

УДК 547.562.1+615

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИРОДНОГО ПОЛИФЕНОЛА-ГОССИПОЛА

© *К.Ж. Режепов**, *Ш.Б. Алимбаева*

Институт биоорганической химии имени А.С. Садыкова АН РУз, ул. Мирзо Улугбека, 83, Ташкент, 100125, Республика Узбекистан, r_k_zh@bk.ru

В статье приведены сведения о получении водорастворимого иминопроизводного госсипола, представляющего собой его комплекс с барбитуровой кислотой. В результате последующей химической модификации госсипола поли-N-винилпирролидоном получен новый водорастворимый комплекс. Изучены некоторые физико-химические параметры полученного комплексного соединения. Структуру анализировали при помощи УФ- и ИК-спектроскопии. Водорастворимый комплекс иминного производного госсипола с поли-N-винилпирролидоном может образовываться за счет карбонильных групп полимера и функциональных (ОН-, NH-) групп госсипола. Предполагается, что гидратная вода, присутствующая в поли-N-винилпирролидоне, играет важную роль в образовании комплексных соединений. На основании результатов анализа, полученных методами УФ- и ИК-спектроскопии, предложена структурная формула образующегося водорастворимого комплекса.

Впервые изучено положительное инотропное действие полученного комплексного соединения на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы.

По всей вероятности, положительный инотропный эффект нового водорастворимого комплекса возникает в результате частичной активации потенциалзависимых Ca^{2+}_L -каналов кардиомиоцитов и увеличения поступления ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты. Так, доказана активация Ca^{2+}_L -каналов в положительном инотропном действии полученного водорастворимого комплекса, а также влияние других систем транспорта Ca^{2+} на изменение концентрации $[Ca^{2+}]_i$.

Ключевые слова: госсипол, основания Шиффа, водорастворимый комплекс, N-PVP, УФ-, ИК-спектроскопия, *in vitro*.

Для цитирования: Режепов К.Ж., Алимбаева Ш.Б. Химическая модификация и биологическая активность природного полифенола-госсипола // Химия растительного сырья. 2024. №4. С. 353–360. DOI: 10.14258/jcprn.20240413284.

Введение

На сегодняшний день во всем мире все более широко используются растительные вещества, выделенные из растений. К таким веществам относится госсипол (рис. 1).

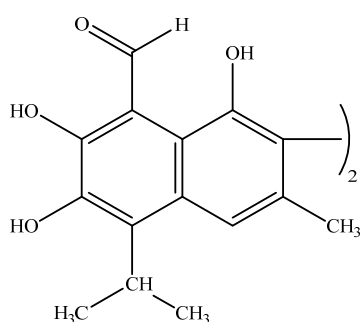


Рис. 1. Структурная формула госсипола

Госсипол – это природный полифенол, пигмент, который выделяют из растения *Gossypium* (хлопчатник). Из литературных данных известно, что госсипол и его производные обладают противозачаточной, антипролиферативной, противовирусной и иммуномодулирующей активностями [1–6]. В биоорганической химии выделяется отдельное направление (взаимосвязь «структура-функция»), связанное с поиском индивидуальной совместимости со структурой и эффективностью биологически активного соединения. Среди показателей, которые можно найти, учитывая связь «структура-свойство», например, зависимость-топологическая (отражающая физико-химические свойства молекулы лекарственного средства).

Особенности строения низкомолекулярных растительных природных соединений, в том числе и госсипола, и возможность химической модификации их структуры позволяют увеличить число эффективных лекарственных средств. Однако некоторым недостатком лекарственных препаратов, создаваемых на основе вещества растительного происхождения, является полное отсутствие

* Автор, с которым следует вести переписку.

растворимости в воде. Одним из методов модификации веществ с целью придания им способности растворяться в воде является комплексообразование, так как эта реакция проводится в «мягких» условиях, при которых сохраняются активность препарата и легкость десорбции его в организме [7–13].

Учеными Института биорганической химии Академии наук Республики Узбекистан разработан ряд препаратов на основе госсипола и его производных, которые в настоящее время используются в медицинской практике. В целях продолжения научных исследований и расширения объемов производства отечественных лекарственных средств на основе растительных полифенолов и госсипола, в частности, ведутся широкие научно-исследовательские работы. Настоящее исследование направлено на синтез производных госсипола образованием оснований Шиффа с целью перевода их в водорастворимую форму, снижения некоторых токсических свойств и повышения биодоступности [1, 2]. Для перевода синтезированного продукта госсипола в водорастворимую форму был получен комплекс, состоящий из комбинации полимера-носителя и низкомолекулярных компонентов, преимуществом которых является аддитивность свойств образующейся системы: физико-химические свойства которой определяются полимером-носителем, а физиологическая активность – низкомолекулярным производным госсипола.

Наиболее подходящим полимером оказался поли-N-винилпирролидон (N-PVP) медицинского назначения (М.м.=8000±2000). N-PVP-нейтральный полимер, способный к нестехиометрической координации с низкомолекулярными веществами в апротонных системах за счет кооперативных водородных связей и Ван-дер-Ваальсовского взаимодействия [14–19].

Одним из таких водорастворимых комплексов иминопериоидного госсипола (BN-01) с N-PVP является MBN-02, который обладает высокой биодоступностью и значительно менее токсичен, чем иминопериоидное госсипола с барбитуровой кислотой [20].

Настоящая статья посвящена получению водорастворимого комплекса продукта иминопериоидного госсипола, изучению его физико-химических и структурных свойств, а также его биологической активности.

Экспериментальная часть

Объект исследования. В исследовании использован водорастворимый комплекс N-PVP и иминопериоидного госсипола, полученный путем модификации в лаборатории низкомолекулярных биологически активных соединений Института.

Методы исследования. Для изучения спектральных характеристик использовано следующее оборудование: УФ-спектрофотометр Shimadzu UV-1280 (Япония) (кювета 1×1), ИК-спектрометр IRTracer-100 (ИК-Фурье спектрометр). Температуру плавления вещества определяли в открытых капиллярах на воздушной бане, обогреваемой электроспиралью (ПТП ТУ 25-11-1144).

Получение водорастворимого комплекса госсипола (MBN-02). Комплекс иминопериоидного госсипола с N-PVP получали по методике [17, 18]. Полученный водорастворимый комплекс условно назвали MBN-02 и представляет собой аморфный порошок от оранжево-красного до темно-красного цвета, без запаха или со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен, темнеет на свету.

Биологическая активность. С целью оценки механизма инотропного действия комплекса MBN-02 на активность папиллярных мышц сердца крысы изучали дозозависимый эффект *in vitro*. Также для определения механизма действия MBN-02 использовали специфический блокатор Ca²⁺-канала нифедипин (IC₅₀ – 0.015 мкМ). Результаты проведенного исследования анализировали на основе статистической программы OriginPro 7.5 (OriginLab Corporation, США).

Обсуждение результатов

Физико-химические свойства MBN-02.

Качественная реакция. 0.1 г полученный комплекс растворяют в 1 мл концентрированной серной кислоты, наблюдается коричневое окрашивание, переходящее при стоянии в красное (госсипол).

К 0.1 г полученного комплекса добавляют 1 мл 0.1% раствора едкого натра, появляется зеленое окрашивание, переходящее при стоянии в бурое. Разливают 1 мл 10% раствора полученного комплекса на поверхности стеклянной пластинки (20×20 см) и оставляют на ночь при комнатной температуре. Образуется сухая пленка от оранжево-красного до темно-красного цвета, легко смываемая водой (MBN-02).

Таким образом был получен комплекс MBN-02, содержащей 9.0–10.0% активного вещества. Физико-химические свойства приведены в таблице и на рисунке 2.

Анализ спектральных характеристик комплекса MBN-02. Спектральные параметры комплекса MBN-02 изучали с использованием УФ-, ИК-спектроскопии.

Было установлено, что при взаимодействии N-PVP с BN-01 происходит включение молекулярно-диспергированного MBN-02 в молекулу полимера-носителя за счет образования водородных и координационных связей между функциональными группами компонентов. Сравнение УФ-спектров иминопроизводного госсипола BN-01 и MBN-02 показывает смещение максимум поглощения с 489 нм у MBN-02 до 495 нм у BN-01 (табл.). Подтверждением этому может служить сдвиг основных максимумов поглощения в УФ-спектрах комплекса с N-PVP по сравнению с таковыми исходного вещества. Как показано на рисунке 2, максимум поглощения при 489 нм наблюдался в результате электронных переходов $n \rightarrow \sigma^*$, принадлежащих лактамному кольцу N-PVP.

Некоторые физико-химические свойства MBN-02

Название соединений	Растворимость	Т. пл., °С	R _f (система – ацетон)	УФ-спектр, нм, λ_{max} (lgε), (ДМФА : этанол 1 : 9)	Основные частоты колебаний в ИК-спектре, см ⁻¹	Выход, %
N-PVP			[17]		3412.98, 2952.99, 2325.64, 1651.50, 1492.86, 1460.71, 1422.17, 1373.79, 1285.88, 1074.06, 844.37, 734.59, 647.10, 571.43	[17]
BN-01	Практически нерастворим в воде и спирте, растворим в ДМФА, ДМСО	>350	0.78	495 (4.22)	3197.45, 1663.53, 1604.85, 1518.53, 1453.62, 1381.94, 1324.65, 1219.31, 1173.46, 951.00, 791.20, 658.89, 550.79, 490.98	73.8
MBN-02	Практически нерастворим в эфире, растворим в ДМСО, хорошо растворим в воде и этаноле	—*	0.69	489 (4.19)	3384.73, 2955.57, 1492.70, 1460.87, 1422.47, 1286.91, 1066.75, 844.36, 734.90, 647.27, 571.84	89.2

*Примечание: Температура плавления не приведена, т.к. она нехарактерна: при многократных измерениях она определялась в интервале от 150 °С до 180 °С, сам N-поливинилпирролидон имеет температуру размягчения в интервале 140–160 °С.

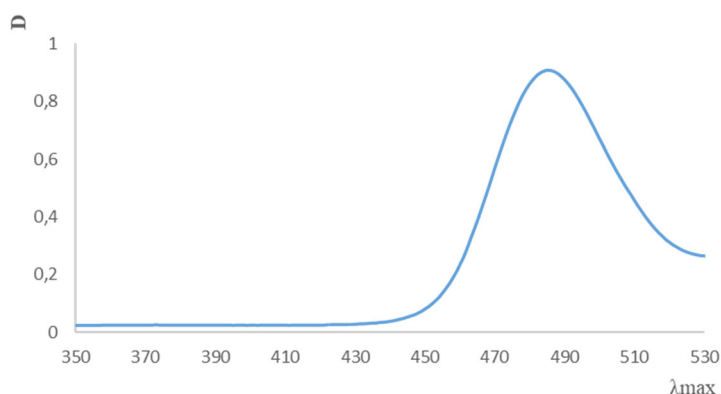


Рис. 2. УФ-спектр MBN-02

Для подтверждения структуры водорастворимых комплексов иминопроизводных госсипола с N-PVP было проведено сравнительное ИК-спектроскопическое изучение соединения MBN-02 с соединением BN-01 (рис. 3 и 4). Инфракрасный спектр MBN-02, предварительно высушенного до постоянной массы, в диапазоне от 400 до 4000 см⁻¹ полностью совместим с полосами поглощения спектра BN-01.

В ИК-спектре N-PVP имеется широкая полоса поглощения при 3412 см⁻¹, возникающим за счет колебаний гидратной воды. В ИК-спектре комплекса MBN-02 наблюдается более выраженная полоса

поглощения при частоте 3384 см^{-1} , чем эта же полоса в спектре самого N-PVP и полоса карбонильной группы не сдвинута. Это позволяет предположить, что часть связанной в комплекс молекул воды, входящих обычно в состав N-PVP, сильнее связывается с BN-01.

По всей вероятности, при взаимодействии этого соединения с N-PVP получаются комплексы, возникновение которых становится возможным благодаря образующимся за счет OH-; NH- групп водородных связей и за счет Ван-дер-ваальсовых взаимодействий полярных групп N-PVP с группами CO-. Значительная роль в образовании комплексов госсипола и его производных с N-PVP принадлежит воде, присутствующей в составе N-PVP (рис. 3 и 4).

Таким образом, образование водорастворимых комплексов производных госсипола с N-PVP обусловлено полифункциональностью реакционноактивных групп лиганда; водородные связи образуются за счет кислорода циклоамидной группы, мезомерные структуры N-PVP ответственны за электростатические донорно-акцепторные взаимодействия, метиленовые и метиновые группы цепи и кольца N-PVP делают возможным также гидрофобные взаимодействия [17, 18].

Основываясь на результатах вышеуказанных исследований, мы предложили следующую вероятную структурную формулу полученного водорастворимого комплекса MBN-02 (рис. 5).

Биологическая активность [21]. Положительное инотропное действие MBN-02 на сократительную активность папиллярных мышц сердца*.

При изучении дозозависимого действия комплекса MBN-02 на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крыс было установлено, что он оказывает положительное инотропное действие при всех концентрациях (рис. 6 и 7).

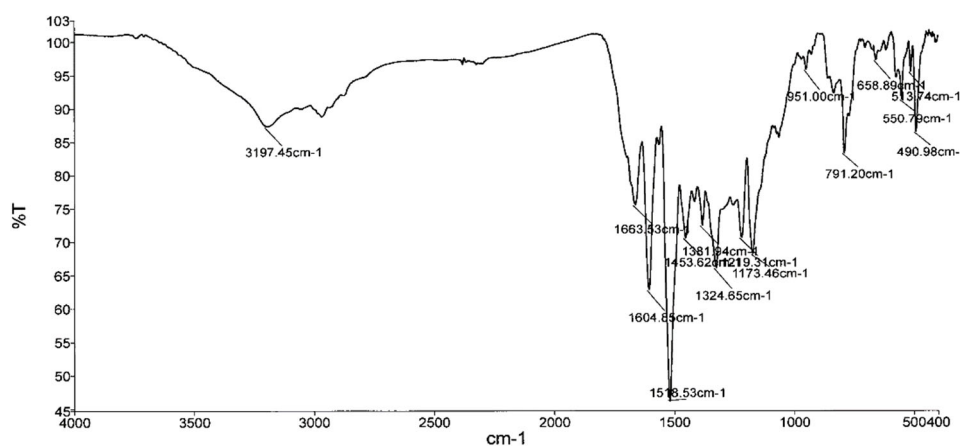


Рис. 3. Инфракрасный спектр BN-01

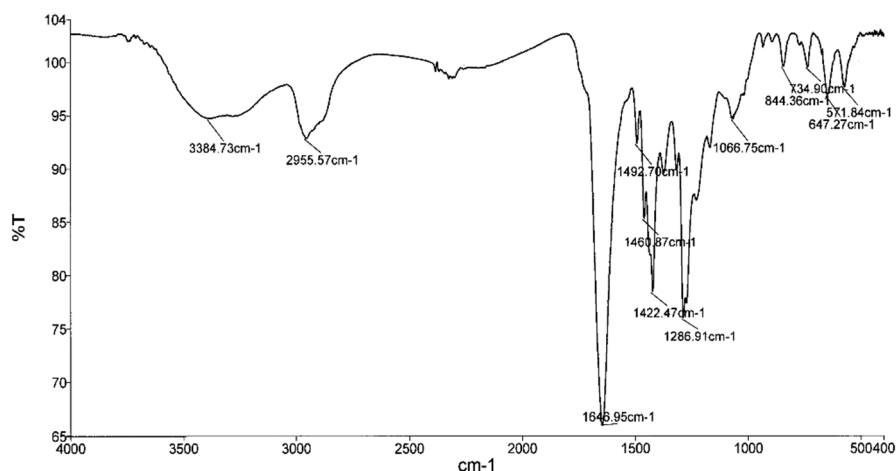


Рис. 4. Инфракрасный спектр MBN-02

*Биологические исследования проводились научными сотрудниками Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана им. Мирзо Улугбека, докт. биол. наук, проф. П.Б. Усмановым и его учениками.

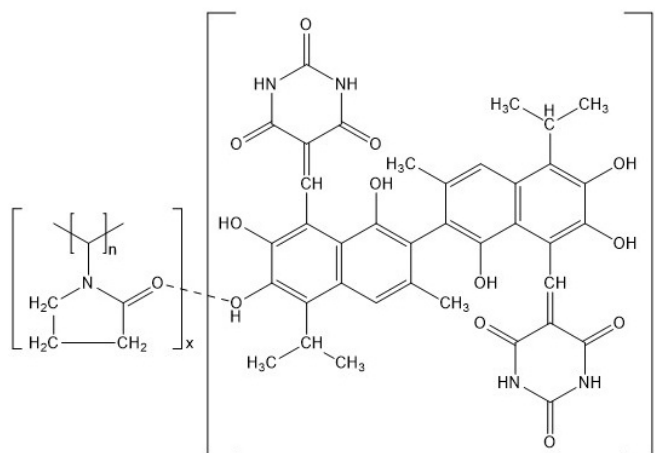


Рис. 5. Структурная химическая формула MBN-02

Анализ результатов исследований показал, что комплекс MBN-02 оказывает положительное инотропное действие на амплитуду силы сокращения сердечной папиллярной мышцы. Установлено его увеличение на $45.4 \pm 3.6\%$ и $65.5 \pm 2.3\%$ соответственно по сравнению с контролем (принятым за 100% контроль) при концентрациях от 2.5 мкг/мл до 72 мкг/мл.

Одной из основных причин положительных и отрицательных инотропных процессов является модуляция активности Ca^{2+} -каналов в кардиомиоцитах и, в свою очередь, изменение концентрации $[\text{Ca}^{2+}]$. В следующем эксперименте изучали положительное инотропное действие комплекса MBN-02 на активность потенциал зависимого активированного Ca^{2+} -канала, расположенного в сарколемме кардиомиоцитов, в присутствии специфического блокатора этого канала нифедипина (0.01 мкМ). В результате в присутствии нифедипина было установлено, что положительный инотропный эффект исследуемого комплекса MBN-02 снижался на $62.3 \pm 2.1\%$.

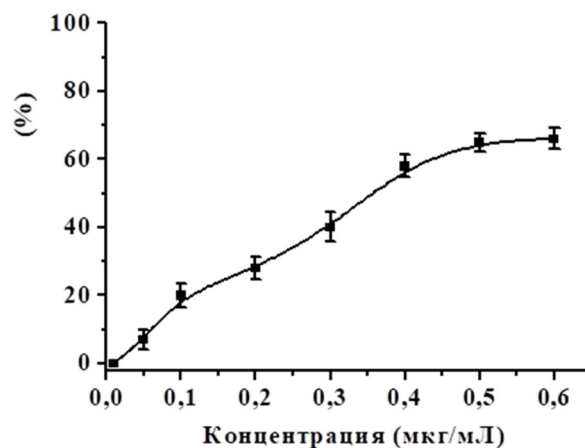


Рис. 6. Дозозависимые инотропные эффекты комплекса MBN-02

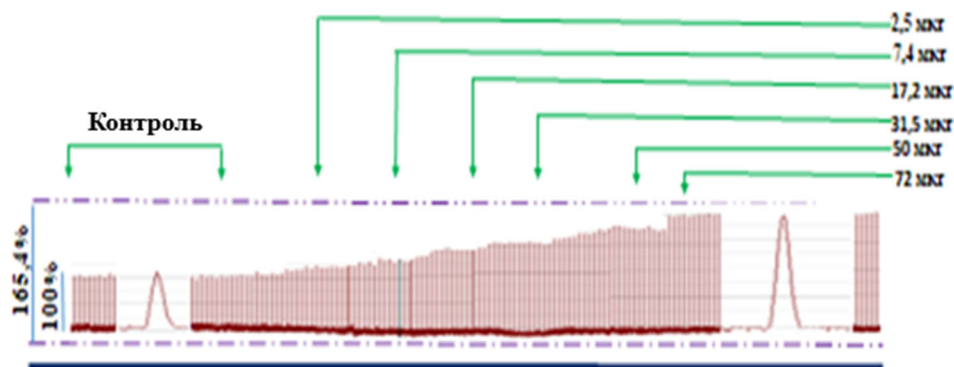


Рис. 7. Дозозависимый положительный инотропный эффект комплекса MBN-02 на сократительную активность папиллярных мышц сердца крыс

Выводы

Методами комплексообразования был получен водорастворимый комплекс реакционной смеси иминопроизводного госсипола, изучены его физико-химические, структурные свойства и биологическая активность. Видимый спектр поглощения 0.01%-ного раствора MBN-02, приготовленного для количественного определения, в области от 350 до 530 нм соответствует максимальному поглощению при длине волны 489 ± 5 нм. Было установлено, что в ИК-спектре комплекса MBN-02 наблюдается более выраженная полоса поглощения при частоте 3384 см^{-1} , чем эта же полоса в спектре самого N-PVP, причем характеристическая полоса карбонильной группы не сдвинута. Это позволяет сделать предположение, что часть гидратной воды, входящей обычно в состав N-PVP, сильнее связывается с BN-01. Исходя из этого, предложена его вероятная структура.

Впервые изучено положительное инотропное действие водорастворимого комплекса MBN-02 на сократительную активность сердечной папиллярной мышцы. Результаты исследования биологической активности показали, что в присутствии нифедипина свойство увеличивать силу мышечного сокращения комплекса MBN-02 сохранялось.

Финансирование

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Института биоорганической химии имени А.С. Садыкова Академии наук Республики Узбекистан и Министерства инноваций Узбекистана. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

Конфликт интересов

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Открытый доступ

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы дадите соответствующие ссылки на автора(ов) и источник и предоставите ссылку на Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

Список литературы

1. Baram N.I., Ismailov A.I. Biological activity of gossypol and its derivatives // *Chemistry of Natural Compounds*. 1993. Vol. 29. Pp. 275–287. <https://doi.org/10.1007/BF00630521>.
2. Baram N.I., Ismailov A.I., Ziyaev Kh.L., Rezhepov K.Zh. Biological Activity of Gossypol and Its Derivatives // *Chemistry of Natural Compounds*. 2004. Vol. 40. Pp. 199–205. <https://doi.org/10.1023/B:CONC.0000039123.09208.79>.
3. Baram N.I., Kamaev F.G., Ziyaev Kh.L., Ismailov A.I., Rezhepov K.Zh. Transformation of batridene // *Chemistry of Natural Compounds*. 2000. Vol. 36. Pp. 137–139. <https://doi.org/10.1007/BF02236415>.
4. Rezhepov K.Zh., Ziyaev Kh.L., Baram N.I., Ismailov A.I., Kamaev F.G., Saiitkulov A.M. Synthesis and Interferon-Inducing Activity of Azo-Derivatives of Gossypol and Its Imines // *Chemistry of Natural Compounds*. 2002. Vol. 38. Pp. 319–322. <https://doi.org/10.1023/A:1021613705698>.
5. Rezhepov K.Zh., Ziyaev Kh.L., Baram N.I., Kamaev F.G., Levkovich M.G., Saiitkulov A.M., Ismailov A.I. Azo-Derivatives of Gossypol and Its Imines // *Chemistry of Natural Compounds*. 2003. Vol. 39. Pp. 358–361. <https://doi.org/10.1023/B:CONC.0000003416.49975.25>.
6. Rezhepov K.Zh., Ziyaev Kh.L. Quality control and standardization of the complex of batridene with N-polyvinylpyrrolidone // *Chemistry of Natural Compounds*. 2002. P. 80.
7. Patent application 02300133A (JP). Water-soluble polymerized medical formulation / Y. Sakurai, M. Okano, K. Kataoka. – 1990.
8. Patent 5030455 (US). Sustained-release drug preparation / A. Hidenobu, W. Sumio, M. Jacuo. – 1991.
9. Helm H., Andersen A., Muller B.W., Waaler T. Formation of complexes of β - and γ -cyclodecairins with digitoxin // *Acta Pharmaceutica Nordica*. 1992. Vol. 4. Pp. 313–317.
10. А.с. №232718 (СССР). Способ перевода полиеновых антибиотиков в водный раствор / Г.Н. Наумчик, В.А. Вайнштейн. – 1969.
11. Вайнштейн В.А. Исследования механизма полимерной солюбилизации полиеновых макролидных антибиотиков ПМА методом гель-фильтрации // *Химико-фармацевтический журнал*. 1989. №7. С. 859–863.
12. Патент №2519090 (РФ). Фармацевтическая композиция / О.А. Мельникова, А.Ю. Петров, И.А. Самкова. – 10.06.2014.
13. Преч Э., Бюльманн Ф., Афвольтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. М., 2006. С. 251–318.
14. Varabas E.S., Brittain H.G. Povidone. Iodine. Elsevier, 1998. Pp. 341–462.
15. Schenck H.-U., Simak P., Haedicke E. Structure of Polyvinylpyrrolidone-Iodine (Povidone-Iodine) // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1979. Vol. 68, no. 12. Pp. 1505–1509.

16. Polyvinylpyrrolidone. Bull. 2302-1 12, GAF Corp. New York, 1980.
17. Режепов К.Ж., Зияев Х.Л., Алимбаева Ш.Б. Получение, физико-химическая характеристика водорастворимого комплекса производного госсипола // Химия растительного сырья. 2022. №4. С. 277–282. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20220410648>.
18. Режепов К.Ж., Алимбаева Ш.Б. Госсипол и его производные: синтез, модификация и структура // Химия растительного сырья. 2023. №1. С. 135–143. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20230110881>.
19. Абдушукурова Х.К., Режепов К.Ж., Эсанов Р.С., Матчанов А.Д. Получение супрамолекулярные комплексы 1,1',6,6'-тетрагидрокси-5,5'-диизопропил-3,3'-диметил-7,7'-диоксо-8,8'-диметин-[4",4'''-димино-(1",1'''-дифенил-2",2'''-3",3'''-тетраметил-5",5'''-дипиразолон)]-2,2'-динафталина с глицирризиновой кислотой // Узбекский научно-технический и производственный журнал Композиционные материалы. 2023. №1. С. 25–29.
20. Ziyaev Kh.L., Baram N.I., Khodzhanizayov B., Kamaev F.G., Biktlimirov L., Dzhurabekova S.B., Ismailov A.I. Gossypol and its derivatives and their complexes in solutions // Chemistry of Natural Compounds. 1998. Vol. 34. P. 38.
21. Ибрагимов Э.Б., Жумаев И.З., Бобоев С.Н., Усманов П.Б., Режепов К.Ж., Алимбаева Ш.Б. Положительное инотропное действие растительных полифенолов на сократительную активность папиллярных мышц сердца // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2022. №4. С. 95–101.

Поступила в редакцию 4 июля 2023 г.

После переработки 13 октября 2023 г.

Принята к публикации 24 октября 2024 г.

*Rezhepov K.Zh., * Alimbayeva Sh.B. CHEMICAL MODIFICATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NATURAL POLYPHENOL-GOSSIPOL*

Institute of Bioorganic Chemistry named after A.S. Sadykov AS RUz, Mirzo Ulugbeka st., 83, Tashkent, 100125, Republic of Uzbekistan, r_k_zh@mail.ru

The article provides information on obtaining a water-soluble imino derivative of gossypol, which is its complex with barbituric acid. Because of the subsequent chemical modification of gossypol with poly-N-vinylpyrrolidone, a new water-soluble complex was obtained. Some physicochemical parameters of the resulting complex compound were studied. The structure was analyzed using UV and IR spectroscopy. The water-soluble complex of the imine derivative of gossypol with poly-N-vinylpyrrolidone can be formed due to the carbonyl groups of the polymer and the functional (OH-, NH-) groups of gossypol. It is assumed that the water of hydration present in poly-N-vinylpyrrolidone plays an important role in the formation of complex compounds. Based on the results of analysis obtained by modern methods of UV and IR spectroscopy, a structural formula of the resulting water-soluble complex was proposed.

The positive inotropic effect of the obtained complex compound on the contractile activity of the papillary muscle of the rat heart was studied for the first time. In all likelihood, the positive inotropic effect of the new water-soluble complex arises as a result of partial activation of potential-dependent Ca²⁺_L-channels in cardiomyocytes and an increase in the supply of Ca²⁺ ions to cardiomyocytes. Thus, the activation of Ca²⁺_L-channels in the positive inotropic effect of the obtained water-soluble complex was proved, as well as the effect of other Ca²⁺ transport systems on the change [Ca²⁺]_{in} concentration.

Keywords: gossypol, Schiff bases, water-soluble complex, N-PVP, UV-, IR-spectroscopy, biological activity, in vitro.

For citing: Rezhepov K.Zh., Alimbayeva Sh.B. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2024, no. 4, pp. 353–360. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20240413284.

References

1. Baram N.I., Ismailov A.I. *Chemistry of Natural Compounds*, 1993, vol. 29, pp. 275–287. <https://doi.org/10.1007/BF00630521>.
2. Baram N.I., Ismailov A.I., Ziyaev Kh.L., Rezhepov K.Zh. *Chemistry of Natural Compounds*, 2004, vol. 40, pp. 199–205. <https://doi.org/10.1023/B:CONC.0000039123.09208.79>.
3. Baram N.I., Kamaev F.G., Ziyaev Kh.L., Ismailov A.I., Rezhepov K.Zh. *Chemistry of Natural Compounds*, 2000, vol. 36, pp. 137–139. <https://doi.org/10.1007/BF02236415>.
4. Rezhepov K.Zh., Ziyaev Kh.L., Baram N.I., Ismailov A.I., Kamaev F.G., Saiitkulov A.M. *Chemistry of Natural Compounds*, 2002, vol. 38, pp. 319–322. <https://doi.org/10.1023/A:1021613705698>.
5. Rezhepov K.Zh., Ziyaev Kh.L., Baram N.I., Kamaev F.G., Levkovich M.G., Saiitkulov A.M., Ismailov A.I. *Chemistry of Natural Compounds*, 2003, vol. 39, pp. 358–361. <https://doi.org/10.1023/B:CONC.0000003416.49975.25>.
6. Rezhepov K.Zh., Ziyaev Kh.L. *Chemistry of Natural Compounds*, 2002, p. 80.

* Corresponding author.

7. Patent application 02300133A (JP). 1990.
8. Patent 5030455 (US). 1991.
9. Helm H., Andersen A., Muller B.W., Waaler T. *Acta Pharmaceutica Nordica*, 1992, vol. 4, pp. 313–317.
10. Patent 232718 (USSR). 1969. (in Russ.).
11. Vaynshteyn V.A. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 1989, no. 7, pp. 859–863. (in Russ.).
12. Patent 2519090 (RU). 10.06.2014. (in Russ.).
13. Prech E., Byul'mann F., Affol'ter K. *Opredeleniye stroyeniya organicheskikh soyedineniy. Tablitsy spektral'nykh dannykh*. [Determination of the structure of organic compounds. Tables of spectral data]. Moscow, 2006, pp. 251–318. (in Russ.).
14. Barabas E.S., Brittain H.G. *Povidone. Iodine*. Elsevier, 1998, pp. 341–462.
15. Schenck H.-U., Simak P., Haedicke E. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1979, vol. 68, no. 12, pp. 1505–1509.
16. *Polyvinylpyrrolidone*. Bull. 2302-1 12, GAF Corp. New York, 1980.
17. Rezhepov K.Zh., Ziyayev Kh.L., Alimbayeva Sh.B. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2022, no. 4, pp. 277–282. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20220410648>. (in Russ.).
18. Rezhepov K.Zh., Alimbayeva Sh.B. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2023, no. 1, pp. 135–143. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20230110881>. (in Russ.).
19. Abdushukurova Kh.K., Rezhepov K.Zh., Esanov R.S., Matchanov A.D. *Uzbekskiy nauchno-tekhnicheskii i proizvodstvennyy zhurnal Kompozitsionnyye materialy*, 2023, no. 1, pp. 25–29. (in Russ.).
20. Ziyaev Kh.L., Baram N.I., Khodzhaniyazov B., Kamaev F.G., Biktlmirov L., Dzhurabekova S.B., Ismailov A.I. *Chemistry of Natural Compounds*, 1998, vol. 34, p. 38.
21. Ibragimov E.B., Zhumayev I.Z., Boboyev S.N., Usmanov P.B., Rezhepov K.Zh., Alimbayeva Sh.B. *Infektsiya, immunitet i farmakologiya*, 2022, no. 4, pp. 95–101. (in Russ.).

Received July 4, 2023

Revised October 13, 2023

Accepted October 24, 2024

Сведения об авторах

Режепов Куралбай Жадигерович – кандидат химических наук, старший научных сотрудник, r_k_zh@bk.ru

Алимбаева Шийрин Бекнияз кизи – стажёр-исследователь, r_k_zh@mail.ru

Information about authors

Rezhepov Kuralbay Zhadigerovich – candidate of chemical sciences, senior research fellow, r_k_zh@bk.ru

Alimbaeva Shiyirin Bekniyaz kizi – research intern, r_k_zh@mail.ru