Самандаров.** // Международный научный журнал «Вестник науки» №4 (49)Т.1. С. 156-158.

[19-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез и изучение физико- химической 3а, 7р-дигидрокси – 5р-холановой кислоты. / **Н.Ю. Самандаров** // Наука и Мир ISSN 2308-4804 Международный научный журнал «Наука и Мир» (№ 8 (96), С. 26-30.

[20-М]. Самандаров, Н.Ю. Получений и изучений нового растителного сбор «Гепосаф» при эксперментальном токсическом гепатите, вызиваном CCI_4. / **Н.Ю. Самандаров** // Науки и инновация 2021 №3 С. 126-130.

[21-М]. Самандаров, Н.Ю. Разработка состава и фармако-биохимическые исследования холеритических свойства настойки из растителных экстрактов / **Н.Ю. Самандаров** //Науки и инновация 2021 №4 С. 64-69.

[22-М]. Самандаров, Н.Ю. Значение жирных кислот при жировой болезни печени / **Н.Ю. Самандаров** // SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация 2021 №12 С 67-69.

[23-М]. Самандаров, Н.Ю. Влияние 3α,7α-дигидрокси-5β-холановой кислоты +урсослит на изменения содержания желчных кислот у больных с метоболическим синндромом/ Ш.Э. Олимова, **Н.Ю. Самандаров,** И.З. Алимова // SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация 2021 №12 С. 77-79.

[24-M]. Samandarov, N.Yu. Influence of ursofalc and ursoslit on changes in the content of bile acids in patients with metobolic syndrome /Z.J. Nazarova, I.V. Shcheglova, B.Sh. Gafurova, **N.Yu. Samandarov,** I.Z. Alimov// SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация 2022 №12 С. 10-12.

[25-M]. Samandarov, N.Yu. Synthesis and study of the structure of 1-beta-d-ribofuranosyl-1h-1,2,4-triazole-3-carboxamide in combination wtth cholic acid. /**N.Yu. Samandarov,** I.Alimov, F.Makhamadiev, Sh.Olimova//"Путь науки" №10 (104) 2022 С. 16-19.

[26-M]. Samandarov, N.Yu. Synthesis and biochemical study of cholelytic, hepatoprotective preparations "ursoslita". / **N.Yu. Samandarov** // "Вестник науки" №10 (55) 2022 г. С. 106-116.

[27-M]. Самандаров, Н.Ю. Хосил кардани пропан-1,2 –эфирхои диоловии кисло-таи линолеви ва урсодезок-сихолеви ва омӯзиши хосиятҳои литоликии онҳо. / **Н.Ю Самандаров** // Авчи-зухал №2 (2022сол) С. 153-156.

[28-M]. Самандаров, Н.Ю. Исследование фармакалогической активности хлоргидрометилового эфира-0-бензил тирозин 3ά, 7β- дигидроксихолевая кислота". / **Н.Ю.Самандаров,** И.В.Щеглова, Б.Ш.Гафурова, И.З.Алимов // "Вестник Науки" № 6(51). С. 253-259.

[29-M]. Самандаров, Н.Ю. Синтез ва омӯзиши сохтори рибоверин бо кислотаи холан. / **Н.Ю. Самандаров** // Илм ва фановарӣ 2022 №3 стр 176-182.

Мақолаҳо дар маводи конференсияҳо:

[30-M]. Самандаров, Н.Ю. Иследование гепатопротективных свойств урсослита. /А.Х. Кадыров, **Н.Ю Самандаров**, Б.Х. Махкамова, Ш.А. Кадыров // Медицинкая наука и образование. Мат. 62-ой годичной научно практической конференции ТГМУ им Абуали ибни Сино посв. 20-летию Конституции РТ, Душанбе – 2014- С.218-219.

[31-M]. Самандаров, Н.Ю. Исследование гепатопротективных и холелитолитических свойств «Урсослит»-а./ А.Х.Кодиров, **Н.Ю.Самандаров**, Ш.А.Кодиров // «Внедрение достижений современной гастроэнтерологи в

практическое здравоохранение» Респ. Научно-практ. Конференция, Душанбе, 2014. –С.46-47.

[32-М]. Самандаров, Н.Ю. Новые препараты эффективный фактор связи науки с производством./А.Х. Кадыров, **Н.Ю. Самандаров** // Сборник статей первого форума изобретателей Таджикистана. Изд. ГУ. НПИЦ, 2014 С. 36-38.

[33-М]. Самандаров, Н.Ю. Разработка технологии получения 3α,7 α, 12 α-тригидрокси -5β-холановой кислоты из желчи крупного рогатого скота./ А.Х. Кодиров, **Н.Ю. Самандаров**, Ш.А. Кодиров //Сборник научных статей региональной конференции на тему «Состояний науки в республике» Душанбе 2015. С. 109-116.

[34-А]. Самандаров, Н.Ю. Получение пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот./ А.Х. Кодиров, **Н.Ю. Самандаров** // Материалы республиканской конференции: «Перспективы и развитие современной науки о нано химии, нанотехнологии и синтез биологически активных веществ» Душанбе-2015. С. 89-87.

[35-М]. Самандаров, Н.Ю. Фармакологические исследования 1-хлор-3-метилглицилопропан-2-ола /**Н.Ю. Самандаров,** С.Х. Одинаев, С.И. Раджабов, М.Б. Каримов// Материалы республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной «700-летию Мир Сайида Али Хамадони», «Году Семьи» и международному десятилетию действия «Вода для жизни» 2005-2015 годы. – Душанбе, 2015. – С. 522-523.

[36-М]. Самандаров, Н.Ю. Фармакологическая активность производных эпихлоргидрина и α-монохлоргидрина глицерина /С.И. Раджабов, С.Х.Одинаев, **Н.Ю. Самандаров,** А.А.Гулов, М.Б.Каримов // Сборник материалов XII Нумановские чтения состояние и перспективы развития органической химии в республике Таджикистан.-Душанбе, 2015. С.187-188.

[37-М]. Самандаров, Н.Ю. Фармакологические исследования 1-хлор-3-метилтриптофало-пропан-2-ола /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Р.А. Мустафокулова, **Н.Ю. Самандаров**// Материалы международной научно-

практической конференсции «Химия алифатических и циклических производных глицерина и аспекты их применения», посвященной 75-летию памяти д.х.н., профессора, член-корр. АН РТ Кимсанова Б.Х. – Душанбе, 2016. С. 52-56.

[38-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез 1-хлор-3-метилфенилаланилопропан-2-ол /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, **Н.Ю. Самандаров**// Проблемы теории и практики современной медицины. Материалы 64-ой научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан (18 ноября). Душанбе, 2016. С.530-531.

[39-М].Самандаров, Н.Ю. Фармакологическая исследование производных аминокислотпропан-2-олов с остатками фуллерена C_{60} при хроническом введении на белых крысах/ С.И. Раджабов, **Н.Ю. Самандаров** Р.А. Мустафокулова, С.Э.Асоев, С.Х. Одинаев, М.Б.Каримов // Материалы республиканский научно-теоретической конференции профессорско-преподовательского состава и сотрудников ТНУ, посвященной «20-ой годовщине дня национального единства» и «Году молодёжи».– Душанбе, 2017. – С. 540.

[40-М] Самандаров, Н.Ю. Фармакологическая исследование новых производных глицерина с остатками фуллерена C_{60} при хроническом введении на белых крысах/ С.И. Раджабов, **Н.Ю. Самандаров,** Р.А. Мустафокулова, А.А. Гулов, С.Х. Одинаев, М.Б.Каримов // Сборник материалов XIV Нумановские чтения вклад молодых учёных в развитие химической науки посвящённые «Году молодёжи».– Душанбе, 2017. – С. 212-213.

[41-М] Самандаров, Н.Ю. Модификационный синтез на основе 3α ,7α – диацетокси -12 –кето -5β-холановой кислоты./ А.Х.Кодиров, Н.Ю.Самандаров, З.Дж. Назарова, М.М. Муродова,И. И.Курбоналиева // Сборник материалов международной научно-пракитической конф. «Перспективы исползования

материалов устойчивых к коррозии в промышленности Республики Таджикистан», Душанбе ,2018. С.143-145.

[42-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез дигидрокси кетохалоной кислоты и некоторых производных. /А.Х.Кадиров., **Н.Ю.Самандаров**. //Мат.научно-практич.конф.ТНУ “Синтез новых биологических активных производных глицерина на основе аминокислот”. 28-29.июня 2018г. С. 56-59.

[43-М]. Самандаров, Н.Ю. Газохромато-графическое исследование лечебного действия “Урослита” и “Урсофалька” при экспериментальном холелитазе. /**Самандаров Н.Ю.,** Б.Х.Махкамова, А.А.Халилов.// Мат.научно-практич.конф.ТНУ “Синтез новых биологических активных производных глицерина на основе аминокислот”. 28-29.июня 2018г. С. 122-126.

[44-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез, свойства пропан- 1,2- диоловых эфиров холановых. /Б.Х.Махкамова, Н.Ю.Самандаров, Г.Х.Давлатова.// Мат.научно-практич.конф. ТНУ “Синтез новых биологических активных производных глицерина на основе аминокислот”. 28-29. июня 2018г. С. 78-81.

[45-М]. Самандаров, Н.Ю. Использование содержания высших жирных кислот в диагностике жировой болезни печени./ А.Х.Кодиров, Н.Ю.Самандаров, З.Н.Расулова, Г.З.Пиров, Ш.А.Кодиров // Сборник мат. Междунар. Научно-практ. Конф. Душанбе, 2018, С. 132- 137.

[46-М]. Самандаров, Н.Ю. Фармакологические исследования 3-этилтриптофалопропан-2-ола холевая кислота. / Б.Х.Махкамова, Х.А.Ганиев, Н.Ю. Самандаров, Н.Б.Бораджабова // Мат.год. 66-ой научно-практической конференции ТГМУ им. А.И. Сино «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» 23 ноября 2018г. .Душанбе. С. 378-379.

[47-М]. Самандаров, Н.Ю. Фаъолнокии зиддимикробии баъзе ҳосилаҳои глитсеринӣ дорои бақияи аминокислотаҳо бо фуллерен C_{60} / **Н.Ю. Самандаров,** С.И. Рачабов, Р.А. Мустафокулова, С.Х. Одинаев// Маводи конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ-назариявии ҳайати устодону кормандони ДМТ бахшида ба Даҳсолаи байналмилалии амал «Об барои рушди устувор, солҳои 2018-2028»,

«Соли рушди сайёҳи ва ҳунарҳои мардумӣ», «140-солагии Қаҳрамони Тоҷикистон Садриддин Айнӣ» ва «70-солагии ДМТ». – Душанбе, 2018. – С. 665-666.

[48-М]. Самандаров, Н.Ю. Использование содержания высших жирных кислот в диагностике жировой болезни печени / Г.З. Пиров, А.Х. Кодиров, **Н.Ю. Самандаров,** З.Н. Расулова, Ш.А. Кодиров // Сб. матер. Междунар. науч-практ. конф. «Перспект. исползов. устойчивых к коррозии в промышленности РТ». - Душанбе. - 2018. – С. 132-135.

[49-М]. Самандаров, Н.Ю. 3α, 7α-дигидрокси-5β-холановая кислота в реакциях различного характера./ Х.С. Рахимова, Н.Ю.Самандаров, С.И.Раджабов, А.Х. Кодиров // Материалы Респ. науч. практ. конф.посв. Международному десятилетию дествия «Вода для устойчивого развития, 2018-2028 годы», «80-ой годовщине со дня рождения Юсупова Тилло Юсуповича» на тему: Синтез новых биологически активных производных глицерина на основе аминокислот, пептидов и фуллерена C_{60}» (28-29 июня 2019г) ТНУ, Душанбе-2019, С.124-126.

[50-М]. Самандаров, Н.Ю. “Сравнительное газохроматографическое исследование лечебного действия «урсослит»- и «урсофальк»- при экспериментальном холелитазе”./ Кадиров А.Х., **Самандаров, Н.Ю.,** Раджабов С..И., Махкамова Б.Х., Сафаров Б.И.// Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвящённой 80 летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и “Годам развития села, туризма и народных ремёсел(2019-2021)”, Душанбе, 2019, С. 156.

[51-М]. Самандаров, Н.Ю. “Разработка состава и фармакологические исследования холеретических свойств бальзама из растительных экстрактов”. / **Н.Ю. Самандаров,** А.Х.Кадыров, С..И. Раджабов, Б.Х. Махкамова, Б.И. Сафаров // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвящённой 80 летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и “Годам развития села, туризма и народных ремёсел(2019-2021)”, Душанбе, 2019, С. 158.

[52-М]. Самандаров, Н.Ю. Исследование реакции циклизации некоторых производных3-хлорбензо/в/ тиофен-2-карбоксамида / А.Х. Кодиров, Н.Ю. Самандаров, Х.С. Рахимова, Б.Х. Махкамова, З.Д. Назарова// «Современное состояние химической науки и использование ее достижений в народном хозяйстве республики таджикистан» 24 октября 2019 г. С. 69.

[53-М]. Самандаров, Н.Ю. Лекарственные растения источник получения целебных средств./ А.Х.Кодиров, **Н.Ю. Самандаров,** З.Н.Расулова, Ш.А.Кодиров //Республиканская научно-практическая конференция (с участием международных специалистов). Роль химии в развитии экономики Узбекистана. Самарканд, 2019.-С.39-42.

[54-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез 1-хлор-3-метилфени-лаланилаланило-пропанол дезоксихолевая кислота / С.М.Абдуллоев, **Н.Ю.Самандаров,** А.Ю. Самандаров// Материалы XV международной научно-практи-ческой конфе-ренции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления и инновациионного развития науки». – Душанбе, 2020 24.04.2020г. С.19-20.

[55-М]. Самандаров, Н.Ю. Гипогликемическиое дейст-вие настойки «Гепосаф» настойки в экпериментe./ **Н.Ю. Самандаров,** Б.Х. Махкамова, С. И. Рузиева, Н. Мирзоева// Материалы XV международной научно-практи-ческой конфе-ренции моло-дых ученых и студентов ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино «Современные проблемы и перспективные направления и инновациионного развития науки». – Душанбе, 2020. С. 388-389.

[56-М]. Самандаров Н.Ю. Современное состояние и перспективы изыскания гепатопротекторов из растительных источников. / А. Ю. Самандаров, И.З.Алимов, Н.Ю. Самандаров , Мат.69-й год.конфр. ГОУ ТГМУ им.А.ибни.Сино 2021. С. 388-389.

[57-М]. Самандаров Н.Ю. Некоторые реакции глицидного эфирахолановой кислоты/ Ф.М. Махмадалиев, А.Ю. Самандаров, И.З. Алимов.

// Конференсияи XVII илмию амалии олимони ҷавон ва донишҷӯён”-и “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино” дар мавзуи «Масъалаҳои актуалии тадқиқоти илмии муосир» Душанбе, 2022. С. 158-156.

Патентҳо

[58-М]. Самандаров, Н.Ю. Способ диагностики жировой болезни печени./ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М. Худжамуродов, А.А., Кодиров, **Н.Ю. Самандаров,** М.П. Султонмамадова, М.К.Абдурахимова // Патент РТ, ТJ №525. 2012.

[59-М]. Самандаров, Н.Ю. Способ диагностики жировой болезни печени./ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М. Худжамуродов, А.А., Кодиров, **Н.Ю. Самандаров,** М Султонмамадова, М.Абдурахимова // Патент РТ, ТJ №524. 2012.

[60-М]. Самандаров, Н.Ю. 3-хлорбензо/в/тиофен-2-карбокси гидразид-3α, 7α-дигидрокси–12-кетохолановой кислоты, обладающий антибактери-альной активностью./ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, З.Д. Назарова, Б.Х. Махкамова, М.П. Султонмамадова, **Н.Ю. Самандаров**, М.К. Абдурахимова //Патент Республики Таджикистан № ТJ 583 Приоритет изобретения от 30.09.2013 г.

[61-М]. Самандаров, Н.Ю. Пропан-1,2-диоловый эфир-3α, 7β-дигидрокси-холановой кислоты в качестве холелитолитическое средства./ А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, З.Д. Назарова, М.П. Султонмамадова, **Н.Ю. Самандаров,** М.К. Абдурахимова, Ш.А. Кодиров // Патент Республики Таджикистан № ТJ 579 Приоритет изобретения от 18.09.2013 г.

[62-М]. Самандаров, Н.Ю. 12α-тозилоксиэфир-3α,7α-диацетокси-5β-метилхола-новой кислоты в качестве пртивомикробного средства. / А.Х. Кадыров, **Н.Ю. Самандаров,** З.Д. Назарова, Ш.А. Кодиров, М.П. Султонмамадова // Патент РТ. № ТJ 64 Приоритет от 2014 г.

[63-М]. Самандаров, Н.Ю. Бальзам «Фиталит» обладающий гипохолесте-ринемическим, литоли-тическим и гепатопротективным действием./ А.Х.

Кадыров, Б.Х. Махкамова, **Н.Ю. Самандаров,** Ш.А. Кодиров, З.Н. Расулова, М.П. Султонмамадова, Г.З. Пиров // Патент РТ № TJ 964 от 17 декабря 2018 г.

[64-М]. Самандаров, Н.Ю. Средство «Фитозид», обладающее бактериостатическим дествием. / А.Х.Кадыров, Б. Х.Махкамова, **Н.Ю. Самандаров,** С.М. Ахмадзода, З.В. Табаров, Расулова З.Н. // Патент РТ № TJ 870. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2014г.

[65-М]. Самандаров, Н.Ю. Средство «Гепатоман» с антивирусным HCV действием. / Г.К Мироджов., М.К. Курбанов., Т.М.Зубайдова., Ш.Шамсуддинов., **Н.Ю. Самандаров** // Малый патент TJ №1200723 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 2012.

[66-М]. Самандаров, Н.Ю. «Средство обладающее антивирусным HCV и гепатопротектор-ным действием». / Г.К Мироджов., М.К. Курбанов., Т.М.Зубайдова., Ш. Шамсуддинов., **Н.Ю. Самандаров** // Малый патент TJ №1200753 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 04.12. 2012.

[67-М]. Самандаров, Н.Ю. «Фитосуман», обладющая бактериостатическим дествием. / А.Х.Кадыров, Б. Х.Махкамова, **Н.Ю. Самандаров,** Холов Ё. К., Ш. А.Кадыров // Патент РТ № TJ 643. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2014г.

[68-М]. Самандарзода, Н.Ю. Маводи растанигии «Саразм» дорои таъсири антиоксиданти ва талхаравонӣ /**Н.Ю. Самандаров,** С.И.Раджабзода, И.З. Алимов // Заявка №2201666, на изобретение выдан малый патент № TJ 1371. МПК C07J9/00, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республикий Таджикистан 18 апрели 2021 г. -Душанбе, 2021.

[69-М]. Самандаров, Н.Ю. «Гепасаф» обладающее гиполипи-димеческый и гепатопротекторного дествием. / **Н.Ю. Самандаров,** Б.

Х.Махкамова, Г.Х. Давлатова Н.Б.Борачабова // Патент TJ №514 Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 04.12. 2018.

[70- М]. Самандарзода, Н.Ю. 1-хлор-3-метокситриптофалопропан-2-ол-3α, 7β-дигидроксикис-лотаи холонати дорои таъсири зиддимикробӣ. /**Н.Ю. Самандаров,** С.И.Раджабзода, И.З. Алимов, Ҷ.М. Обидов// Заявка №2201666, на изобретение выдан малый патент № TJ 1371. МПК C07J9/00, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республикий Таджикистан 18 апрели 2023 г. -Душанбе, 2023.

Монографияҳо:

[71-М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез и биологическая активность ряда производных холановых кислот. / **Н.Ю. Самандаров**., А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов / Изд. «ЭрГРаф», 2016 (Монография на 116 стр.)

[72- М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез и исследование производных глицерина с эфирами аминокислот и дипептидами /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, **Н.Ю. Самандаров,** Р.А. Мустафокулова, М.Б. Каримов // Душанбе: ООО «Эр-граф», 2018.-104 с. Монография.

[73- М]. Самандаров, Н.Ю. Синтез, изученые фармако-биохимической дествие «Урсослит» и настойки «Фитолит» **/ Н.Ю. Самандаров.,** Б.Х. Махкамова., А.Х.Кадиров // Душанбе: «Нушбод». 2022. (Монография на 140-стр.).

ЗАМИМА

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ИДОРАИ ДАВЛАТИИ ПАТЕНТӢ

НАХУСТПАТЕНТ

№ TJ 579

БА ИХТИРОИ

Эфири 1,2-пропан-диоли туршобаи 3α,7β-дигидрокси холонат ба сифати маводи холелитолитикӣ ва гипохолестиеринӣ

Дорандаи нахустпатент Қодиров А.Ҳ.

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муаллиф(он) Қодиров А.Ҳ., Мирочов Ғ.Қ., Назарова З.Дж., Султонмамадова М.П., Самандаров Н.Ю., Абдурахимова М.Қ., Қодиров Ш.А.

Аввалияти ихтироъ 12.07.2013

Таърихи рӯзи пешниҳоди ариза 12.07.2013

Аризаи № 1300796

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои

Ҷумҳурии Тоҷикистон 18 сентябри с. 2013 **ба қайд гирифта шуд**

Нахустпатент эътибор дорад аз 12 июли с. 2013 **то** 12 июли с. 2023

ДИРЕКТОР Курбонов Ҷ.Ҷ.

(19) **TJ** (11) **579**

Республика Таджикистан

(51) **МПК(2012) C07 J 9/00**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

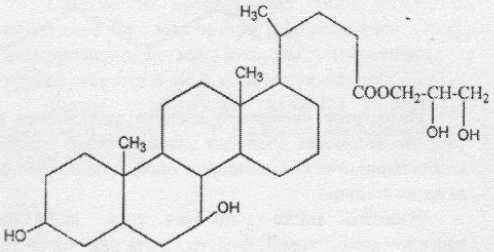
(21) 1300796
(22) 12.07.2013
(46) Бюл.88, 2013
(71) Кодиров А.Х.(TJ).
(72) Кодиров А.Х.(TJ); Мироджов Г.К. (TJ); Назарова З.Д. (TJ); Султонмамадова М.П. (TJ); Самандаров Н.Ю. (TJ); Абдурахимова М.К. (TJ); Кодиров Ш.А. (TJ).
(73) Кодиров А.Х.(TJ).

(54)**Пропан-1,2-диоловый эфир 3α,7β-дигидроксихолановой кислоты в качестве холелитолитическое и гипохолестеринемическое средства** (56) 1. Гребнев А.Л., Геня Л.П. Отделнные результаты холелитической терапии у больных желчнокаменной болезнью препаратыми хено- и урсодезоксихолевой кислот. //В журнале клиническая медицина. 1991,№6.-с.63-66.
2. Кадыров А.Х., Хайдаров К.Х., Назарова З.Д. Глицериновый эфир 3α,7β-дигидроксихолановой кислоты, способ его получения и применение в качестве лекарственного средства. //Патент РТ № TJ-237. БЮЛ. №3.(15). 1999г.
Petron M.L. Jazrazi R.P. et al. Ursodeoxychholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial. Aliment. Pharmacol. Ther. 2001. Vol. 15. -p.123-128

2

(57) Изобретение относится к области синтеза биологически активных химических соединений, проявляющих холелитолитический и гипохолестеринемический свойства.

Пропан- 1,2-диоловый эфир 3α,7β-дигидроксихолановой кислоты, формулы:



ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ИДОРАИ ДАВЛАТИИ ПАТЕНТӢ

НАХУСТПАТЕНТ

№ TJ 643

БА ИХТИРОИ

НАҚЕЪИ «ФИТОСУМАН», ҲАМЧУН МАВОДИ ЗИДДИМИКРОБӢ

Дорандаи нахустпатент Қодиров А.Ҳ.

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муаллиф(он) Қодиров А.Ҳ., Махкамова Б.Ҳ., Самандаров Н.Ю., Холов Ё.К., Қодиров Ш.А.

Аввалияти ихтироъ 14.05.2014

Таърихи рӯзи пешниҳоди ариза 14.05.2014

Аризаи № 1400857

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои

Ҷумҳурии Тоҷикистон 10 ноябри **с.** 2014 **ба қайд гирифта шуд**

Нахустпатент эътибор дорад аз 14 май **с.** 2014 **то** 14 май **с.** 2024

ДИРЕКТОР Қурбонов Ҷ.Ҷ.

(19) **TJ** (11) **643**

Республика Таджикистан

(51) **МПК(2014)**
A 61 K 36/00

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

(21) 1400857
(22) 14.05.2014
(46) Бюл.99, 2014
(71) Кодиров А.Х. (TJ)
(72) Кодиров А.Х. (TJ); Махкамова Б.Х. (TJ); Самандаров Н. Ю. (TJ); Холов Ё.К.(TJ); Кодиров Ш.А. (TJ)
(73) Кодиров А.Х. (TJ)

(54) **НАСТОЙКА «ФИТОСУМАН», ОБЛАДАЮЩАЯ БАКТЕРИОСТАТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ.**

(56) **1.**Водолазова С.В., Маделец М.А., Карпова М.Р., Саранчина Ю.В. антимикробная активность эфирных масел и водных извлечений из лекарственных растений Хакасии // Сибирский медицинский журнал. Вип.2-2, т.26. 2011-с.1-7

2.Листова З.А., Устинков Б.А., Бурачевский И.И., Барамидзе Г.А., Пушкарев А.М., Пушкарева П.И. «Композиция ингредиентов дляГорно-Алтайского бальзама» АС СССР № 968066, кл. с12 G3/06/ 1982.

(57) Изобретение относится к медицине и может быть использовано в качестве бактериостатическим препарата, особенно при острой и хронической дизентерии.

Настойка содержит душицу, зверобой, цветы и листья кипрея, мяту, радиолу розовую, апельсиновое масло, колер и водно-спиртовую жидкость, в состав которой дополнительно введены ягоды барбариса, ореховые перегородки, бадан, черемуху, дубовую кору, ишим, мелиссу, орех мускатный, артимизию, базилик, полынь, зизифору, розу казанликскую, каперсы, ягоды боярышника, солодку и сахар при следующем соотношении ингредиентов кг/1000 дал:

Радиола розовая 1,25-25
Ягоды барбариса 1,25-1,35
Ореховые перегородки 0,6-1,0
Бадан 1,25-2,0
Черемуха 2,0-3,0
Дубовая кора 1,5-1,75
Зверобой 0,75-1,25
Ишим 0,75-1,25
Мелисса 0,25-0,75
Мускатный орех 0,4-09
Артимизия 0,4-0,6
Душица 0,25-0,4
Базилик 0,2-0,4
Полынь 0,2-0,4
Зизифора 0,25-0,4
Мята колосовая 0,2-0,4
Роза казанликская 0,2-0,25
Каперсы 0,2-0,4
Цветы и листья кипрея 1,0-1,5
Ягоды боярышника 1,15-2,0
Апельсиновое масло 0,015-0,017
Солодка 1,05-1,25
Сахар 140-150
Колер 25-27,5
Водно-спиртовая жидкость - остальное

2

ЧУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ИДОРАИ ДАВЛАТИИ ПАТЕНТӢ

НАХУСТПАТЕНТ

№ TJ 583

БА ИХТИРОИ

3-хлорбензо[в]тиофен – 2-карбокси гидразид-3α,7α-дигидрокси-12-кето туршобаи холонати дорои хосияти зиддимикробӣ

Дорандаи нахустпатент Қодиров А.Ҳ.

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муаллиф(он) Қодиров А.Ҳ., Мирочов Ғ.Қ., Назарова З.Дж., Маҳкамова Б.Ҳ., Султонмамадова М.П., Самандаров Н.Ю., Абдурахимова М.К.

Аввалияти ихтироъ 12.07.2013

Таърихи рӯзи пешниҳоди ариза 12.07.2013

Аризаи № 1300797

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои

Ҷумҳурии Тоҷикистон 30 сентябри с. 2013 ба қайд гирифта шуд

Нахустпатент эътибор дорад аз 12 июли с. 2013 **то** 12 июли с. 2023

ДИРЕКТОР Курбонов Ҷ.Ҷ.

(19) **TJ** (11) **583**

Республика Таджикистан

(51) **МПК(2012) C07 J 9/00**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

(21) 1300797
(22) 12.07.2013
(46) Бюл.89, 2013
(71) Кодиров А.Х. (TJ).
(72) Кодиров А.Х. (TJ); Мироджов Г.К. (TJ); Назарова З.Дж. (TJ); Махкамова Б.Х. (TJ); Султонмамадова М.П.. (TJ); Самандаров Н.Ю. (TJ); Абдурахимова М.К. (TJ).
(73) Кодиров А.Х. (TJ).

(54) **3-хлорбензо|b|тиофен-2-карбокси гидразид-3α,7α-дигидрокси-12-кетохолановой кислоты, обладающий антибактериальной активностью.**

(56) 1. Махкамова Б.Х., Кадыров А.Х., Каримов Г.К., Некоторых реакции хлорангидрида 3-хлорбензо|b|тиофен-2-карбоновой кислоты. //Докл. АН РТ. 2004, т.47, №1-2. -с. 19-22.

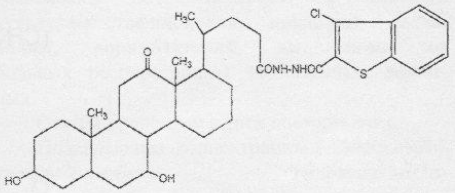
2. Сокольник В.Н., Маслов М.А., Морозова Н.Г., Серебриникова Г.А. Синтез поликатионных амфифилов на основе холевой кислоты. //Вестник МИТХТ, 2010, т. 5., №6. -с.58-62.

(57)3-хлорбензо|b|тнофен-2-карбоксигидразид-3α,7α-дигидрокси-12-кетохолановой кислоты, обладающий антибактериальной активностью

2

(57) Изобретение относится к области синтеза биологически активных химических соединений, проявляющих антимикробность по отношению к полевым культурам: (стафилококка, нокардии, пастареллы, коринбактерии выделенных от животных заболевшим респираторным заболеванием).

3-хлорбензо|b|тиофен-2-карбокси гидразид-3α,7α-дигидрокси-12- кетохолановой кислоты, формулы:



ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ИДОРАИ ДАВЛАТИИ ПАТЕНТӢ

НАХУСТПАТЕНТ

№ TJ 662

БА ИХТИРОИ

12α-ТОЗИЛОКСИЭФИРИ 3α, 7α-ДИАТСЕТОКСИ 5β-МЕТИЛ ТУРШОБАИ ХОЛОНАТ ҲАМЧУН МАВОДИ ЗИДДИМИКРОБӢ

Дорандаи нахустпатент Қодиров А.Ҳ., Махкамова Б.Ҳ., Самандаров Н.Ю., Назарова З.Ч., Кодиров Ш.А., Султонмамадова М.П.

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муаллиф(он) Қодиров А.Ҳ., Махкамова Б.Ҳ., Самандаров Н.Ю., Назарова З.Ч., Қодиров Ш.А., Султонмамадова М.П.

Аввалияти ихтироъ 09.06.2014

Таърихи рӯзи пешниходи ариза 09.06.2014

Аризаи № 1400862

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои

Ҷумҳурии Тоҷикистон 22 декабри **с.** 2014 **ба қайд гирифта шуд**

Нахустпатент эътибор дорад аз 9 июни **с.** 2014 **то** 9 июни **с.** 2024

ДИРЕКТОР Курбонов Ҷ.Ҷ.

(19) **TJ** (11) **662**
(51) **МПК(2014)**
C07 G9/00

Республика Таджикистан

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

(21) 1400862
(22) 09.06.2014
(46) Бюл. 101, 2014
(71) Кодиров А.Х.(TJ); Махкамова Б.Х.(TJ); Самандаров Н.Ю.(TJ); Назарова З.Дж.(TJ); Кодиров Ш.А .(TJ); Султонмамадова М.П.(TJ).
(72) Кодиров А.Х.(TJ); Махкамова Б.Х.(TJ); Самандаров Н.Ю.(TJ); Назарова З.Дж.(TJ); Кодиров Ш.А .(TJ); Султонмамадова М.П.(TJ).
(73) Кодиров А.Х.(TJ); Махкамова Б.Х.(TJ); Самандаров Н.Ю.(TJ); Назарова З.Дж.(TJ); Кодиров Ш.А .(TJ); Султонмамадова М.П.(TJ).

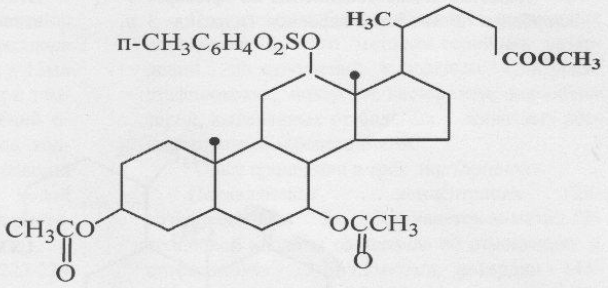
(54) **12α-ТОЗИЛОКСИЭФИР -3α, 7α-ДИАЦЕТОКСИ 5β –МЕТИЛХОЛАНОВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО СРЕДСТВА.**

(56) Соколобник В.Н., Маслов М.А., Морозова Н.Г., Серебренникова Г.А. Синтез поликатионных амфифилов на основе холевой кислоты. Вестник МИТХТ, 2010, т.5,№6, -с.58-63.
2. А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, З. Дж., Назарова Б. Х., Махкамова Н.Ю., Самандаров, М, П., Султонмамадова, М.К. Абдурахимова, М.П. Султонмамадова. 3-хлорбензо (В) тиофен-2-карбокси гидразид- 3α, 7α гадрозид-12-кетохолановой кислоты, обладающий антибактериальной активностью. Малый патент РТ № TJ 583.

2

(57) Изобретение относится к области синтеза биологически активных химических соединений, проявляющих антимикробность по отношению к полевым культурам: стафилококка, нокардии, пастареллы, коринбактерий,

12α-тозилоксиэфир -3α, 7α-диацетокси метил-5β –холановой кислоты в качестве противомикробного средства имеет формулу:



ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ИДОРАИ ДАВЛАТИИ ПАТЕНТӢ

НАХУСТПАТЕНТ

№ TJ 525

БА ИХТИРОИ

ТАРЗИ ТАШХИСИ БЕМОРИИ ЧАРБНОКШАВИИ ҶИГАР

Дорандаи нахустпатент Кодиров А.Ҳ.

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муаллиф(он) Кодиров А.Ҳ., Мирочов Г.К., Хучамуродов М.Х., Самандаров Н.Ю., Кодиров А.А., Абдурахимова М.К., Султонмамадова М.П.

Аввалияти ихтироъ 02.12.2011

Таърихи рӯзи пешниходи ариза 02.12.2011

Аризаи № 1100683

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои

Ҷумҳурии Тоҷикистон 4 сентябри с. 2012 **ба қайд гирифта шуд**

Нахустпатент эътибор дорад аз 2 декабри с. 2011 **то** 2 декабри с. 2021

ДИРЕКТОР Курбонов Ҷ.Ҷ.

(19) **TJ** (11) **525**

Республика Таджикистан

(51) **МПК(2011.01) A 61 B 10/00; G01N 30/00; G01N 33/15**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

(21) 1100683
(22) 02.12.2011
(46) Бюл.76, 2012
(71) Кодиров А.Х. (TJ).
(72) Кодиров А.Х. (TJ); Мироджов Г.К. (TJ); Худжамуродов М.Х. (TJ); Самандаров Н.Ю. (TJ); Кодиров А.А. (TJ); Абдурахимова М.К. (TJ); Султонмамадова М.П. (TJ).
(73) Кодиров А.Х. (TJ).

(54 **СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

(56) 1. В.Т. Ивашкин, О.М.Дропкина, Ю.О. Шульпекова. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (Методические рекомендации)-М. ООО «Издательский дом» М-Вести, 2009-20с.

2. Donnlly K.L., Smith C.J. at al. Sources of fatty acids storet liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver discase //J.clin. Jnvest. -2005.- 115,1343-51.

3. С.Д.Подымова. Жировой гепатоз. Неалкогольной стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении). Тер. Архив, 2006. № 4 с. 32-38.

(57) Изобретение относится к медицине и может быть использовано для диагностики жировой болезни печени.

Способ заключается в том, что 0,25мл сыворотки крови заливают в пробирку, добавляют 5мл хлороформ-метанольной смеси (2:1) и взбалтывают в течение 10 мин. Далее фильтруют, добавляют 0,5мл дистиллированной воды и центрифугируют в течение 10 мин. Хлороформный экстракт отделяют, выпаривают досуха, добавляют 2мл абсолютного метанола и 1 каплей концентрированной серной кислоты метилируют в течение 30 мин. Затем дважды экстрагируют смесью эфира с гексаном (1:1), экстракт промывают водой, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и удаляют растворитель. Остаток растворяют в 0,2мл этилового спирта. Далее проводят газохроматографическое исследование и определяют содержание высших жирных кислот.

ЧУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ИДОРАИ ДАВЛАТИИ ПАТЕНТӢ

НАХУСТПАТЕНТ

№ TJ 524

БА ИХТИРОИ

ТАРЗИ ТАШХИСИ БЕМОРИИ ЧАРБНОКШАВИИ ҶИГАР

Дорандаи нахустпатент Кодиров А.Ҳ.

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муаллиф(он) Кодиров А.Ҳ., Мирочов Г.К., Хучамуродов М.Х., Самандаров Н.Ю., Кодиров А.А., Абдурахимова М.К., Султонмамадова М.П.

Аввалияти ихтироъ 02.12.2011

Таърихи рӯзи пешниходи ариза 02.12.2011

Аризаи № 1100682

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои

Ҷумҳурии Тоҷикистон 4 сентябри с. 2012 **ба қайд гирифта шуд**

Нахустпатент эътибор дорад аз 2 декабри с. 2011 **то** 2 декабри с. 2021

ДИРЕКТОР Курбонов Ҷ.Ҷ.

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ИДОРАИ ПАТЕНТӢ

ГУВОҲНОМА

Шаҳрванд Самандаров Н.Ю.

муаллифи ихтирои *Маводи доругии "ГЕПОСАФ"-и дорои таъсири гепатопротекторӣ ва захраравонӣ*

Ба ихтироъ нахустпатенти № TJ 973 дода шудааст.

Дорандаи нахустпатент Самандаров Н.Ю.

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон

Ҳаммуаллиф(он) Маҳкамова Б.Ҳ., Давлатова Г.Ҳ., Самандарова С.М., Ғаниев Х.А., Борачабова Н.Б., Самандаров А.Ю.

Аввалияти ихтироъ 17.09.2018

Таърихи рӯзи пешниходи ариза 17.09.2018

Аризаи № 1801235

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон

7 феврали с. 2019 ба қайд гирифта шуд

Нахустпатент эътибор дорад аз 17 сентябри с. 2018 то 17 сентябри с. 2028

Ин гувоҳнома ҳангоми амалӣ гардонидани ҳуқуқу имтиёзҳое, ки барои муаллифони ихтироот бо конунгузории ҷорӣ муқаррар гардидаанд, нишон дода мешавад.

и.в. **ДИРЕКТОР** Исмоилов М.Ҳ.

РЕСПУБЛИКА ТАДЖИКИСТАН

ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

УДОСТОВЕРЕНИЕ

Гражданин **Самандаров Н.Ю.**

Является автором изобретения **Средства "ГЕПОСАФ" обладающие гепатопротекторным и желчегонным действием**

На изобретение выдан малый патент №TJ **973**

Патентообладатель Самандаров Н.Ю.

Страна Республика Таджикистан

Соавторы Махкамова Б.Х., Давлатова Г.Х., Самандарова С.М., Ганиев Х.А., Бораджабова Н.Б., Самандаров А.Ю.

Приоритет изобретения 17.09.2018

Дата подачи заявки 17.09.2018

Заявка № 1801235

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 7 февраля 2019

Малый Патент действителен с 17 сентября 2018 г. по 17 сентября 2028 г.

Настоящее удостоверение предъявляется при реализации прав и льгот, установленных действующим законодательством

МУАССИСАИ ДАВЛАТИИ МАРКАЗИ МИЛЛИИ ПАТЕНТУ ИТТИЛООТИ ЧУМХУРИИ ТОҶИКИСТОН * РАЁСАТИ ФЕҲРИСТҲОИ ДАВЛАТӢ ВА НАШРИЁТ

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН **ИДОРАИ ПАТЕНТӢ**

ШАҲОДАТНОМА

Шахрванд Самандаров Н.Ю.

муаллифи ихтирои *Маводи «Гастрофор» дорои хосияти гастропротекторӣ барои пешгирӣ ва табобати гастрити атрофики, анасидӣ ва гипоасидӣ*

Ба ихтироъ нахустпатенти **№ TJ** 1360 **дода шудааст.**

Дорандаи нахустпатент Муассисаи давлатии «Институти гастроэнтерология»-и АИТ ВТ ва ХИА ҶТ Зубайдова Т.М.

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон

Ҳаммуаллиф(он) Мирочов Ғ.Қ., Авезов С.А., Курбонов М.К., Зубайдова Т.М., Убайдулло М.О., Шамсудинов Ш.Н.

Аввалияти ихтироъ 02.03.2021

Таърихи рӯзи пешниходи ариза 02.03.2021

Аризаи № 2101515

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон 31 марти **с.** 2023 **ба қайд гирифта шуд**

Нахустпатент эътибор дорад аз 02 марти **с.** 2021 **то** 02 марти **с.** 2031

Ин шаҳодатнома ҳангоми амалӣ гардонидани ҳуқуқу имтиёзҳое, ки барои муаллифони ихтироот бо қонунгузории ҷорӣ муқаррар гардидаанд, нишон дода мешавад

ДИРЕКТОР Исмоилзода М.

РЕСПУБЛИКА ТАДЖИКИСТАН

ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

УДОСТОВЕРЕНИЕ

Гражданин Самандаров Н.Ю.

Является автором изобретения Средство «ГАСТРОФОР", обладающее гастропротекторным свойством для профилактики и лечения атрофических, анацидных и гипоацидных гастритов

На изобретение выдан малый патент №TJ 1360

Патентообладатель ГУ Институт Гастроэнтерологии МЗ СЗН Республика Таджикистан Зубайдова Т.М.

Страна Республика Таджикистан

Соавторы Мироджов Г.К., Авезов С.А., Курбонов М.К., Зубайдова Т.М., Убайдулло М.О., Шамсудинов Ш.Н.

Приоритет изобретения 02.03.2021

Дата подачи заявления 02.03.2021

Заявление № 2101515

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 31 марта 2023

Малый Патент действителен с 02 марта 2021 г. по 02 марта 2031 г.

Настоящее удостоверение предъявляется при реализации прав и льгот, установленных действующим законодательством

МУАССИСАИ ДАВЛАТИИ МАРКАЗИ МИЛЛИИ ПАТЕНТУ ИТТИЛООТИ ЧУМХУРИИ ТОҶИКИСТОН * РАЁСАТИ ФЕҲРИСТҲОИ ДАВЛАТӢ ВА НАШРИЁТ

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН **ИДОРАИ ПАТЕНТӢ**

ШАҲОДАТНОМА

Шахрванд Самандарзода Н.Ю.

муаллифи ихтирои *1-хлор-3-метокситриптофало пропан-2-олов 3α,7β-дигидрокси кислотаи холонати дорои таъсири зиддимикробӣ*

Ба ихтироъ нахустпатенти **№ TJ** 1371 **дода шудааст.**

Дорандаи нахустпатент Донишгохи давлатии тиббии Точикистон ба номи Абӯали ибни Сино. Озмоишгохи марказии илмӣ-тадкикотӣ. Маркази ҷумхуриявии клиникии урология. Самандарзода Насрулло Юсуф.

Сарзамин Ҷумхурии Точикистон

Ҳаммуаллиф(он) Сафаров Б.И., Ғаниев Х.А., Самандаров А.Ю., Олимова Ш.Э., Алимов И.З., Рачабов С.И., Махмадалиев Ф.М., Обидов Ҷ.М., Шарифова С.Д.

Аввалияти ихтироъ 15.04.2022

Таърихи рӯзи пешниходи ариза 15.04.2022

Аризаи № 2201666

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои Ҷумҳурии Точикистон

18 апрели **с.** 2023 **ба кайд гирифта шуд**

Нахустпатент эътибор дорад аз 15 апрели **с.** 2022 **то** 15 апрели **с**2032

Ин шаходатнома ҳангоми амалӣ гардонидани ҳуқуқу имтиёзҳое, ки барои муаллифони ихтироот бо қонунгузории чорӣ муқаррар гардидаанд, нишон дода мешавад

ДИРЕКТОР Исмоилзода М.

РЕСПУБЛИКА ТАДЖИКИСТАН

ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

УДОСТОВЕРЕНИЕ

Гражданин Самандарзода Н.Ю.

Является автором изобретения 1-хлор-3-метокситриптофало пропан -2-олов 3α,7β - дигидроксихолановой кислоты, обладающий противомикробной активностью

На изобретение выдан малый патент №TJ 1371

Патентообладатель Центральная научно исследовательская лабаратория ГОУ ТГМУ имени Абуали Ибни Сино Самандарзода Насрулло Юсуф

Страна Республика Таджикистан

Соавторы Сафаров Б.И., Ганиев Х.А., Самандаров А.Ю., Олимова Ш.Э., Алимов И.З., Раджабов С.И., Махмадалиев Ф.М., Обидов Дж.М., Шарифова С.Д.

Приоритет изобретения 15.04.2022

Дата подачи заявления 15.04.2022

Заявление № 2201666

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 18 апреля 2023

Малый Патент действителен с 15 апреля 2022 г. по 15 апреля 2033 г.

Настоящее удостоверение предъявляется при реализации прав и льгот, установленных действующим законодательством

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ИДОРАИ ПАТЕНТӢ

НАХУСТПАТЕНТ

№ TJ 1148

БА ИХТИРОИ

Маводи доругии "САРАЗМ" дорои таъсири захраравонӣ, антиоксидантӣ ва гепатопротекторӣ

Дорандаи нахустпатент — Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино, Озмоишгоҳи марказии илмию тадқиқотӣ, Муассисаи давлатии "Пажӯҳишгоҳи гастроэнтерология", Самандаров Н.Ю.

Сарзамин — Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муаллиф(он) — Самандаров Н.Ю., Алимов И.З., Ғаниев Х.А., Давлатова Г.Ҳ., Обидов Ҷ.М., Рачабов С.И., Ҷалилов Ғ.Қ., Самандаров А.Ю.

Аввалияти ихтироъ 05.05.2020

Таърихи рӯзи пешниходи ариза 05.05.2020

Аризаи № 2001436

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон 14 апрели с. 2021 ба қайд гирифта шуд

Нахустпатент эътибор дорад аз 5 июни с.2020 то 5 июни с.2030

ДИРЕКТОР Исмоилзода М.

Республика Таджикистан

(19) **TJ** (11) **1148**
(51) МПК: A61K 36/66

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения
К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

(21) 2001436
(22) 05.05.2020
(46) Бюл. 170, 2021
(71)(73) Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибн Сино, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Государственное учреждение «Институт гастроэнтерологии», Самандаров Н.Ю. (TJ)
(72) Самандаров Н.Ю. (TJ); Алимов И.З. (TJ); Ганиев Х.А. (TJ); Давлатова Г.Х. (TJ); Обидов Дж.М. (TJ); Раджабов С.И. (TJ); Джалилов Г.К. (TJ); Самандаров А.Ю. (TJ)
(54) **Лекарственное средство "САРАЗМ", обладающее желчегонным, антиоксидантным и гепатопротекторним действием**

(56) 1. Водолазова С.В., Маделец М.А., Карпова М.Р., Саргина Ю.В. Антимикробная активность эфирных масел и водных извлечений из лекарственных растений Хакасии // Сибирский медицинский журнал вып. 2-2, т.26. 2011-с. 1-7.

2. Кодиров А.Х., Мирджов Г.К., Холов Ё.К., Кодиров А.А. Настойка «Ромит», обладающая желчегонным и холелитическим действием. Малый патент Республики Таджикистан TJ № 374.

3. Препарат «Аллохол» Информационный сайт о лекарственном средстве. https://allochol.ru/

4. Кодиров А.Х., Ишанкулова Б.А., Кодирова А.А. «Композиция ингредиентов для бальзама», Евразийский патент № 005233, 2004.-с. 1-4.

(57) Изобретение относится к области смазочных материалов, в частности к пластичной смазке общего назначения, применяемой в различных узлах трения, работающих при умеренных удельных нагрузках в интервале температур 60-90^0 С, содержащей нефтяное масло вязкости 20-25 мм^2/с при 100^{0}С (68,2-69,5%) и загуститель на основе гидратированного кальциевого мыла, синтезированного на базе недистиллированных жирных кислот хлопкового масла (18%), с последующей нейтрализацией с гидрооксидом кальция (12-13%), функцию стабилизатора структуры смазки выполняет вода (0,5-0,8%). Техническим результатом настоящего изобретения является повышение реологических характеристик **пластичной смазки** при сохранении ее высокой стабильности и расширение сырьевой базы.

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ИДОРАИ ПАТЕНТӢ

ГУВОҲНОМА

Шаҳрванд Самандаров Н.Ю.

муаллифи ихтирои *Марҳами "Фиталит" дорои таъсири гипохолестеринимикӣ, литолитикӣ ва гепатопротекторӣ*

Ба ихтироъ нахустпатенти № TJ 964 дода шудааст.

Дорандаи нахустпатент Кодиров Абдурахмон Ҳафизович

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон

Ҳаммуаллиф(он) Кодиров А.Ҳ., Махкамова Б.Ҳ., Кодиров Ш.А., Расулова З.Н., Султонмамадова М.П., Пиров Ғ.З.

Аввалияти ихтироъ 28.03.2018

Таърихи рӯзи пешниҳоди ариза 28.03.2018

Аризаи № 1801190

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон

17 декабри с.2018 ба қайд гирифта шуд

Нахустпатент эътибор дорад аз 28 марти с. 2018 то 28 марти с. 2028

Ин гувоҳнома ҳангоми амалӣ гардонидани ҳукуку имтиёзҳое, ки барои муаллифони ихтироот бо қонунгузории ҷорӣ муқаррар гардидаанд, нишон дода мешавад

и.в. **ДИРЕКТОР** М. Исмоилов

РЕСПУБЛИКА ТАДЖИКИСТАН

ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

УДОСТОВЕРЕНИЕ

Гражданин **Самандаров Н.Ю.**

Является автором изобретения **Бальзам "Фиталит" обладающий гипохолестеринимическим, литолитическим и гепатопротекторным действием**

На изобретение выдан малый патент №TJ **964**

Патентообладатель Қодиров Абдураҳмон Ҳафизович

Страна Республика Таджикистан

Соавторы Кодиров А.Х., Махкамова Б.Х., Кодиров Ш.А., Расулова З.Н., Султонмамадова М.П., Пиров Г.З.

Приоритет изобретения 28.03.2018

Дата подачи заявки 28.03.2018

Заявка № 1801190

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 17 декабря 2018

Малый действителен с 28 марта 2018 г. по 28 марта 2028 г.
Патент

Настоящее удостоверение предъявляется при реализации прав и льгот, установленных действующим законодательством

МУАССИСАИ АДЛИЯТИ МАРКАЗИ МИЛЛИИ ПАТЕНТУ ИТТИЛООТИ ЧУМХУРИИ ТОҶИКИСТОН * РАЁСАТИ ФЕХРИСТҲОИ ДАВЛАТӢ ВА НАШРИЁТ

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ИДОРАИ ПАТЕНТӢ

НАХУСТПАТЕНТ

№ TJ 1076

БА ИХТИРОИ

Маводи доругии "ФИТОЛИТ-С" барои табобат ва пешгирии бемории санги гурда

Дорандаи нахустпатент — Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино. Озмоишгоҳи марказии илмию тадқиқотӣ, Самандаров Н.Ю.

Сарзамин — Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муаллиф(он) — Азимзода С.М., Содиков А.Ҷ., Давлатова Г.Ҳ., Маҳкамова Б.Ҳ., Авезов С.А., Абдуллоев С.М.

Аввалияти ихтироъ 26.08.2019

Таърихи рӯзи пешниходи ариза 26.08.2019

Аризаи № 1901347

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон 10 апрели с. 2020 ба қайд гирифта шуд

Нахустпатент эътибор дорад аз 26 августи с. 2019 то 26 августи с. 2029

ДИРЕКТОР М. Исмоилзода

(19) TJ (11) 1076
(51) МПК A 61 P 13/04

Республика Таджикистан

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

(21) 1901347
(22) 26.08.2019
(46) Бюл.159, 2020
(71)(73) Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибн Сино. Центральная научно-исследовательская лаборатория, Самандаров Н.Ю. (TJ)
(72) Азимзода С.М. (TJ); Содиков А.Дж. (TJ); Давлатова Г.Х. (TJ); Махкамова Б.Х. (TJ); Авезов С.А. (TJ); Абдуллоев С.М. (TJ)

(54) **Лекарственное средство «ФИТОЛИТ-С» для лечения и профилактики мочекаменной болезни**

(56) 1. М.Д.Машковский. Лекарственные средства. - Пособие для врачей. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: «Новая Волна», 2005, с.519.
2. Патент Российской Федерации RU 2122421, 1997.
3. Патент РФ № 2281781, МПК: A61K 36/899.
4. Патент РФ № 2218170, МПК: A61K 35/78.
5. https://biosvit.biz/p273102434-uralka-kompleksnyj-preparat.html.

(57) Изобретение относится к фармакологии и может быть применено для лечения и профилактики системы (заболеваний) почечно-каменной или мочекаменной болезней.

Предложенное лекарственное средство содержит плоды иргая, корень якорцев стелющихся, спорыш птичий, траву мелисы обыкновенной и крахмал при следующем содержании ингредиентов, масс. в %:

Плоды иргая	-	20,0
Корни якорца стелющаяся	-	15.0
Спорыш птичий	-	5,0
Трава мелисса обыкновенной	-	10,0
Крахмал	-	50.0

«УТВЕРЖДАЮ»
Директории ГУ Институт
Гастроэнтерологии МЗ и
СЗН Республики Таджикистан
Азимова С.М. _____

«___»_____20___

«УТВЕРЖДАЮ»
Директории Институт химии им.
В.И. Никитина, АН РТ
профессор Мухидинов З.К.
_____

«___»_____20___

АКТ

о внедрений технологии получения настойки «Фитосуман», обладающая бактериостатическим действия.

г. Душанбе «12» 12 2014

Мы, нижеподписавшиеся, директор ГУ Института гастроэнтерологии МЗ и СЗН Республики Таджикистан, Азимова С.М., старшого научного сотрудника ГУ Института гастроэнтерологии к.м.н., ст. науч. сотр. отдела клинической биохимии Института гастроэнтерологии Мутихова Х.Ш. с одной стороны и директора Института химии им. В.И. Никитина АН РТ, профессор Мухидинов З. К., зав. лаб. фармакологии, док. мед. наук., профессор Рахимов И. Ф. с другой стороны составили настоящий акт о внедрений технологии получения настойки «Фитосуман»-а на основе лекарственных растений, обладающая бактериостатической действием, предложенной Институтом химии АН Республики Таджикистан.

Авторы: Доктор химических наук, профессор_____ Кадыров А.Х.

Младший научный сотрудник
ГУ Института гастроэнтерологии
МЗ и СЗН Республики Таджикистан _____Самандаров Н.Ю.

Директор ГУ Института гастроэнтерологии
МЗ и СЗН Республики Таджикистан _____ Азимова С.М.

Кан. мед. наук, старший науч. сотр.
ГУ Института гастроэнтерологии _____ Мутихова Х. Ш.

Директор Института химии
им. В.И. Никитина АН РТ профессор _____ Мухидинов З.К.

Зав. лаб. фармакологии
Инстстута химии им. В.И. Никитина АН РТ
док. мед. наук, профессор _____Рахимов И.Ф.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директории ГУ Институт
Гастроэнтерологии АМН МЗ и СЗН
Республики Таджикистан
Азимова С.М. _____

«05» 01 2014

«УТВЕРЖДАЮ»
Директории Институт химии
им.В.И. Никитина АН РТ
профессор Мухидинов З.К.
_____

«05» 01 2014

АКТ

о внедрений разработанной методика синтез 12α-тозилоксиэфир 3α, 7α – диацетокси-5β-метилхолановой кислоты в качества противомикробного средства.

г. Душанбе «05» 01 2015

Мы, нижеподписавшиеся, директор ГУ Института Гастроэнтерологии МЗ и СЗН Республики Таджикистан, Азимова С.М., Зав. клинической лаборатории ГУ Института Гастроэнтерологии к.б.н., Шамсуддинов Ш. Н. с одной стороны, и директора Института химии им. В.И. Никитина АН РТ, профессора Мухидинов З. К., доктор медицинских наук профессор зав. лабораторией фармакологии Института химии им. В.И. Никитина АН РТ, Рахимов И.Ф. с другой стороны составили настоящий акт о внедрений разработанной методики синтеза 12α-тозилоксиэфир 3α, 7α–диацетокси-5β-метилхолановой кислоты в качества противомикробного средства, предложенной Институтом химии АН Республики Таджикистан.

Авторы: Доктор химических наук, профессор_____ Кадыров А.Х.

Младший научный сотрудник
ГУ Института гастроэнтерологии
МЗ и СЗН Республики Таджикистан _____Самандаров Н.Ю.

Директор ГУ Института гастроэнтерологии
МЗ и СЗН Республики Таджикистан _____ Азимова С.М.

Зав. клинической лаборатории
ГУ Институт Гастроэнтерологии
Канд. биол. наук. _____ Шамсуддинов Ш.Н.

Директор Институт химии
им. В.И. Никитина АН РТ. профессор _____ Мухидинов З.К.

Зав. лаб. фармакологии
Инстстута химии им. В.И. Никитина АН РТ
доктор медицинских наук., профессор _____Рахимов И.Ф.

«УТВЕРЖДАЮ»
Директории НИ Фармацевтический центр МЗ и СЗН Республики Таджикистан Джамшедов Дж. Н.
_____
«___»_____2014

«УТВЕРЖДАЮ»
Директории Институт химии им.В.И. Никитина, им В.И. Никитина АН РТ
Профессор, Мухидинов З.К.
_____
«___»_____2014

АКТ

о внедрений разработанной методика синтез пропан -1,2-диоловый эфир -3α7β-дигидроксихолановой кислоты «Урсослит» в качестве холелитолитической и гипохолестеринимического средства.

г. Душанбе «14» 11 2014

Мы, нижеподписавшиеся, Директор НИ Фармацевтический центр МЗ и СЗН Республики Таджикистан, к.б.н. Джамшедов Д.Н., к.в.н., старший научный сотрудника Ашурова З. Дж. с одной стороны, и директора Инстстута химии им. В.И. Никитина АН РТ, профессор Мухидинов З. К., кандидат химический наук, старший научный сотрудник лабаратории фармакологии Назарова З. Дж. с другой стороны составили настоящий акт о внедрений разработанной методики синтеза пропан -1,2-диоловый эфир-3α7β-дигидроксихолановой кислоты «Урсослит» в качестве препарата холелитолитической и гипохолестринимической средства, предложенной Института химии АН Республики Таджикистан.

Авторы: Доктор химических наук, профессор_____Кадыров А.Х.
Заведующий лаборатории ЦНИЛ
ТГМУ им Абуали ибни Сино _____ Самандаров Н.Ю.
Директор НИ Фармацевтический
центр МЗ и СЗН Республики Таджикистан_____ Джамшедов Дж. Н.
Кандидат вентерных наук,
старший научный сотрудник НИ Фармацевтический
центр МЗ и СЗН Республики Таджикистан _____ Ашурова З.Дж.
Директор Института
химии им.В.И. Никитина АН РТ профессор_____ Мухидинов З.К.
Кандидат химический наука
старший научный сотрудника
лабаратории фармакологии Института
химии им. В.И. Никитина АН РТ_____Назарова З. Дж

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Института гастроэнтерологии АН Республики Таджикистан, академик АН Республики Таджикистан
Мироджов Г.К.
_____
«26» февраля 2009г

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор Института химии им. В.И. Никитина, академик АН Республики Таджикистан
Халиков Д.Х.
_____
«26» февраля 2009г

А К Т

о внедрении разработанной методики определения жирных и желчных кислот в желчи и в сыворотке крови методом газожидкостной хроматографии

г. Душанбе 13. 04 2009 г

Мы нижеподписавшиеся, директор Института гастроэнтерологии АН Республики Таджикистан, академик АН Республики Таджикистан Мироджов Г.К., Заведующий отделом клинической биохимии Института гастроэнтерологии АН Республики Таджикистан доктор медицинских наук, профессор Мансурова Ф.Х. с одной стороны и член-корр. АН Республики Таджикистан, заведующий лабораторией химии гетероциклических соединений Института химии АН Республики Таджикистан доктор химических наук, профессор Куканиев М.А., главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза, доктор химических наук Тошбоев Г.А. с другой стороны, составили настоящий акт о внедрении разработанной методики определения жирных и желчных кислот в желчи и сыворотке крови методом газожидкостной хроматографии, предложенной Институтом химии АН Республики Таджикистан.

Авторы: Доктор химических наук, главный научный сотрудник Кадыров А.Х.
Заведующий лабораторией фармакологии Института химии, академик Хайдаров К.Х.

Директор Института гастроэнтерологии АН Республики Таджикистан, академик АН Республики Таджикистан **Мироджов Г.К.**

Заведующий отделом клинической биохимии, доктор медицинских наук, профессор **Мансурова Ф.Х.**

Заведующий лабораторией химии гетероциклических соединений Института химии АН Республики Таджикистан доктора химических наук, профессор **Куканиев М.А.**

Главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза, доктор химических наук **Тошбоев Г.А.**

«УТВЕРЖДАЮ»
Директории НИ Фармацевтический центр МЗ и СЗН Республики Таджикистан Джамшедов Дж. Н.
_____
«12» 08 2014

«УТВЕРЖДАЮ»
Директории Институт химии им.В.И. Никитина, им. В.И. Никитина АН РТ
Профессор, Мухидинов З.К.
_____
«12» 08 2014

АКТ

о внедрений разработанной методика синтез 3-хлорбензо/в/-тиофен -2-карбоксигидразид -3α7α –дигидрокси -12-кетохолановой кислоты, обладающий антибактериальной активностью.

г. Душанбе «12» 08 2014

Мы, нижеподписавшиеся, Директор НИ Фармацевтический центр МЗ и СЗН Республики Таджикистан, к.б.н. Джамшедов Дж.Н., к.в.н., Ашурова З. с одной стороны, и директор Инстстута химии им. В.И. Никитина АН РТ, профессора Мухидинов З. К., кандидат химический наука старший научный сотрудника лабаратории фармакологии Назарова З. Дж. с другой стороны составили настоящий акт о внедрении разработанной методики синтеза 3-хлорбензо/в/-тиофен -2-карбоксигидразид-3α7α–дигидрокси-12-кетохолановой кислоты, обладающий антибактериальной активностью, предложенной Института химии АН Республики Таджикистан.

Авторы: Доктор химических наук, профессор_____ Кадыров А.Х.
Заведующий лаборатории ЦНИЛ ТГМУ им Абуали ибни Сино _____Самандаров Н.Ю.
Директор НИ Фармацевтический центр МЗ и СЗН Республики Таджикистан_____ Джамшедов Дж.Н.
кандидат вентерных наук, старший научных сотрудник НИ Фармацевтический центр МЗ и СЗН Республики Таджикистан _____ Ашурова З.Дж.
Директор Института химии им.В.И. Никитина АН РТ профессор_____Мухидинов З.К.
Кандидат химический наука старший научный сотрудника лаборатории фармакологии Институт химии им.В.И. Никитина АН РТ_____Назарова З. Дж

«УТВЕРЖДАЮ»
Директории ГУ Институт
Гастроэнтерологии АМН МЗ и СЗН
Республики Таджикистан
Азимова С.М. _____

«05» 01 2014

«УТВЕРЖДАЮ»
Директории Институт химии
им.В.И. Никитина АН РТ
профессор Мухидинов З.К.
_____

«05» 01 2014

АКТ

о внедрений разработанной методика синтез 12α-тозилоксиэфир 3α, 7α – диацетокси-5β-метилхолановой кислоты в качества противомикробного средства.

г. Душанбе «05» 01 2015

Мы, нижеподписавшиеся, директор ГУ Института Гастроэнтерологии МЗ и СЗН Республики Таджикистан, Азимова С.М., Зав. клинической лаборатории ГУ Института Гастроэнтерологии к.б.н., Шамсуддинов Ш. Н. с одной стороны, и директора Института химии им. В.И. Никитина АН РТ, профессора Мухидинов З. К., доктор медицинских наук профессор зав. лабораторией фармакологии Института химии им. В.И. Никитина АН РТ, Рахимов И.Ф. с другой стороны составили настоящий акт о внедрений разработанной методики синтеза 12α-тозилоксиэфир 3α, 7α–диацетокси-5β-метилхолановой кислоты в качества противомикробного средства, предложенной Институтом химии АН Республики Таджикистан.

Авторы: Доктор химических наук, профессор_____ Кадыров А.Х.

Младший научный сотрудник

ГУ Института гастроэнтерологии

МЗ и СЗН Республики Таджикистан _____Самандаров Н.Ю.

Директор ГУ Института гастроэнтерологии

МЗ и СЗН Республики Таджикистан _____ Азимова С.М.

Зав. клинической лаборатории

ГУ Институт Гастроэнтерологии

Канд. биол. наук. _____ Шамсуддинов Ш.Н.

Директор Институт химии

им. В.И. Никитина АН РТ. профессор _____ Мухидинов З.К.

Зав. лаб. фармакологии

Инстстута химии им. В.И. Никитина АН РТ

доктор медицинских наук., профессор _____Рахимов И.Ф.