

УДК 577.1:577.352.34

ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ НАКОПЛЕНИЯ И ЛОКАЛИЗАЦИИ 9,13-ЭПОКСИЛАБДАНОВ В ВЕГЕТАТИВНЫХ ОРГАНАХ ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ РАСТЕНИЙ РОДА *LAGOCHILUS*

© Ф.А. Собирова*, А.Х. Исламов, Ф.Н. Таишулатов, У.Н. Зайнутдинов, А.Д. Матчанов

Институт биоорганической химии АН РУз, ул. Мирзо Улугбека, 83,
Ташкент, 100125 (Узбекистан), e-mail: sobirova_89@bk.ru

Экстракты растения *Lagochilus inebrians* Bunge (*Lamiaceae*) используются как успокаивающие, гипотензивные и противоаллергические средства, а также для остановки кровотечений. Основными действующими веществами этого растения являются дитерпеноиды ряда 9-13-эпоксилабданов и некоторые алкалоиды.

Нерациональное использование запасов дикорастущего Лагохилуса привело к тому, что в настоящее время это растение внесено в Красную книгу. В настоящее время проводятся работы по интродукции данного вида растения.

Поэтому изучение динамики накопления и локализации 9,13-эпоксилабданов в вегетативных органах интродуцированных и дикорастущих растений рода *Lagochilus* (*Lamiaceae*) представляет интерес в плане сбора растения для использования его в качестве лекарственного сырья, для систематики данных накопления в вегетативных органах растения дитерпеноидов, для применения их в практическом плане для получения дитерпеноидов и их модификации, что является актуальной задачей.

Некоторые систематические химические исследования растений рода *Lagochilus* (*Lamiaceae*) проведены школой академика А.С. Садыкова. В результате изучения 10 растений видов *Lagochilus* (*Lamiaceae*) было выделено более 20 новых дитерпеноидов лабданового ряда. Все они являются природными производными дитерпенового спирта лагохилина. Строение и конфигурация их установлены с применением ИК-, ПМР- и масс-спектрологии, а также синтезом из лагохилина или превращением в лагохилин.

Исследованием состава дитерпеноидов интродуцированного и дикорастущего растения рода *Lagochilus* показано, что основные дитерпеноиды ряда 9-13-эпоксилабданов, проявляющие основную биологическую активность, лагохилин и его ацетилпроизводные накапливаются в основном в листьях и чашечках растения в августе, что также согласуется с некоторыми литературными данными.

Для выделения использованы методы экстракции различными растворителями. Для идентификации использованы методы тонкослойной хроматографии и спектроскопические методы исследования, такие как ИК-, ПМР- и масс-спектрометрия.

Ключевые слова: *Lagochilus Bunge* (*Lamiaceae*), дитерпеноид лагохилин, 9,13-эпоксилабдановый дитерпеноид, ацетиллагохилин, лагохирзин.

Собирова Фотима Азамжоновна – базовый докторант
лаборатории экспериментальной технологии,
e-mail: sobirova_89@bk.ru

Исламов Акмал Хушвактович – кандидат химических
наук, старший научный сотрудник лаборатории
экспериментальной технологии, e-mail:
sobirova_89@bk.ru

Таишулатов Фаррух Назимович – младший научный
сотрудник лаборатории экспериментальной технологии,
e-mail: sobirova_89@bk.ru

Зайнутдинов Умаржан Насрутдинович – доктор
химических наук, e-mail: sobirova_89@bk.ru

Матчанов Алимжан Давлатбаевич – доктор химических
наук, заведующий лабораторией экспериментальной
технологии, e-mail: sobirova_89@bk.ru

Введение

Эффективное использование народной медицины при создании новых лекарств, безусловно, даст положительные результаты.

Поэтому изучение растений семейства *Lamiaceae* в Узбекистане носит практический и теоретический характер. В Узбекистане насчитывается около 206 видов растений, принадлежащих к 40 поколениям *Lamiaceae*.

Фактически наиболее важным потомством семейства *Lamiaceae* являются *Lagochilus Bunge* (*Lamiaceae*).

* Автор, с которым следует вести переписку.

Предварительные исследования показали, что растения, принадлежащие к поколению *Lagochilus* (Lamiaceae), богаты терпеноидами или изопреноидами. Изопреноиды чрезвычайно разнообразны и составляют большой класс растительных веществ.

По своему географическому распространению растения рода *Lagochilus* (Lamiaceae) распространены по всему Ирану, Афганистану, Гималаям и Кавказу. Один из видов встречается в Монголии и в Тувинской области Российской Федерации.

В литературе детально приведены результаты по изучению состава и свойств трех видов: *Lagochilus lorestanicus*, *Lagochilus lasiocalyx* (Stapf) Jamzad, *Lagochilus quadridentatus* Jamzad (Lamiaceae), произрастающих на территории Ирана [1].

Кроме того, иранские ботаники проводили биологические исследования эндемичного вида Ирана – *Lagochilus maracanthus* Tish. Et Mey (Lamiaceae) [2].

Наиболее богата в их видовом отношении флора Средней Азии, где ареал Лагохилуса охватывает Тянь-Шанскую и Памиро-Алайскую горные системы. Род Лагохилус получил свое название по сходству цветка с заячьей губой (от греческого «lagos» – заяц, «cheilos» – губа).

Т.И. Цукерваником была разработана новая систематика растений рода *Lagochilus* (Lamiaceae), встречающегося в мировой флоре, которая включает в себя 44 вида, разделив их на три секции и шесть подсекций. Согласно этой систематике, на территории бывшего СССР произрастают 34 вида, из них в Центральной Азии – 25, причем на территории Узбекистана – 17 и Казахстана – 18 [3].

Для растения рода Лагохилус характерна широкая экологическая амплитуда, определяющая произрастание как на равнинах, так и на верхних отрогах гор. В Центральной Азии многие представители растений рода Лагохилус произрастают в условиях сухих и жарких предгорий и в среднем полюсе. Однако некоторые виды можно встретить также и на высоте до 3200 м над уровнем моря. Длительность вегетативного периода растений рода Лагохилус составляет с апреля по ноябрь.

Предварительные исследования показали, что растения, принадлежащие к поколению *Lagochilus* (Lamiaceae), богаты терпеноидами или изопреноидами. Изопреноиды чрезвычайно разнообразны и составляют большой класс растительных веществ.

Согласно правилу изопрена клетки, изопрентан, состоящий из пяти атомов, является общей единицей для этих соединений. Количество этих единиц в молекуле, порядок их взаимосвязи, а также число и характер атома кислорода определяют различные структуры изопреноидов.

Впервые растение *Lagochilus* (Lamiaceae) было химически изучено Г.В. Лазурьевским и О. Содиковым, что выявило наличие алкалоидов [3].

В 1948 г. М.М. Абрамов и Г.В. Лазурьевский извлекли кристаллическое вещество из растения, и оно было названо лагохилином, который считался алкалоидом [4]. Позднее М.М. Абрамов пришел к выводу, что лагохилин – не алкалоид, а четырехатомный спирт [5]. Молекула лагохилина образует белые кристаллы с водой, кристаллы кристаллизуются при 115–116 °С. Его безводная форма разбавляется при 154–155 °С. Лагохилин хорошо растворим в спирте, пиридине, диоксане, ацетоне, плохо растворим в воде, хлороформе и дихлорэтаноле. Хорошо растворим в концентрированных кислотах, нерастворим в разбавленных кислотах и щелочах.

М.М. Абрамов получил тетраацетильное производное для определения структуры лагохилина. Это выявило наличие четырех гидроксильных групп в молекуле лагохилина. Лагохилин гидролизуют в 10% соляной кислоте и образуют соединение, называемое лагохилидин.

Тетраацетиллагохилин $C_{24}H_{40}O_2(OCOCH_3)_4$ представляет собой темную, оптически неактивную бесцветную жидкость, перекачиваемую при 200–202 °С (2 мм). Хорошо растворим в органических растворителях, нерастворим в воде [5].

Лагохилидин – кристаллический продукт с содержанием $C_{20}H_{32}O_2(OH)_2$. Он производит мелкие белые снежные кристаллы в водном спирте (1 : 2) и водном эфире. Его гидратная форма является жидкой при 97–98 °С, а безводная форма разбавляется при 120–121 °С. Хорошо растворим в спирте, ацетоне, бензоле, эфире, нерастворим в воде, разбавленных кислотах и щелочах, оптически не активен.

И. Проскурина и Л.М. Уткин извлекли алкалоид стахидрина из растения *Lagochilus* (Lamiaceae) [6].

М.М. Абрамов предлагает провести тщательное исследование растения *Lagochilus inebrians* (Lamiaceae) и собирать урожай в июле и августе, когда листья и лепестки покрыты белой ватой. В это время

содержание лагохилина в растении максимально. При изучении динамики накопления лагохилина в растениях уровни лагохилина увеличиваются с весны до середины лета и уменьшаются осенью [7].

Растения *Lagochilus* (Lamiaceae) содержат обильные экстракты (12–20%), белок (7–14%), жир (0.97–6.87%), азот (1.17–2.38%), сахар (1.0–5.4%), лимонную кислоту (4.02–7.73%) [9], марганец, железо, титан, бор, никель, кобальт, ванадий, хром, медь, цинк, галлий, свинец, алюминий, бериллий, стронций, барий, молибден, сурьма, серебро, олово, золото, мышьяк, скандий, титан, также были обнаружены микроэлементы хлора, самара и урана [8].

Химические исследования *Lagochilus inebrians* (Lamiaceae) показывают, что его цветки, листья содержат 11.5% и 7.1 мг% каротина [9].

Все виды растений *Lagochilus* (Lamiaceae) содержат определенное количество эфирных масел.

Аромат эфирных масел растений *Lagochilus zeravchanicus* (Lamiaceae) и *L. shunganicus* (Lamiaceae), (мелких) приятен и напоминает аромат розы.

Количество эфирных масел в растениях *Lagochilus* (Lamiaceae) варьируется в зависимости от условий их роста. Их эфирные масла жидкие, их удельный вес легче воды, светло-желтый или зеленый, с приятным ароматом.

По данным Р.Л. Хазановича и др., *L. inebrians* (Lamiaceae) хранят 0.217% эфирного масла во время цветения и производства семян [10].

М.И. Икрамов и М.И. Чиж изучали динамику образования эфирных масел в вегетационный период растения *L. inebrians* (Lamiaceae) [11, 12]. Показано, что в течение вегетационного периода это растение произвело 0.101–0.208 мл эфирного масла на 100 г сухой биомассы, 0.06 мл при вылуллении, 0.52 мл при цветении и 0.908 мл при оплодотворении.

Количество эфирных масел в созвездии *Lagochilus* (Lamiaceae) зависит не только от вегетационного периода, но и от того, где оно растет. Растение также зависит от природы почвы, в которой оно выращивается, от наличия воды и минеральных веществ в почве.

Экстракты *Lagochilus inebrians Bunge* (Lamiaceae) используются как успокаивающие, гипотензивные и противоаллергические средства, а также для остановки кровотечений. Основными действующими веществами этого растения являются стахидрин и лагохилин. Однако одним из недостатков лагохилина и его производных является их низкая растворимость в водных растворах [13].

Среди дитерпеноидов наиболее распространены представители группы лабдана. Из них менее распространены 9,13-эпоксилабданы. Настоящими и наиболее важными источниками 9,13-эпоксилабдановых дитерпеноидов являются различные виды растений рода *Lagochilus* (Lamiaceae).

Преобладающее количество видов растений рода *Lagochilus* распространено в Центральной Азии, причем 20 из них являются эндемичными. Впервые И.Э. Акоповым было установлено, что настой и настойка растения *Lagochilus inebrians* обладают выраженным стимулирующим действием на процесс свертывания крови. В работе М.И. Икрамова показано, что наибольшее количество лагохилина в растениях *Lagochilus inebrians*, *L. gypsacculus*, *L. hirsutissimus*, *L. pubescens* накапливается в фазе полного цветения [14].

М.М. Абрамовым исследовано содержание лагохилина в *Lagochilus inebrians* (Lamiaceae) и установлено, что его максимальное значение наблюдается также в фазе цветения (до 2.92%) [15].

Переливание крови является сложным биологическим процессом, который имеет большое практическое значение в качестве защитной реакции против кровотечений и представляет собой сложный биохимический процесс с участием многих различных факторов. Этот процесс зависит от функциональных параметров нервной и эндокринной систем, гемодинамики и других функций организма. Вещества, которые влияют на этот процесс, называются гемостатиками [16].

Учитывая преобладающее влияние гемостатических препаратов на различные процессы, они напрямую связаны с прямыми коагулянтами (тромбин, фибриноген), коагулянтами с вторичными эффектами (витамины К, викасол), ингибиторами процесса фибринолиза (аминокапроновая кислота, парааминометилциклогексанкарбонат) и стимуляторами адгезии (кальций, адреномиметические вещества, серотонин) [17].

Стоит отметить, что препараты кальция также могут усиливать агрегацию и адгезию тромбоцитов, что может быть рекомендовано при гипокальциемии при геморрагических заболеваниях [18].

Растениями, влияющими на процессы гемостаза, являются также и двуглавая крапива (*Urtica dioica*), разновидность горечи, травоядные травы (*Herba bursae pastoris*), листовые зародыши (*Plantago*) и просо. В медицине они рекомендуются в форме сухих составов или настоек.

В литературе приводятся данные о сравнительном изучении содержания дитерпеноида лагохилина в культивируемом и дикорастущем растении *Lagochilus inebrians* (Lamiaceae). Растение *Lagochilus inebrians* (Lamiaceae) стандартизировано по нескольким показателям, согласно Государственной фармакопее (ГФ). Показано, что в культивируемых в предгорных районах Навоинской области Республики Узбекистан растениях содержания лагохилина на 17–20% больше, чем у дикорастущего вида [19, 20].

В настоящее время ряд эффективных водорастворимых лекарств «Лагоден», «Глилагин» и «Лаговин» был получен и внедрен в медицинскую практику на основе дитерпеноидов лагохилина и низкомолекулярных соединений [21–25].

Гелевая форма препарата «Глилагин» обладает всеми качествами, необходимыми для использования его в качестве мягкой лекарственной формы, и выпускается в Узбекистане [26].

Изучение динамики накопления и локализация 9,13-эпоксилабданов в вегетативных органах интродуцированных растений рода *Lagochilus* (Lamiaceae) представляет интерес в плане сбора растения для использования его в качестве сырья для получения дитерпеноидов.

Целью настоящей работы является изучение динамики накопления и локализации 9,13-эпоксилабданов в вегетативных органах интродуцированных и дикорастущих форм растений *Lagochilus pubescens*, *Lagochilus hirsutissimus* и *Lagochilus inebrians*, *Lagochilus setulosus* и *Lagochilus gypsaceus* (Lamiaceae).

Экспериментальная часть

Для идентификации использован метод тонкослойной хроматографии на пластинках марки «SILUFOL». Системы растворителей для тонкослойной хроматографии: бензол : ацетон 1 : 1. В качестве проявителя применяли пары йода и 10% раствор серной кислоты в этаноле. Для колоночной хроматографии применяли силикагель с размером частиц 100/60. ИК-спектры сняты на спектрометре System-2000 ИК-Фурье фирмы «Perkin-Elmer» с приставкой НПВО.

Дитерпеноиды в вегетативных органах *Lagochilus pubescens* (Lamiaceae) экстрагируют в спирте. Полученный экстракт концентрируют. Концентрат фракционировали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с размером частиц 100/160, элюировали смесью петролейного эфира с этилацетатом в соотношении 5 : 1 и было получено 0.06 г тетраацетиллагохилина, 0.07 г, ди-О-изопропилиденлагохилин и смесь дитерпеноидов. Затем смесь хроматографировали на колонке с силикагелем и элюировали системой растворителей петролейный эфир : эфир серный в соотношении 5 : 1. В результате было получено 0.15 г 15,16-диацетил-3,18-О-изопропилиденлагохилин в количестве 0.23 г. 3,16,18-три-О-ацетиллагохилин. В конце фракции (22–30) вышла неразделившаяся часть, которую после концентрирования делили на колонке и элюировали смесью растворителей гексан-этилацетат в соотношении 1 : 1, было выделено 0.39 г 15,16,18-три-О ацетиллагохилина и 0.27 г 3,15,18-три-О-ацетиллагохилина.

Высушенную надземную часть растения лагохилус (200 г) нагревали с 1.5 л дихлорэтана в течение 3 ч при 80–90 °С. Экстракт фильтровали и оставляли на 10–12 ч. Выпавшие кристаллы лагохилина отфильтровывали, промывали холодной дистиллированной водой и сушили в сушильном шкафу при температуре 75–80 °С.

После выделения лагохилина дихлорэтан отгоняли под вакуумом, остаток обрабатывали 20 мл 10% раствора едкого натрия и нагревали в течение 10 мин. Через некоторое время выпадали кристаллы лагохилина. Его отфильтровывали, промывали сначала бензолом, а потом эфиром. Щелочной раствор четыре раза экстрагировали (по 100 мл) эфиром. После отгонки эфира также образуется кристаллический лагохилин.

Выход лагохилина, полученного этим методом, составил из лагохилуса опьяняющего 1.25%, из лагохилуса пушистого 1.16%, из лагохилуса щетинистого 1.3%.

10 г растения экстрагировали метанолом 3 раза (по 100 мл). Раствор отфильтровали и отгоняли до объема 25 мл и 1 мл этого экстракта наносили на хроматографические пластинки с силикагелем и хроматографировали в системе эфир-метанол (15 : 1) в течение 70 мин. В качестве свидетеля использовали раствор лагохилина. Пластинки высушивали на воздухе в течение 10 мин. Свидетель (лагохилин) обрабатывали 10% раствором серной кислоты в этилом спирте. Пластинку нагревали в сушильном шкафу при 100 °С в течение 3–4 мин. Лагохилин проявляется в виде пятен темно-коричневого цвета. На хроматографических пластинках определяли зону возможного нахождения лагохилина в сравнении со

свидетелем, которые количественно переносят на стеклянный фильтр и элюируют метанолом, упаривают досуха и количество свободного лагохилина устанавливают весовым методом.

1 кг воздушно-сухого измельченного растения, собранного в период массового плодоношения, заливают 5 л растворителя. Через сутки растворитель сливают и заливают новой порцией растворителя. Таким образом экстрагируют пятикратно. Экстракты объединяют, отгоняют растворитель и выделяют сумму экстрактивных веществ. Данные о количестве суммы экстрактивных веществ при использовании различных растворителей приведены в таблице 1.

Результаты и их обсуждение

Подробные систематические химические исследования растений рода *Lagochilus* (Lamiaceae) проведены школой академика А.С. Садыкова. В результате изучения 10 растений видов *Lagochilus* (Lamiaceae) было выделено более 20 новых дитерпеноидов лабданового ряда. Все они являются природными производными дитерпенового спирта лагохилина. Строение и конфигурация их установлены с применением ИК-, ПМР- и масс-спектрологии, а также синтезом из лагохилина или превращением в лагохилин. Основной компонент – лагохилин отличается от известных лабдановидов тем, что имеет в своей молекуле четыре гидроксильных группы в положениях C₃, C₁₅, C₁₆ и C₁₈. Подобное расположение гидроксильных групп довольно редко в ряду производных лабдана. Нахождение лагохилина в виде изомерных эфиров уксусной кислоты в растениях рода Лагохилус также является весьма примечательным фактом.

Но несмотря на это, изучение динамики накопления дитерпеноидов в вегетативных органах в процессе развития растений представляет большой интерес для выяснения вопросов биогенеза и роли дитерпеноидов в жизни растения. Эти данные несомненно полезны в хемотоксономии, а также в медицине при определении оптимальных сроков заготовки лекарственных растений, которые являются актуальными задачами химиков биооргаников и фармацевтов.

Изучена динамика накопления содержания лагохилина и его ацетилпроизводных в растениях *Lagochilus pubescens* (Lamiaceae) в сравнении с литературными данными. Показано, что в период цветения отмечается наибольшее содержание ацетилпроизводных лагохилина, а в период плодоношения накапливается дитерпеноид лагохилин. Полученные данные приведены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 следует, что в вегетативных органах растения наблюдается тесная взаимосвязь между содержанием лагохилина и его ацетилпроизводными. Повышение содержания одного приводит к снижению содержания другого.

Также была исследована динамика изменения содержания лагохирзина в надземной части *Lagochilus hirsutissimus* (Lamiaceae), собранного в мае, июне, июле, августе и сентябре. Полученные результаты приведены в таблице 3.

Из данных таблицы 3 следует, что содержание дитерпеноида лагохирзина в вегетативных органах растения в августе достигает максимального значения.

Для заготовки сырья немаловажное значение имеет также выяснение вопросов локализации дитерпеноидов в различных вегетативных органах растения.

Нами исследованы корни, стебли, чашечка, листья и лепестки растения *L. inebrians* (Lamiaceae). Методом экстракции в хлороформе получены суммы экстрактивных веществ, лагохилина и ацетилпроизводных лагохилина. Полученные данные приведены в таблице 4.

Таблица 1. Суммы экстрактивных веществ при использовании различных растворителей

Растворитель	Сумма экстрактивных веществ, %
Метанол	8.3
Хлороформ	7.5
Ацетон	7.7
Эфир	7.0
Бензол	6.3

Таблица 2. Динамика изменения содержания лагохилина и его ацетилпроизводных в растениях *Lagochilus pubescens* (Lamiaceae) в зависимости от фазы вегетации, %

Фаза вегетации	Лагохилин	Моноацетил-лагохилин	Диацетил-лагохилин	Триацетил-лагохилин	Тетраацетил-лагохилин
Цветение	1.5	0.4	1.7	0.3	0.1
Плодоношение	2.7	0.2	0.8	следы	–

Таблица 3. Динамика изменения содержания лагохирзина в надземной части растения *Lagochilus hirsutissimus* (Lamiaceae)

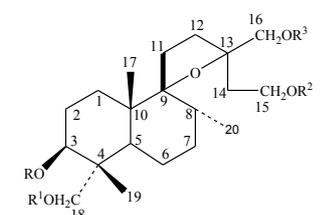
Время сбора сырья	Содержание лагохирзина в % от воздушно-сухого веса растения
Май	0.08
Июнь	0.13
Июль	0.22
Август	0.30
Сентябрь	0.28

В корнях эти дитерпеноиды отсутствуют. Следовательно, лагохилин и его ацетилпроизводные накапливаются в основном в листьях и чашечках, которые и необходимо использовать для практической медицины.

Нами был исследован качественный состав дитерпеноидов лабданового ряда в вегетативных органах растения рода *Lagochilus* (*Lagochilus pubescens*, *Lagochilus inebrians*, *Lagochilus hirsutissimus*, *Lagochilus setulosus*, *Lagochilus gypsaceus*) и сопоставлен с литературными данными. Полученные данные представлены на рисунке.

Таблица 4. Содержание суммы экстрактивных веществ, лагохилина и его ацетилпроизводных в различных вегетативных органах *L. inebrians*, %

Органы растения	Сумма экстрактивных веществ	Лагохилин	Ацетилпроизводные лагохилина
Корень	0.3	–	–
Стебель	1.38	0.02	–
Лепестки	8.8	0.3	0.45
Листья	10.4	1.1	1.7
Чашечка	12.6	1.3	2.1



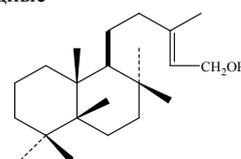
Лагохилин и его производные

1. $R^2=R^3=H$; $R=R^1=>C(CH_3)_2$
2. $R=R^1=>C(CH_3)_2$; $R^2=R^3=>C(CH_3)_2$
3. $R=R^1=>C(CH_3)_2$; $R^2=R^3=Ac$
4. $R=R^1=>C(CH_3)_2$; $R^2=H$; $R^3=Ac$
5. $R=R^1=R^3=H$; $R^2=Ac$
6. $R=R^1=R^2=H$; $R^3=Ac$
7. $R^2=R^3=H$; $R=R^1=Ac$
8. $R=R^1=H$; $R^2=R^3=Ac$
9. $R=H$; $R^1=R^2=R^3=Ac$
10. $R^2=H$; $R=R^1=R^3=Ac$
11. $R^3=H$; $R=R^1=R^2=Ac$
12. $R=R^1=R^2=R^3=Ac$
13. $R^1=R^2=R^3=H$; $R=Ac$
14. $R^1=R^2=H$; $R=R^3=Ac$
15. $R^1=R^3=H$; $R=R^2=Ac$
16. $R=R^3=H$; $R^1=R^2=Ac$

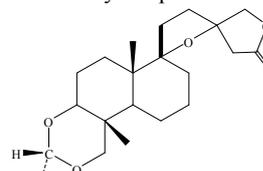


Лагохирзин и его производные

17. $R=R^1=H$
18. $R^1=H$; $R=Ac$
19. $R=H$; $R^1=Ac$
20. $R=R^1=Ac$



Вульгарол



3,18-изопропилиденый лагохирзин

9,13-эпоксилабданы растений рода *Lagochilus* (Lamiaceae)

Из данных, приведенных на рисунке, следует, что среди изученных растений *Lagochilus* (Lamiaceae) по отношению к дитерпеноидам встречается 20 видов дитерпеноидов группы лагохилина, его ацетильные и изопропилиденные производные, также вульгарол.

Вывод

Таким образом, изучена динамика накопления и локализация 9,13-эпоксилабдановых дитерпеноидов в вегетативных органах интродуцированных и дикорастущих растений *Lagochilus pubescens*, *Lagochilus hirsutissimus* и *Lagochilus inebrians*, *Lagochilus setulosus*, *Lagochilus gypsaceus* (Lamiaceae). Показано, что лаго-

Из данных, приведенных в таблице 4, следует, что наиболее богаты экстрактивными веществами чашечки и листья, затем идут лепестки, а корни и стебли относительно бедны по содержанию активных веществ.

В сумме экстрактивных веществ методом хроматографического анализа обнаружены следующие дитерпеноиды: стебель – следы лагохилина; цветки – лагохилин и его ацетаты; чашечки и листья – в большом количестве лагохилин и его ацетаты.

хилин и его ацетилпроизводные накапливаются в основном в листьях и чашечках растения в августе, и содержание дитерпеноида лагохилина относительно больше, чем в дикорастущем растении *Lagochilus. Inebrians*, которое согласуется и с литературными данными.

Список литературы

1. Dehshiri M.M. Mozaffarian *Lagochilus lorestanicus* sp.nov. (Lamiaceae) from Iran // *Nordic Journal of Botany*. 2013. Vol. 31. Pp. 278–281.
2. Mehdi S., Rezakhanlou A. Biological study of *Lagochilus maracanthus* Fish.et meyendemig species of Iran // *Journal of chemical and Pharmaceutical Reseach*. 2012. Pp. 633–639.
3. Абрамов М.М. К вопросу химии лагохилина // Докл. АН СССР. 1958. №3. С. 41–44.
4. Лазурьевский Г.В., Садыков А.С. Итоги ориентировочного обследования растений Средней Азии на содержание алкалоидов // Труды Среднеазиатического гос. ун-та. 1945. Вып. 2-1. С. 10.
5. Абрамов М.М., Лазурьевский Г.В. Исследование алкалоидов *Lagochilus inebrians* // Докл. АН УзССР. 1948. №10. С. 7.
6. Абрамов М.М. О лагохилине из растения *Lagochilus inebrians* // Труды Узбекского гос. ун-та. 1955. №56. С. 41.
7. Проскурина Н.Ф., Уткин Л.М. О стахидрине в растении лагохилус // Медицинская промышленность СССР. 1960. №9. С. 30.
8. Абрамов М.М. О динамике накопления лагохилина в *Lagochilus inebrians* // Докл. АН УзССР. 1954. №10. С. 25.
9. Икрамов М.И. Род лагохилус Средней Азии. Ташкент: Фан, 1976. 183 с.
10. Икрамов М.И., Хатамов Ш. Содержание золота, мышьяка, сурьмы, скандия и некоторых редкоземельных элементов в различных видах лагохилуса // Материалы XXV науч. конф. проф. преп. состава биологического факультета Самаркандского гос. ун-та. Самарканд, 1969. С. 93.
11. Икрамов М.И., Чиж М.И. Содержание эфирного масла в некоторых видах зайцегуба // Растит. ресурсы. 1967. Т. 3, вып. 2. С. 68.
12. Рахмонбердиев Г.Р., Зайнутдинов У.Н., Выпова Н.Л., Матчанов А.Д., Далимов Д.Н., Холмуродова Л., Собирова Ф.А., Бозорова Н.Х. Биологически активные дитерпеноиды ряда лабдана растения рода *Lagochilus* // Казахстанский университет Дружбы народов Межд. научно-практической конференция 13–14 мая 2011. С. 265–267.
13. Зайнутдинов У.Н., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Тлегиенов Р.Т., Бозорова Н.Х., Собирова Ф.А. Сравнительное изучение дикорастущей и культурной форм *Lagochilus inebrians* // Химия растительного сырья. 2011. №2. С. 189–190.
14. Бобокулов Х.М., Левкович М.Г., Зайнутдинов У.Н., Абдуллаев Н.Д. Количественное определение содержания лагохилина в субстанции и таблетках лекарственного средства Инебрин // Химия природных соединений. 2007. С. 124–126.
15. Далимов Д.Н., Выпова Н.Л., Матчанов А.Д., Гафуров М.Б., Далимова С.Н., Собирова Ф.А. Механизм действия лаговина на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз // *Ўзбекистон тиббиёт журналы*. 2011. №4. С. 111–113.
16. Белозерская Г.Г., Макаров В.А., Абоянц Р.К. и др. Поиск и создание нового гемостатического средства «тромбокол» // Проблемы гематологии. 2002. С. 17–22
17. Брехов Е.И., Северцев А.Н., Репин И.Г. Фармакологические средства гемостаза в хирургии печени (методические рекомендации). Москва, 2005. 33 с.
18. Плотникова Д.В., Поварихина О.А. Современные средства лекарственной гемостатической терапии // ФАР-Миндекс-Практик. 2004. №6. С. 40–46.
19. Абжуева О.В., Русанов В.М., Жидков И.Л. Экспериментальное и клиническое изучение эффективности нового лечебного средства – фибринового клея // Гематология и трансфузиология. 2000. С. 35–37.
20. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота // Биоорганическая химия. 1997. С. 691–709.
21. Тураева Д.Т., Выпова Н.Л., Далимова С.Н., Далимов Д.Н., Матчанов О.Д., Ниязимбетова Д. Влияние препарата Лаговин на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз в сравнении с Дициноном // Вестник НУУЗ. 2005. С. 93–95.
22. Выпова Н.Л. Противовоспалительное и анальгезирующее действие нового гемостатического средства Глилагина // Фармацевтический вестник Узбекистана. 2004. С. 29–31.
23. Тураева Д.Т., Выпова Н.Л., Далимова С.Н., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Ниязимбетова Д. Влияние препарата Лаговин на процесс свертывания крови в опытах *in vitro* // Доклады АН РУз. 2008. №1. С. 43–46.
24. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справочник. М., 2005. 565 с.
25. Методические рекомендации по изучению лекарственных средств, влияющих на гемостаз // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. М., 2012. С. 453–477.
26. Wichar B., Gdaniec M., Dalimov D.N., Zainudinov U. Lagoden dimethylformamide hemisolvate dehydrate: absolute configuration, dipolar interactions and hydrogen-bonding interactions // *Acta. Cryst.* 2009. Vol. 65. P. 367.

Поступила в редакцию 24 января 2020 г.

После переработки 13 декабря 2020 г.

Принята к публикации 27 января 2021 г.

Для цитирования: Собирова Ф.А., Исламов А.Х., Ташпулатов Ф.Н., Зайнутдинов У.Н., Матчанов А.Д. Изучение динамики накопления и локализации 9,13-эпоксилабданов в вегетативных органах интродуцированных растений рода *Lagochilus* // Химия растительного сырья. 2021. №2. С. 247–255. DOI: 10.14258/jcprp.2021027331.

*Sobirova F.A.**, *Islamov A.Kh.*, *Tashpulatov F.N.*, *Zaynutdinov U.N.*, *Matchanov A.D.* STUDY OF THE ACCUMULATION DYNAMICS AND LOCALIZATION OF 9,13-EPOXYLABDANES IN THE VEGETATIVE ORGANS OF INTRODUCED PLANTS OF THE GENUS LAGOCHILUS

Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, st. Mirzo Ulugbek, 83, Tashkent, 100125 (Uzbekistan), e-mail: sobirova_89@bk.ru

Extracts of the plant *Lagochilus inebrians* Bunge (Lamiaceae) are used as sedatives, antihypertensive and anti-allergic agents, and to stop bleeding. The main active ingredients of this plant are diterpenoids of the 9-13-epoxylabdanes series, as well as some alkalides.

Not rational use of stocks of wild *Lagochilus* has led to the fact that this plant is currently included in the Red Book. Currently, work is underway to introduce this plant species.

Therefore, the study of the dynamics of accumulation and localization of 9,13-epoxylabdans in the vegetative organs of introduced and wild plants of the genus *Lagochilus* (Lamiaceae) is of interest in terms of collecting the plant for use as a medicinal raw material, for the systematics of data on the accumulation of diterpenoids in the vegetative organs of the plant, for their use. In practical terms, the preparation of diterpenoids and their modification is an urgent task.

Some systematic chemical studies of plants of the genus *Lagochilus* (Lamiaceae) were carried out by the school of Academician A.S. Sadykov. As a result of studying 10 plants of the species *Lagochilus* (Lamiaceae), more than 20 new diterpenoids of the labdan series were isolated. All of them are natural derivatives of the diterpene alcohol lagochilin. Their structure and configuration were established using IR, PMR and mass spectroscopy, as well as by synthesis from lagochilin or transformation into lagochilin.

By studying the composition of diterpenoids of an introduced and wild plant of the genus *Lagochilus*, it was shown that the main diterpenoids of the 9-13-epoxylabdans series, exhibiting the main biological activity: lagochiline and its acetyl derivatives, accumulate mainly in the leaves and calyx of the plant in August, which is also consistent with some literature data.

For isolation, extraction methods were used with various solvents. The methods of thin layer chromatography and spectroscopic research methods such as IR, PMR and mass spectrometry were used for identification.

Keywords: *Lagochilus Bunge* (Lamiaceae), diterpenoid lagochilin, 9,13-epoxylabdanic diterpenoids, acetyl lagochiline, lagochirzine.

References

1. Dehshiri M.M. *Nordic Journal of Botany*, 2013, vol. 31, pp. 278–281.
2. Mehdi S., Rezakhanlou A. *Journal of chemical and Pharmaceutical Research*, 2012, pp. 633–639.
3. Abramov M.M. *Dokl. AN SSSR*, 1958, no. 3, pp. 41–44. (in Russ.).
4. Lazur'yevskiy G.V., Sadykov A.S. *Trudy Sredneaziaticeskogo gos. un-ta*. 1945, no. 2-1, p. 10. (in Russ.).
5. Abramov M.M., Lazur'yevskiy G.V. *Dokl. AN UzSSR*, 1948, no. 10, p. 7. (in Russ.).
6. Abramov M.M. *Trudy Uzbekskogo gos. un-ta*, 1955, no. 56, p. 41. (in Russ.).
7. Proskurina N.F. Utkin L.M. *Meditinskaya promyshlennost' SSSR*, 1960, no. 9, p. 30. (in Russ.).
8. Abramov M.M. *Dokl. AN UzSSR*, 1954, no. 10, p. 25. (in Russ.).
9. Ikramov M.I. *Rod lagochilus Sredney Azii*. [Genus *lagochilus* of Central Asia]. Tashkent, 1976, 183 p. (in Russ.).
10. Ikramov M.I., Khatamov Sh. *Materialy XXV nauch. konf. prof. prep. sostava biologicheskogo fakul'teta Samarkandskogo gos. un-ta*. [Materials XXV scientific. conf. prof. Rev. composition of the biological faculty of the Samarkand State University]. Samarkand, 1969, p. 93. (in Russ.).
11. Ikramov M.I., Chizh M.I. *Rastit. resursy*, 1967, vol. 3, no. 2, p. 68. (in Russ.).
12. Rakhmonberdiyev G.R., Zaynutdinov U.N., Vypova N.L., Matchanov A.D., Dalimov D.N., Kholmurodova L., Sobirova F.A., Bozorova N.Kh. *Kazakhstanskiy universitet Druzhby narodov mezhd. nauchno-prakticheskoy konferentsiya 13-14 maya 2011*. [Kazakhstan University of Friendship of Peoples Int. scientific-practical conference on May 13-14, 2011]. pp. 265–267. (in Russ.).
13. Zaynutdinov U.N., Dalimov D.N., Matchanov A.D., Tlegenov R.T., Bozorova N.Kh., Sobirova F.A. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2011, no. 2, pp. 189–190. (in Russ.).
14. Bobokulov Kh.M., Levkovich M.G., Zaynutdinov U.N., Abdullayev N.D. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 2007, pp. 124–126. (in Russ.).
15. Dalimov D.N., Vypova N.L., Matchanov A.D., Gafurov M.B., Dalimova S.N., Sobirova F.A. *Uzbekiston tibbiyot zhurnali*, 2011, no. 4, pp. 111–113. (in Russ.).
16. Belozerskaya G.G., Makarov V.A., Aboyants R.K. i dr. *Problemy gematologii*, 2002, pp. 17–22. (in Russ.).
17. Brekhov Ye.I., Severtsev A.N., Repin I.G. *Farmakologicheskiye sredstva gemostaza v khirurgii pecheni (metodicheskiye rekomendatsii)*. [Pharmacological means of hemostasis in liver surgery (guidelines)]. Moscow, 2005, 33 p. (in Russ.).
18. Plotnikova D.V., Povarikhina O.A. *FARMindeks-Praktik*, 2004, no. 6, pp. 40–46. (in Russ.).
19. Abzhuyeva O.V., Rusanov V.M., Zhidkov I.L. *Gematologiya i transfuziologiya*, 2000, pp. 35–37. (in Russ.).
20. Tolstikov G.A., Baltina L.A., Shul'ts E.E., Pokrovskiy A.G. *Bioorganicheskaya khimiya*, 1997, pp. 691–709. (in Russ.).
21. Turayeva D.T., Vypova N.L., Dalimova S.N., Dalimov D.N., Matchanov O.D., Niyazimbetova D. *Vestnik NUUZ*, 2005, pp. 93–95. (in Russ.).
22. Vypova N.L. *Farmatsevticheskiy vestnik Uzbekistana*, 2004, pp. 29–31. (in Russ.).

* Corresponding author.

23. Turayeva D.T., Vypova N.L., Dalimova S.N., Dalimov D.N., Matchanov A.D., Niyazimbetova D. *Doklady AN RUz*, 2008, no. 1, pp. 43–46. (in Russ.).
24. *Spravochnik Vidal'. Lekarstvennyye preparaty v Rossii: spravochnik*. [Directory Vidal. Medicines in Russia: a reference book]. Moscow, 2005, 565 p. (in Russ.).
25. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs], ed. A.N. Mironov. Moscow, 2012, pp. 453–477. (in Russ.).
26. Wichar B., Gdaniec M., Dalimov D.N., Zainudinov U. *Acta. Cryst.*, 2009, vol. 65, p. 367.

Received January 24, 2020

Revised December 13, 2020

Accepted January 27, 2021

For citing: Sobirova F.A., Islamov A.Kh., Tashpulatov F.N., Zaynutdinov U.N., Matchanov A.D. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2021, no. 2, pp. 247–255. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2021027331.

