

УДК 547.562.1+615

ГОССИПОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ: СИНТЕЗ, МОДИФИКАЦИЯ И СТРУКТУРА

© *К.Ж. Режепов^{1*}, Ш.Б. Алимбаева²*

¹ *Институт биоорганической химии имени А.С. Садыкова АН РУз, ул. Мирзо Улугбека, 83, Ташкент, 100125 (Республика Узбекистан),
e-mail: r_k_zh@bk.ru*

² *Национальный университет Узбекистана, Университетская ул., 4, Ташкент, 100174 (Республика Узбекистан)*

В статье приведены сведения о синтезе новых производных госсипола, их модификации с целью получения водорастворимых комплексов, а также анализу их физико-химических и структурных свойств. В приведенной работе впервые синтезированы три иминоазопроизводных госсипола, на основе которых получены водорастворимые комплексы. При синтезе производных госсипола были использованы в качестве заместителей по альдегидной группе и по С-4 атома госсипола гетериламины. УФ- и ИК-спектрометрическими методами изучены физико-химические свойства синтезированных водорастворимых комплексов и проанализировано их строение.

Сравнительным анализом УФ-спектров иминоазопроизводных и комплексов производных госсипола с поли-N-винилпирролидоном (N-PVP) показан небольшой сдвиг основных максимумов поглощения. Кроме того, наблюдались различные электронные переходы, связанные с функциональными группами в производных госсипола и молекулах N-PVP. Это позволило предположить, что образовалось комплексное соединение. С целью подтверждения строения комплексов иминоазопроизводных госсипола с N-PVP было проведено сравнительное исследование их с промежуточными соединениями методом ИК-спектроскопического анализа и показаны наиболее вероятные структуры полученных соединений.

Ключевые слова: госсипол, гетериламины, иминоазопроизводные госсипола, водорастворимые комплексы, N-PVP, УФ-, ИК-спектроскопия, таутомерия.

Введение

Госсипол и его производные являются природными полифенолами и содержат четыре бензольных кольца, шесть метильных (СН₃-) групп, шесть окси групп (ОН-) и две альдегидные группы (СНО-), расположенные симметрично. Госсипол является сильным реакционно способным веществом. В частности, он окисляется кислородом воздуха, образуя значительное количество производных, многие из которых окрашены в темные цвета: от темно-желтого до черно-коричневого с темно-бурым оттенком. При технологической обработке семян и масла он взаимодействует с широким спектром веществ: со свободными аминокислотами; фосфолипидами; диеновыми группами жирных кислот; образуя полимерные соединения друг с другом; с кислородом воздуха [1].

На основе госсипола – полифункционального специфического пигмента хлопчатника – путем модификации по альдегидным группам создан ряд лекарственных средств противовирусного [2], интерферониндуцирующего [3, 4], язвозаживляющего, гепатозащитного [5, 6], иммуносупрессивного [7–9] действия.

Как видно из структурной формулы госсипола (рис. 1), на его основе возможно получение иминов (основание Шиффа) и продуктов конденсации с метиленактивными соединениям за счет альдегидных групп,

Режепов Куралбай Жадигерович – кандидат химических наук, старший научных сотрудник лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений,
e-mail: r_k_zh@bk.ru

Алимбаева Шийрин Бекнияз кизи – магистрант,
e-mail: r_k_zh@mail.ru

простых и сложных эфиров, за счет гидроксильных групп и продуктов азосочетания по С-4 атому углерода.

Учеными Института биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова АН РУз А.И.

* Автор, с которым следует вести переписку.

Исмаиловым, Н.И. Барам, Х.Л. Зияевым и др. синтезировано более 300 производных госсипола, изучены их структуры и биологическая активность [10].

Следует отметить, что синтез ряда иминоазопроизводных госсипола и получение на их основе новых водорастворимых комплексов имеют как теоретическое, так и практическое значение.

Целью данной работы было изучение физико-химических и структурных свойств иминоазопроизводных госсипола путем их синтеза и модификации гетериламинами с получением новых водорастворимых комплексов.

Экспериментальная часть

Объект исследования. Уникальная химическая структура, полифункциональность, способность к таутомерным переходам и высокая реакционная способность госсипола позволяют проводить реакции на его основе с получением большого числа производных, для которых показан широкий спектр биологической активности.

Объектом исследования в данной работе являлись иминоазопроизводные госсипола, полученные с использованием в качестве аминного компонента гетериламинов и его новых водорастворимых комплексов.

Методы исследования. Строение и гомогенность полученных соединений были изучены с использованием следующего оборудования: УФ-спектрофотометр Shimadzu UV-1280 (Япония), ИК-спектрометр IRTracer-100. Спектры исследуемых образцов снимались на ЯМР-спектрометре XL-100 («Вариан», США) с рабочей частотой 100 МГц. В качестве образцов использовались растворы максимальной концентрации исследуемых веществ в дейтерированном диметилсульфоксиде DMSO-d₆. Значения химических сдвигов (м.д.) приведены относительно тетраметилсилана как внутреннего стандарта. Спектры снимались при комнатной температуре.

Температуру плавления вещества определяли в открытых капиллярах на воздушной бане, обогреваемой электроспиралью.

Обсуждение результатов

Изучение большого числа производных госсипола показало, что их биологическая активность определяется природой заместителей, введенных в молекулу госсипола путем различных реакции. Так, этерификация госсипола по гидроксильным группам привело к практически неактивным ди-, тетра-, гексаэфирам. Конденсация по альдегидным группам с аминами и метиленактивными соединениями приводит к созданию соединений, обладающих противовирусной [11–15], иммуномодулирующей [16, 17], интерферониндуцирующей активностями [11]. На основе некоторых из них созданы: мегосин – препарат антигерпетического действия [18–21], иммуносупрессор – батриден [22], антихламидийное средство – гозалидон [23, 24] и индуктор интерферона – рагосин, рекомендованный для профилактики и лечения вирусных гепатитов [25–27].

Для того чтобы синтезировать иминоазопроизводные госсипола, необходимо было получить сначала имины госсипола, а для проведения полного сравнительного структурно-функционального анализа необходим синтез азопроизводных госсипола (рис. 2). Физико-химические свойства полученных соединений KR-1, KR-2, KR-3 приведены в таблице 1.

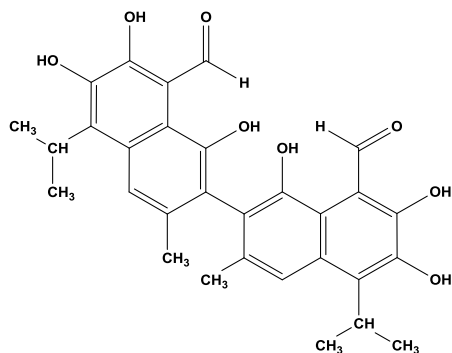


Рис. 1. Структурная формула госсипола

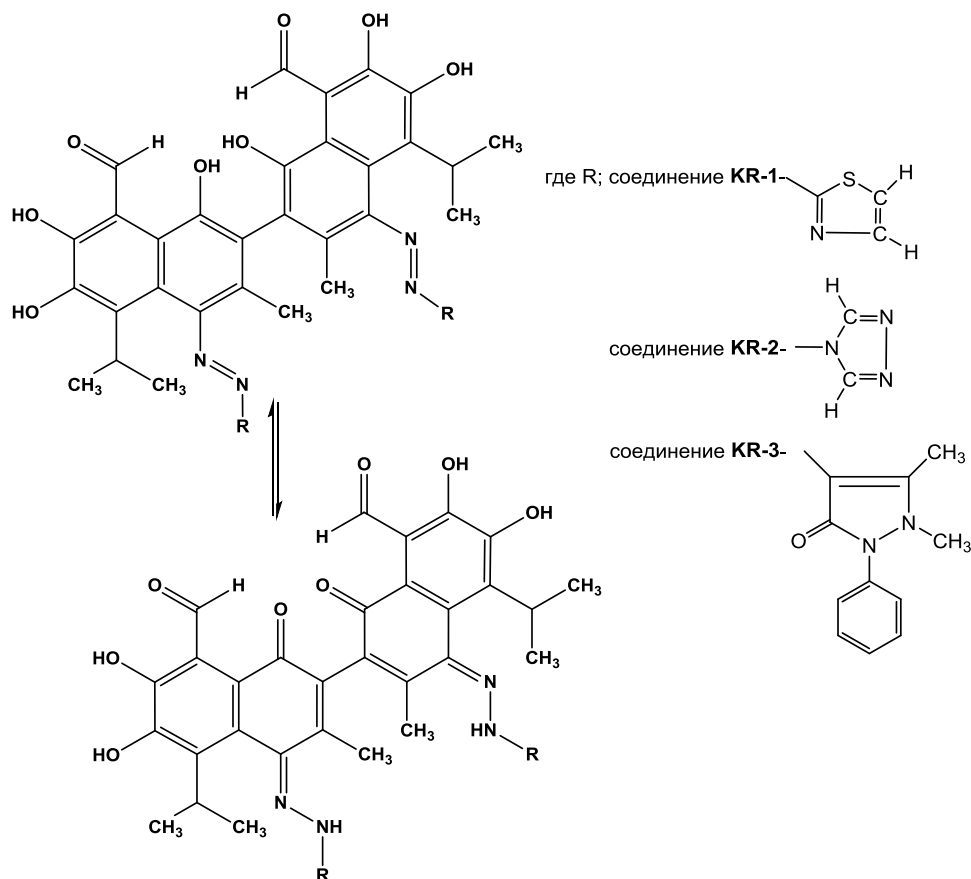


Рис. 2. Структуры синтезированных азопроизводных госсипола

Таблица 1. Некоторые физико-химические свойства азопроизводных госсипола с гетериламинами

Соединение	$T_{пл.}, ^\circ C$	R_f^*	УФ-спектр, нм, λ_{max} ($I_{g\epsilon}$), ацетон	Брутто-формула	Выход, %
KR-1	>350	0.68	430 (4.44)	$C_{36}H_{34}N_6O_6S_2$	57.83
KR-2	260–62	0.73	410 (4.14)	$C_{34}H_{36}N_{10}O_6$	63.21
KR-3	279–81	0.71	380 (4.17)	$C_{52}H_{52}N_8O_8$	80.00

*Система: ацетон–толуол (6.0 : 4.0).

Из таблицы 1, где представлены параметры электронных спектров азопроизводных госсипола, следует, что наиболее характерно для них поглощение в области 380–430 нм.

В ИК-спектре соединения KR-3 полоса поглощения при частоте 3434 см^{-1} происходит от валентных колебаний гидроксильных групп госсипольной части молекулы. Полоса поглощения при частоте 1737 см^{-1} не имеется как в ИК-спектре госсипола, так и в ИК-спектре аминного компонента соединения KR-3. Эта полоса поглощения определяется колебаниями связи $C=N$, которая вероятно возникает при соединении госсипола с гетериламином. Полоса поглощения при частоте 1640 см^{-1} определяется колебаниями цепи сопряженных связей в госсипольной части молекулы соединения KR-3. Указанная полоса поглощения сдвинута в сторону высоких частот по сравнению с аналогичной полосой поглощения в ИК-спектре госсипола, что говорит об уменьшении степени сопряжения. Следовательно, госсипольная часть соединения KR-3 находится в хиноидном состоянии (рис. 2).

Продолжая исследования азотсодержащих производных госсипола, нами было синтезировано 3 иминоазопроизводных госсипола с одними и теми же гетериламинами (рис. 3).

Полученные соединения представляют собой яркоокрашенные порошкообразные вещества с высокими температурами плавления, большинство из которых плохо растворяются в органических растворителях и нерастворимы в воде.

Физико-химические свойства полученных соединений приведены в таблице 2.

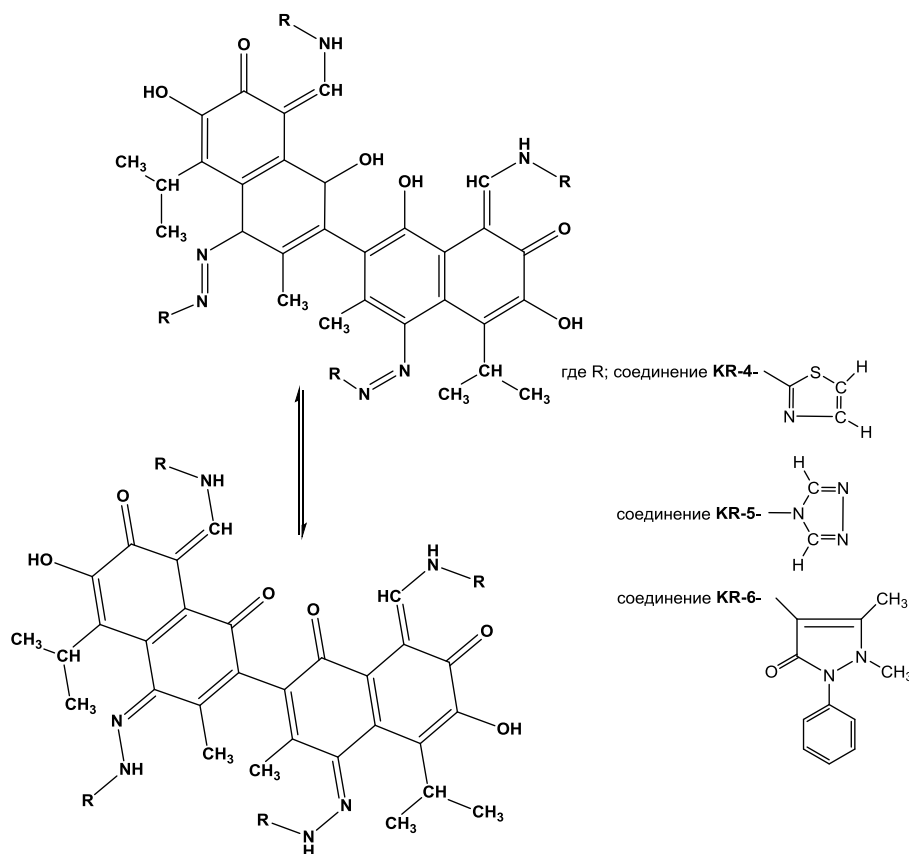


Рис. 3. Структуры синтезированных иминоазопроизводных госсипола

Таблица 2. Некоторые физико-химические свойства синтезированных иминоазопроизводных госсипола с гетериламинами

Соединение	T _{пл.} , °C	R _f *	УФ-спектр, нм., λ _{max} , (lgε), ацетон	Брутто-формула	Выход, %
KR-4	>360	0.64	460 (4.61)	C ₄₂ H ₃₈ N ₈ O ₆ S ₄	60.71
KR-5	283–85	0.70	450 (4.75)	C ₃₈ H ₄₂ N ₁₂ O ₆	68.54
KR-6	295–97	0.67	460 (4.89)	C ₇₄ H ₇₄ N ₁₀ O ₈	63.40

*Система: ацетон–толуол (6.0 : 4.0).

УФ-спектроскопическое изучение соединений KR-4, KR-5, KR-6 показало, что наиболее характерным для них является максимум поглощения в области 450–460 нм. ИК-спектр соединения KR-6 приведено на рисунке 4.

Следует отметить, что в ИК-спектре соединения KR-6 полоса поглощения при частоте 1655 см⁻¹, происходящая от колебаний аминного компонента, заслоняет имеющуюся полосу поглощения при частоте 1736 см⁻¹. Данная полоса поглощения указывает на наличие связи C=N в соединении KR-6. В ИК-спектре соединения KR-6 полоса поглощения при частоте 1592 см⁻¹ так же, как и полоса поглощения при частоте 1655 см⁻¹, определяется колебаниями аминного компонента соединения KR-6. Указанные полосы поглощения не наблюдаются в ИК-спектре соединения KR-3. Это говорит о наличии аминного компонента в соединении KR-6.

Изучение спектров ПМР иминоазопроизводных госсипола (соединения KR-4, KR-5, KR-6) затруднено в связи с крайне незначительной растворимостью их в большинстве органических растворителей. Линии спектров, полученных в ДМСО, существенно уширены. Причин уширения линий может быть несколько: динамические таутомерные процессы, связанные с миграцией протона между несколькими гетероатомами (например, азо-гидразонная таутомерия и т. п.); инверсионные процессы, связанные с влиянием атомов азота и неспаренного электрона, наличие которого для большинства соединений зафиксировано сигналами ЭПР в порошке и в растворе ДМСО [28].

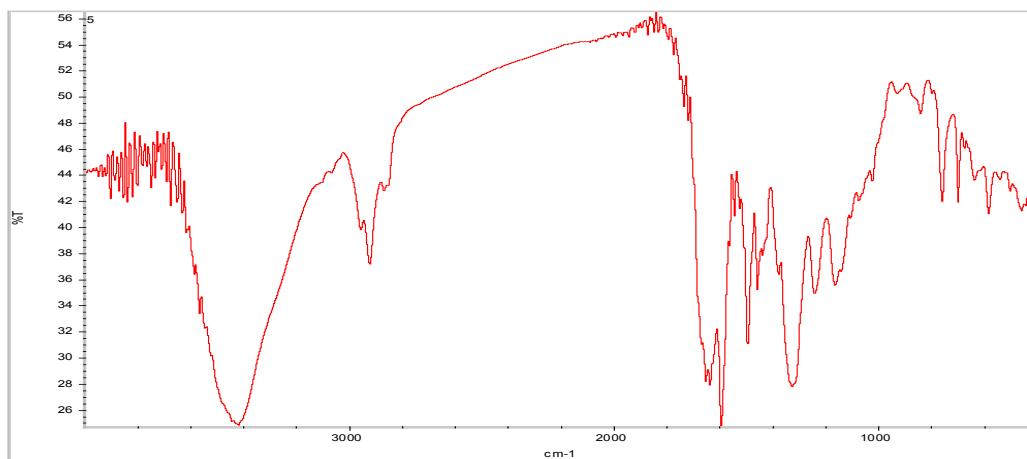


Рис. 4. ИК-спектр соединения KR-6

Тем не менее можно сказать, что спектры ПМР качественно и количественно не противоречат предложенным структурам.

Как уже отмечалось выше, на основе нескольких производных госсипола разработано и внедрено в практику здравоохранения несколько препаратов. Некоторым недостатком самого госсипола и препаратов на его основе является полное отсутствие растворимости в воде, что делает невозможным использованием их в виде инъекционных форм [11, 17, 18, 22].

Анализ литературы показывает, что, для модификации лекарственных средств с целью придания им способности растворяться в воде, наиболее подходящим методом является комплексообразование, так как эта реакция проводится в «мягких» условиях, при которых сохраняются активность препарата и сохраняется легкость десорбции его в организме [27, 29–31].

Для получения новых водорастворимых комплексов с производными госсипола был выбран N-PVP и использован метод, состоящий в соосаждении препарата с полимером в неводных системах растворителей при перемешивании их при комнатной температуре. Таким способом был получен ряд водорастворимых комплексов иминоазопроизводных госсипола с N-PVP (рис. 5). Причем наиболее оптимальным было молярное соотношение производное госсипола: N-PVP которое составляло 1 : 9.

Физико-химические свойства полученных соединений приведены в таблице 3.

Полученные комплексы представляют собой ярко окрашенные порошкообразные вещества, полностью растворимые в воде.

При характеристике комплексов физиологически активных соединений с полимерами медицинского назначения часто используют метод УФ-спектроскопии, отмечая при этом незначительные изменения максимума поглощения комплекса от значений, определенных для исходных веществ, что является подтверждением «мягкого» взаимодействия полимера с химическим соединением.

При взаимодействии N-PVP с производными госсипола происходит, по-видимому, включение молекулярно-диспергированного вещества в молекулу полимера-носителя за счет образования водородных и координационных связей между функциональными группами реагентов.

Для подтверждения структуры водорастворимых комплексов иминоазопроизводных госсипола с N-PVP было проведено сравнительное ИК-спектроскопическое изучение соединения KR-9 с соединением KR-6.

В ИК-спектре соединения KR-9 (рис. 6) полоса поглощения при частоте 3448 см^{-1} определяется колебаниями молекул воды, которые содержатся в N-PVP. Указанная полоса поглощения в ИК-спектре N-PVP находится при частоте 3417 см^{-1} . Смещение частоты от 3417 см^{-1} к 3448 см^{-1} говорит о том, что вода в соединении KR-9 связана с полимером водородными связями в меньшей степени, чем в самом N-PVP. Следовательно, в соединении KR-9 вместо воды водородную связь с полимером образует соединение KR-6. Причем водородные связи образованы с карбонильными группами N-PVP, поскольку в ИК-спектре соединения KR-9 соответствующая полоса поглощения находится при частоте 1655 см^{-1} , а в ИК-спектре N-PVP при частоте 1657 см^{-1} .

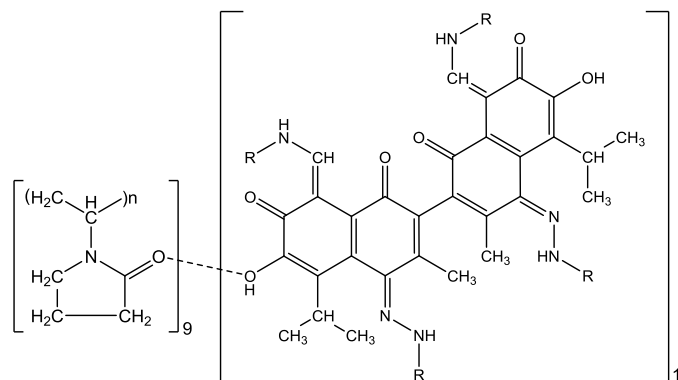


Рис. 5. Структурная формула водорастворимых комплексов иминоазопроизводных госсипола

Таблица 3. Некоторые характеристики водорастворимых комплексов производных госсипола с N-PVP

Соединение	R	Содержание исходного вещества в комплексе, %	УФ-спектр, нм., λ_{max} , ($I_{\text{гг}}$), ацетон
KR-7		9.55	450 (4.01)
KR-8		10.10	440 (4.12)
KR-9		9.95	455 (3.97)

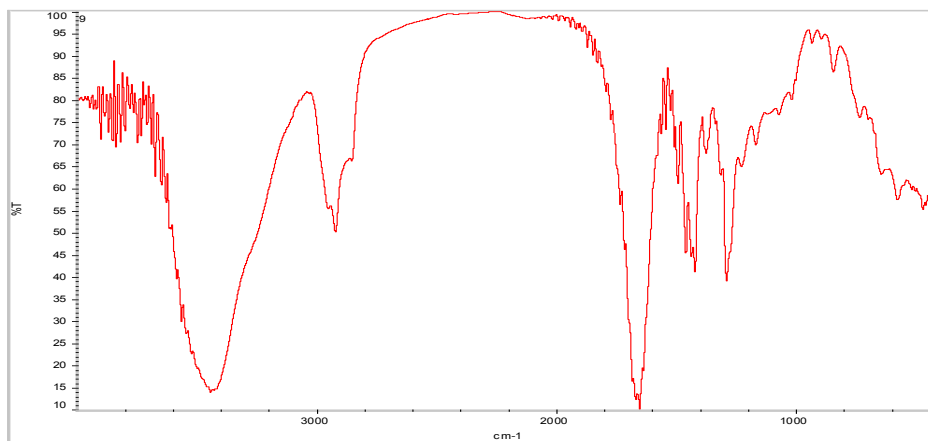


Рис. 6. ИК-спектр водорастворимого комплекса соединения KR-9

Таким образом, получение комплексов производных госсипола с N-PVP обусловлено полифункциональностью реакционно активных групп лиганда.

Выводы

Синтезированы три производных госсипола с гетериламинами, которые послужили основой для синтеза трех иминоазопроизводных госсипола. Изучены некоторые физико-химические свойства синтезированных шести производных госсипола. Впервые получены 3 новых водорастворимых комплекса иминоазопроизводных госсипола на основе N-поливинилпирролидона, изучены их свойства. Методами УФ-, ИК-спектроскопии предложены возможные структуры синтезированных соединений.

Список литературы

1. Щербаков В.Г. Химия и биохимия переработки масличных семян. М., 2007. 184 с.
2. Исмаилов А.И., Садыков А.С., Биктимиров Л., Вичканова С.А., Горюнова А.В. Зависимость противовирусной активности госсипола и его производных от их строения // Материалы Всесоюз. научн. конф. по фармакологическому и клиническому изучению препаратов из растений. М., 1972. С. 219–220.
3. Сайиткулов А.М., Тазулахова Э.Б., Сарымсакова А.А., Ершов Ф.И. Биологическая характеристика новых индукторов, созданных на основе госсипола // Вопросы вирусологии. 1984. №6. С. 749–751.
4. Носик Н.Н., Тазулахова Э.Б., Сайиткулов А.М. Закономерности продукции интерферона при использовании индукторов разной природы и разных схем их применения // Индукторы интерферона. М., 1982. С. 19–24.
5. Рябченко В.П. Изучение производных госсипола как возможных регуляторов процессов регенерации // Вопросы трансплантологии и иммуносупрессии. Ташкент, 1983. С. 14–17.
6. Рябченко В.П., Насыров С.Х. Влияние госсипола и его производных на течение токсического гепатита у крыс // Актуальные вопросы трансплантации органов и тканей. Ташкент, 1984. С. 88–92.
7. Арипов У.А., Уразметов К.Г., Исмаилов А.И., Барам Н.И., Уразметова М.Д., Алимова М.Т. Зависимость иммуносупрессивной активности производных госсипола от их химической структуры // Актуальные вопросы трансплантологии и иммуносупрессивной терапии. Ташкент, 1982. С. 28–37.
8. Зияев Х.Л., Исмаилова Г.А., Биктимиров Л., Барам Н.И., Уразметов К.Г. Сравнительное изучение иммуносупрессивной активности некоторых новых производных госсипола // Актуальные вопросы трансплантации органов и тканей. Ташкент, 1984. С. 9–20.
9. Барам Н.И., Биктимиров Л., Зияев Х.Л., Пайзиева Р.З., Мухамеджанова М., Ананченков В.И., Исмаилов А.И., Садыков А.С. Иммуносупрессивная активность госсипола и его производных // Тезисы докладов V Всесоюзного симпозиума по фенольным соединениям. Таллин, 1987. С. 21–22.
10. Барам Н.И., Зияев Х.Л., Исмаилов А.И., Зиямов Д., Мангутова Ю.С. Новые азопроизводные госсипола // Химия природных соединений. 2000. №2. С. 145–148.
11. А.с. 1332766 (СССР). 2,2'-1,1',6,6',7,7'-гексаокси-5,5'-диизопрроил-3,3'-диметил-8,8'-диметин-(1'',1'''-дифенил-2'',2''', 3'',3'''-тетраметил-4'',4'''-диимино-5'',5'''-дипиразолон)-динафталин, обладающий противовирусной и интерферониндуцирующей активностью / А.С. Садыков, А.И. Исмаилов, Л. Биктимиров, Х.Л. Зияев.
12. Мухамедаев М.Г., Ауелбеков С.А., Шарипова З.Т. Полимерные комплексы госсипола и их противовирусная активность // Химико-фармацевтический журнал. 1986. Т. 20. №4. С. 450–452.
13. Ауелбеков С.А., Мирзаабдуллаев А.Б., Асланова Д.Х. Синтез и противовирусная активность производных госсипола // Химико-фармацевтический журнал. 1985. Т. 19. №7. С. 829–832.
14. Вахабов Х.Д., Руденко Г.И. Применение госсипола при лечении вирусных заболеваний полости рта у детей // Мед. журн. Узбекистана. 1988. №1. С. 14–15.
15. Выпова Н.Л., Казанцева Д.С., Насиров С.Х. Изучение физиологической активности госсипола в зависимости от его кристаллических модификаций // Вопросы трансплантологии и иммунокоррекции. Ташкент, 1991. 24 с.
16. Барам Н.И., Зияев Х.Л., Исмаилова Г.А. Иммуномодулирующая активность производных госсипола // Химия природных соединений. 1988. №5. С. 647–650.
17. Патент №974 (РУз). Производные госсипола, обладающее иммунодепрессивными свойствами / А.С. Садыков, У.А. Арипов, А.И. Исмаилов, Л. Биктимиров. – 1994.
18. Патент №969 (РУз). Антигерпетическое средство – мегосин / А.С. Садыков, В.М. Жданов, Х.А. Асланов, Ф.И. Ершов. – 1994.
19. Салихов Ш.И., Зияев Х.Л., Режепов К.Ж. ВФС на субстанцию Мегосина. Ташкент, 2012. 7 с.
20. Авазов Т.Н. Теброфен и госсипол в лечении герпетического кератита // Пятый Всесоюз. съезд офтальмологов: тезисы докл. Ташкент, 1979. С. 82–83.
21. Авазов Т.Н. Эффективность госсипола при герпетических кератитах // Актуал. вопр. офтальмол. Ташкент, 1978. С. 63–65.
22. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., 1984. 331 с.
23. Патент №3169 (РУз). Комплекс производного госсипола и N-винилпирролидона в качестве соединения, обладающего интерферониндуцирующей активностью и антихламидийным действием / Х.Л. Зияев, Л. Биктимиров, С.Б. Джурабекова, Н.И. Барам, А.И. Исмаилов. – 1999.
24. Салихов Ш.И., Зияев Х.Л., Режепов К.Ж. ВФС на субстанцию Гозалидона. Ташкент, 2019. 7 с.
25. Сайиткулов А.М., Виноградова Н.А., Зияев Х.Л. Индуктор интерферона на основе госсипола // Научные труды НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея РАМН. Сб. Интерферон-92. М., 1992. С. 149–153.
26. Салихов Ш.И., Зияев Х.Л., Режепов К.Ж. ВФС на субстанцию Рагосина. Ташкент, 2012. 7 с.
27. Ершов Ф.И., Сайиткулов А.М., Тазулахова Э.Б., Садыков А.С. Новый индуктор интерферона, активный при пероральном введении // Вопр. вирусологии. 1986. Т. 313. №3. С. 335–338.
28. Режепов К.Ж. Азосоединения на основе производных госсипола: синтез, структура и биологическая активность: дисс. ... канд. хим. наук. Ташкент, 2006. 134 с.
29. Вайнштейн В.А., Кирчман Б.С. Солубилизация леворина водорастворимых полимерами // Химико-фармацевтический журнал. 1987. №1. С. 85–89.
30. Кирш Ю.Э., Соколов Л.В. Поливинилпирролидон и лекарственные композиции на его основе, способы их получения // Химико-фармацевтический журнал. 1983. №6. С. 711–721.

31. Каримов М.М. Синтез полимерных комплексов антипротозойных диаминоновых соединений, их физико-химических и фармацевтических свойств: автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Ташкент, 1989. 22 с.

Поступила в редакцию 12 января 2022 г.

После переработки 15 июля 2022 г.

Принята к публикации 1 ноября 2022 г.

Для цитирования: Режепов К.Ж., Алимбаева Ш.Б. Госсипол и его производные: синтез, модификация и структура // *Химия растительного сырья*. 2023. №1. С. 135–143. DOI: 10.14258/jcrpm.20230110881.

Rezhepov K.Zh.^{1}, Alimbayeva Sh.B.²* GOSSIPOL AND ITS DERIVATIVES: SYNTHESIS, MODIFICATION AND STRUCTURE

¹ *Institute of Bioorganic Chemistry named after A.S. Sadykov AS RUz, ul. Mirzo Ulugbek, 83, Tashkent, 100125 (Republic of Uzbekistan), e-mail: r_k_zh@bk.ru*

² *National University of Uzbekistan, Universitetskaya ul., 4, Tashkent, 100174 (Republic of Uzbekistan)*

The article provides information on the synthesis of new derivatives of gossypol, their modification in order to obtain water-soluble complexes, as well as the analysis of their physicochemical and structural properties. In the above work, three iminoazo derivatives of gossypol were synthesized for the first time, on the basis of which water-soluble complexes were obtained. In the synthesis of gossypol derivatives, heterylamines were used as substituents on the aldehyde group and on the C-4 atoms of gossypol. The physicochemical properties of the synthesized water-soluble complexes were studied by UV and IR spectrometric methods and their structure was analyzed.

A comparative analysis of the UV spectra of iminoazo derivatives and complexes of gossypol derivatives with poly-N-vinylpyrrolidone (N-PVP) showed a slight shift in the main absorption maxima. In addition, various electronic transitions associated with functional groups in gossypol derivatives and N-PVP molecules were observed. This suggested that a complex compound was formed. In order to confirm the structure of the complexes of iminoazo derivatives of gossypol with N-PVP, a comparative study of them with intermediate compounds by IR spectroscopic analysis was carried out and the most probable structures of the obtained compounds were shown.

Keywords: gossypol, heterylamines, azo derivatives of gossypol imines, water-soluble complexes, N-PVP, UV, IR spectroscopy, tautomerism.

References

1. Shcherbakov V.G. *Khimiya i biokhimiya pererabotki maslichnykh semyan*. [Chemistry and biochemistry of oilseed processing]. Moscow, 2007, 184 p. (in Russ.).
2. Ismailov A.I., Sadykov A.S., Biktimirov L., Vichkanova S.A., Goryunova A.V. *Materialy Vsesoyuzn. nauchn. konf. po farmakologicheskomu i klinicheskomu izucheniyu preparatov iz rasteniy*. [Materials of the All-Union. scientific conf. on pharmacological and clinical study of preparations from plants]. Moscow, 1972, pp. 219–220. (in Russ.).
3. Sayitkulov A.M., Tazulakhova E.B., Sarymsakova A.A., Yershov F.I. *Voprosy virusologii*, 1984, no. 6, pp. 749–751. (in Russ.).
4. Nosik N.N., Tazulakhova E.B., Sayitkulov A.M. *Induktory interferona*. [Interferon inducers]. Moscow, 1982, pp. 19–24. (in Russ.).
5. Ryabchenko V.P. *Voprosy transplantologii i immunosupressii*. [Issues of transplantation and immunosuppression]. Tashkent, 1983, pp. 14–17. (in Russ.).

* Corresponding author.

6. Ryabchenko V.P., Nasyrov S.Kh. *Aktual'nyye voprosy transplantatsii organov i tkaney*. [Topical issues of organ and tissue transplantation]. Tashkent, 1984, pp. 88–92. (in Russ.).
7. Aripov U.A., Urazmetov K.G., Ismailov A.I., Baram N.I., Urazmetova M.D., Alimova M.T. *Aktual'nyye voprosy transplantologii i immunosuppressivnoy terapii*. [Topical issues of transplantation and immunosuppressive therapy]. Tashkent, 1982, pp. 28–37. (in Russ.).
8. Ziyayev Kh.L., Ismailova G.A., Biktimirov L., Baram N.I., Urazmetov K.G. *Aktual'nyye voprosy transplantatsii organov i tkaney*. [Topical issues of organ and tissue transplantation] Tashkent, 1984, pp. 9–20. (in Russ.).
9. Baram N.I., Biktimirov L., Ziyayev Kh.L., Payziyeva R.Z., Mukhamedzhanova M., Ananchenkov V.I., Ismailov A.I., Sadykov A.S. *Tezisy dokladov V Vsesoyuznogo simpoziuma po fenol'nyim soyedineniyam*. [Abstracts of the V All-Union Symposium on Phenolic Compounds]. Tallinn, 1987, pp. 21–22. (in Russ.).
10. Baram N.I., Ziyayev Kh.L., Ismailov A.I., Ziyamov D., Mangutova Yu.S. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 2000, no. 2, pp. 145–148. (in Russ.).
11. Patent 1332766 (USSR). (in Russ.).
12. Mukhamedayev M.G., Auyelbekov S.A., Sharipova Z.T. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 1986, vol. 20, no. 4, pp. 450–452. (in Russ.).
13. Auyelbekov S.A., Mirzaabullayev A.B., Aslanova D.Kh. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 1985, vol. 19, no. 7, pp. 829–832. (in Russ.).
14. Vakhobov Kh.D., Rudenko G.I. *Med. zhurn. Uzbekistana*, 1988, no. 1, pp. 14–15. (in Russ.).
15. Vypova N.L., Kazantseva D.S., Nasirov S.Kh. *Voprosy transplantologii i immunokorreksii*. [Issues of transplantology and immunocorrection]. Tashkent, 1991, 24 p. (in Russ.).
16. Baram N.I., Ziyayev Kh.L., Ismailova G.A. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 1988, no. 5, pp. 647–650. (in Russ.).
17. Patent 974 (RUZ). 1994. (in Russ.).
18. Patent 969 (RUZ). 1994. (in Russ.).
19. Salikhov Sh.I., Ziyayev Kh.L., Rezhepov K.Zh. *VFS na substantsiyu Megosina*. [VFS for Megosin substance]. Tashkent, 2012, 7 p. (in Russ.).
20. Avazov T.N. *Pyaty Vsesoyuz. s"yezd oftal'mologov: tezisy dokl.* [Fifth All-Union. congress of ophthalmologists: Abstracts of reports]. Tashkent, 1979, pp. 82–83. (in Russ.).
21. Avazov T.N. *Aktual'nyye voprosy oftal'mologii*. [Topical issues of ophthalmology]. Tashkent, 1978, pp. 63–65. (in Russ.).
22. Mashkovskiy M.D. *Lekarstvennyye sredstva*. [Medicines]. Moscow, 1984, 331 p. (in Russ.).
23. Patent 3169 (RUZ). 1999. (in Russ.).
24. Salikhov Sh.I., Ziyayev Kh.L., Rezhepov K.Zh. *VFS na substantsiyu Gozalidona*. [VFS for Gozalidon substance]. Tashkent, 2019, 7 p. (in Russ.).
25. Sayitkulov A.M., Vinogradova N.A., Ziyayev Kh.L. *Nauchnyye trudy NII epidemiologii i mikrobiologii im. N.F. Gamaleya RAMN. Sb. Interferon-92*. [Scientific works of the Research Institute of Epidemiology and Microbiology. N.F. Gamaleya RAMS. Collection of Interferon-92]. Moscow, 1992, pp. 149–153. (in Russ.).
26. Salikhov Sh.I., Ziyayev Kh.L., Rezhepov K.Zh. *VFS na substantsiyu Ragosina*. [VFS for Ragosin's substance]. Tashkent, 2012, 7 p. (in Russ.).
27. Yershov F.I., Sayitkulov A.M., Tazulakhova E.B., Sadykov A.S. *Voprosy virusologii*, 1986, vol. 313, no. 3, pp. 335–338. (in Russ.).
28. Rezhepov K.Zh. *Azosoyedineniya na osnove proizvodnykh gossipola: sintez, struktura i biologicheskaya aktivnost': diss. ... kand. khim. nauk*. [Azo compounds based on gossypol derivatives: synthesis, structure and biological activity: diss. ... cand. chem. Sciences]. Tashkent, 2006, 134 p. (in Russ.).
29. Vaynshteyn V.A., Kirshman B.S. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 1987, no. 1, pp. 85–89. (in Russ.).
30. Kirsh Yu.E., Sokolov L.V. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 1983, no. 6., pp. 711–721. (in Russ.).
31. Karimov M.M. *Sintez polimernykh kompleksov antiprotozoynykh diamidinovykh soyedineniy, ikh fiziko-khimicheskikh i farmatsevticheskikh svoystv: avtoref. diss. ... kand. khim. nauk*. [Synthesis of polymer complexes of antiprotozoal diamidine compounds, their physicochemical and pharmaceutical properties: author. diss. ... cand. chem. Sciences]. Tashkent, 1989, 22 p. (in Russ.).

Received January 12, 2022

Revised July 15, 2022

Accepted November 1, 2022

For citing: Rezhepov K.Zh., Alimbayeva Sh.B. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2023, no. 1, pp. 135–143. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcpr.20230110881.

