

УДК 577.1:577.352.34

ПОЛУЧЕНИЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ АНГИДРОЛАГОХИЛИНА С ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ И ЕЕ СОЛЯМИ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

© *Ф.А. Собирова**, *А.Х. Исламов*, *Л.К. Элмуродов*, *А.Х. Расулов*, *З.А. Собирова*, *Г.Н. Артикова*,
А.Д. Матчанов

*Институт Биоорганической химии имени акад. А.С. Садыкова АН РУз,
ул. Мирзо Улугбека, 83, Ташкент, 100125 (Узбекистан),
e-mail: sobirova_89@bk.ru*

Гемостатическое (кровоостанавливающее) действие препаратов рода Лагохилус (*Lamiaceae*) обусловлено содержанием в его составе четырехатомного спирта дитерпеноида лагохилина, алкалоида стахидрина, витамина К и дубильных веществ. На основе лагохилина были получены ряд ацетильных и изопропилиденовых производных. Показано, что гемостатическая активность определенным образом зависит от числа свободных гидроксильных групп лагохилина и его производных. Однако производные лагохилина плохо растворимы в воде, из-за чего ограничена их биодоступность. Химическую модификацию лагохилина проводят главным образом по гидроксильным группам с получением сложных эфиров или сукцинатов с ангидридами двухосновных кислот.

Впервые получены водорастворимые супрамолекулярные комплексы на основе дитерпеноидного лактона ангидролагохилина с тритерпеновым сапонином глицирризиновой кислотой (ГК) и ее моноаммониевыми (МАСК) и монокальциевыми солями (МКСГК) в различных молярных соотношениях. Изучены физико-химические и спектральные характеристики полученных комплексных соединений. Проведены скрининговые исследования по изучению специфической гемостатической активности полученных супрамолекулярных комплексов. Среди лагохилина, лагохирзина и их производных в дозе 10 мг/кг наиболее активным действием на время кровотечения оказывал лагохилин, далее шел Ангидролагохилин–Лагохирзин. Наибольшим действием на время кровотечения в дозе 10 мг/кг среди супрамолекулярных комплексов с ГК проявил ГК-АГЛ, по которому в соотношении 2 : 1 невозможно было определить время кровотечения, а в соотношении 4 : 1 сокращалось время кровотечения в 12 раз, а величина кровопотери – в 42 раза.

Ключевые слова: *Lagochilus Bunge* (*Lamiaceae*), ангидролагохилин, супрамолекулярные соединения, глицирризиновая кислота, моноаммониевая соль, глицирризиновая кислота.

Введение

Известно, что гемостатические средства являются высокоостребованными лекарственными средствами, нашедшими широкое применение во многих областях хирургии, гинекологии, терапии внутренних органов и других разделах практической медицины для остановки паренхиматозных кровотечений из различных органов. В народной медицине Центральной Азии растение *Lagochilus Bunge* (*Lamiaceae*) опьяня-

ющий используют как кровоостанавливающее средство. Гемостатическое (кровоостанавливающее) действие препаратов рода Лагохилус (*Lamiaceae*) обусловлено содержанием в его составе четырехатомного спирта дитерпеноида лагохилина, алкалоида стахидрина, витамина К и дубильных веществ. В качестве лекарственного сырья используют цветки и листья растения Лагохилус (*Lamiaceae*) (лат. *Flores et folia Lagochili*), собранные в период цветения [1].

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

Элмуродов Лазиз Кахрамонович – младший научный
сотрудник лаборатории фармакологии,
e-mail: sobirova_89@bk.ru

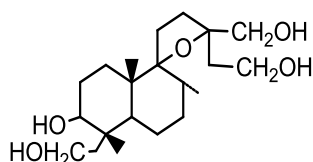
Окончание на С. 124.

* Автор, с которым следует вести переписку.

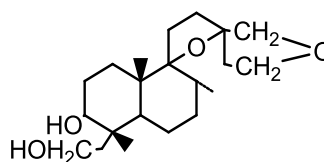
В сырье содержатся дитерпеновый спирт лагохилин (*lagochiline*), дубильные вещества, органические кислоты, значительное количество кальция, каротин, филлохитоны, аскорбиновая кислота и другие соединения. Применяют в форме настоя, настойки, покрытых оболочкой таблеток сухого экстракта. На основе сырья выпускают препарат «Лагелон» [2].

В экспериментах на различных видах животных было установлено, что при действии препаратов лагохилуса наблюдается заметное снижение проницаемости сосудистых стенок артерии и капилляров [3–5].

Средства, регулирующие гемостаз и фибринолиз, можно разделить на две основных группы: первая группа – вещества, ингибирующие гемостаз и усиливающие фибринолиз (антитромботические препараты) и вторая группа – средства, повышающие свертывание крови и подавляющие фибринолиз (гемостатические средства) [6–10].



Лагохилин (3,15,16,18-тетраол9-13эпоксилабдан)



Ангидролагохилин

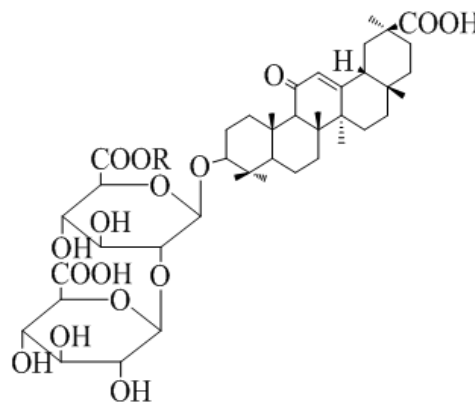
На основе лагохилина были получены ряд ацетильных и изопропилиденовых производных. Показано, что гемостатическая активность определенным образом зависит от числа свободных гидроксильных групп лагохилина и его производных. Однако производные лагохилина плохо растворимы в воде, из-за чего ограничена их биодоступность. Химическую модификацию лагохилина проводят главным образом по гидроксильным группам с получением сложных эфиров или сукцинатов с ангидридами двухосновных кислот [11–15].

На сегодняшний день многие производные лагохилина получены из растений, а также с помощью методов химического синтеза. Синтезированы производные лагохилина с различными ароматическими альдегидами, различные соединения с бензальдегидом, производные уксусного ангидрида – ацетильные соединения [3, 16].

Учитывая химическую структуру лагохилина, имеющего четыре гидроксильные группы, модифицируя которые с получением ряда его производных, можно исследовать зависимость их биологической активности от структуры. Однако основным недостатком лагохилина и его производных является их плохая растворимость в водных буферных системах, что, в свою очередь, приводит к определенным ограничениям в проявлении биологической активности.

По литературным данным, 18β-Н глицирризиновая кислота (ГК) и некоторые ее соли образуют кластерные соединения с рядом действующих начал лекарственных препаратов. При этом полученные супрамолекулярные комплексы обладают более высокой биодоступностью, вследствие увеличения их водорастворимости, относительно меньшей эффективной дозой и пролонгированностью фармакологического действия [5].

Было обнаружено, что ряд препаратов на основе ГК оказывает подавляющее действие на ВИЧ, рак и другие ретровирусы, а также на ферментные системы. По литературным данным известно, что наличие двойной связи в молекуле ГК обуславливает ее свойства как противоядия. Группа ученых из Российской академии наук установила, что противораковые фосфолипидные наночастицы с ГК-фосфолипидными препаратами обладают высокой противораковой и антиметастатической активностями [17].



Глицирризиновая кислота

Расулов Алишер Хаятович – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной технологии, e-mail: sobirova_89@bk.ru

Собирова Зухра Азамхановна – научный сотрудник, e-mail: sobirova_89@bk.ru

Артикова Гулзор Нарбоевна – базовый докторант лаборатории экспериментальной технологии, e-mail: sobirova_89@bk.ru

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

ГК уникальна по своим физико-химическим свойствам и способствует переводу водонерастворимых веществ в водорастворимое состояние (солубилизация) [18]. Наличие гидрофильных и гидрофобных частей в молекуле ГК позволило переводу водонерастворимых антибиотиков, гидрокортизона, преднизолона, урицила, нистатина и других лекарственных препаратов в водорастворимую форму. Было показано, что при этом снижается их токсичность, увеличивается время [19, 20].

Исходя из вышеизложенного, целью данной работы был синтез ангидролагохилина и получение водорастворимых супрамолекулярных комплексов ангидролагохилина, изучение их специфической гемостатической активности.

Экспериментальная часть

1 г дитерпеноида лагохилина смешивают с 125 мл 10%-ного раствора соляной кислоты и нагревают в течение 1–1.5 ч. За ходом реакции следят с помощью метода тонкослойной хроматографии. Продукт отделяют и очищают с помощью колоночной хроматографии. Для идентификации использована тонкослойная хроматография на пластинках марки «SILUFOL». Системы растворителей для тонкослойной хроматографии: вода : ацетонитрил : ацетон (1 : 1 : 1).

В качестве проявителя применяли 10% спиртовой раствор серной кислоты, пары йода. Для колоночной хроматографии применяли силикагель размером частиц 100\160. Элюент циклогексан – ацетон (1 : 1).

Для получения супрамолекулярного комплекса с ангидролагохилином и глицирризиновой кислотой и ее солями вещества растворяют в 50% спиртовом растворе и перемешивают в течение 5–6 ч с помощью магнитной мешалки. Спирт удаляют в вакууме, водный остаток замораживают и лиофилизируют. Сняты и изучены ИК-спектры всех полученных веществ на спектрометре System-2000 ИК-Фурье фирмы «Perkin-Elmer» на таблетках с KBr.

Результаты и их обсуждение

Синтез ангидролагохилина проводили по ранее известной методике из лагохилина [20]. Изучены некоторые физико-химические свойства синтезированного ангидролагохилина, полученные результаты приведены в таблице 1.

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, ангидролагохилин не растворяется в воде. Это в некотором смысле ограничивает его биодоступность. Однако несмотря на это, его растворяли в масле и изучали специфическую гемостатическую активность [3].

Были получены водорастворимые супрамолекулярные комплексы ангидролагохилина с ГК и ее солями. Общая схема получения приведена на рисунке 1.

На рисунке 1 представлена общая схема получения комплексных соединений ангидролагохилина с ГК и ее солей в различных молярных соотношениях. Физико-химические и спектральные характеристики полученных комплексных соединений приведены в таблице 2.

Как следует из данных, приведенных в таблице 2, в УФ-спектрах полученных соединений наблюдаются полосы поглощения с максимумом при 250–251 нм в среде вода : спирт (50 : 50), соответствующий « π - π^* » переходу двойной сопряженной связи у С кольца скелета агликоновой части молекулы ГК и ее солей.

В ИК-спектрах супрамолекулярных комплексов ангидролагохилина с ГК и ее солями наблюдаются следующие частоты колебаний: валентные колебания карбоксильных групп, не участвующих в образовании водородных связей ГК в области колебания функциональных групп при 1735–1725 см^{-1} . Валентные колебания карбонильных групп, участвующих в образовании водородных связей, наблюдаются в области 1660–1657 см^{-1} . При этом наблюдается смещение колебаний карбонильных групп относительно исходных в низкочастотное поле на 70–65 см^{-1} , что указывает на образование водородных связей. Валентные колебания гидроксильных групп скелета лагохилина при 3 и 18 положениях, участвующие в водородных связях, проявляются в виде широких полос при 3420–3370 см^{-1} .

Температуры плавления полученных комплексных соединений – от 180 до 230 °С, при которых происходит их разложение. Полученные данные показывают, что все анализируемые комплексы являются оптически активными и правовращающими.

Ранее были изучены специфические гемостатические активности ряда производных лагохилина. Показано, что все исследованные соединения этой группы обладают в той или иной мере гемостатической активностью. Причем следует отметить, что лагохилин в воде нерастворим и поэтому он не изучался в качестве гемостатика. Однако 0.5% раствор лагохилина в персиковом масле проявляет 67% активности по сравнению с препаратом сравнения.

Таблица 1. Некоторые физико-химические показатели ангидролагохилина

| Вещество | $T_{пл}, ^\circ\text{C}$ | R_f^* (система) | Растворимость | ИК спектр, cm^{-1} | Выход, % |
|------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------|
| Ангидролагохилин | 97–98 | 0.58 (1) | ацетон, диоксан, метанол, этанол | 1652(COС), 2946 (CH ₃) 3450–3350 (OH) | 90–93 |

Система вода : ацетонитрил : ацетон (1 : 1 : 1)

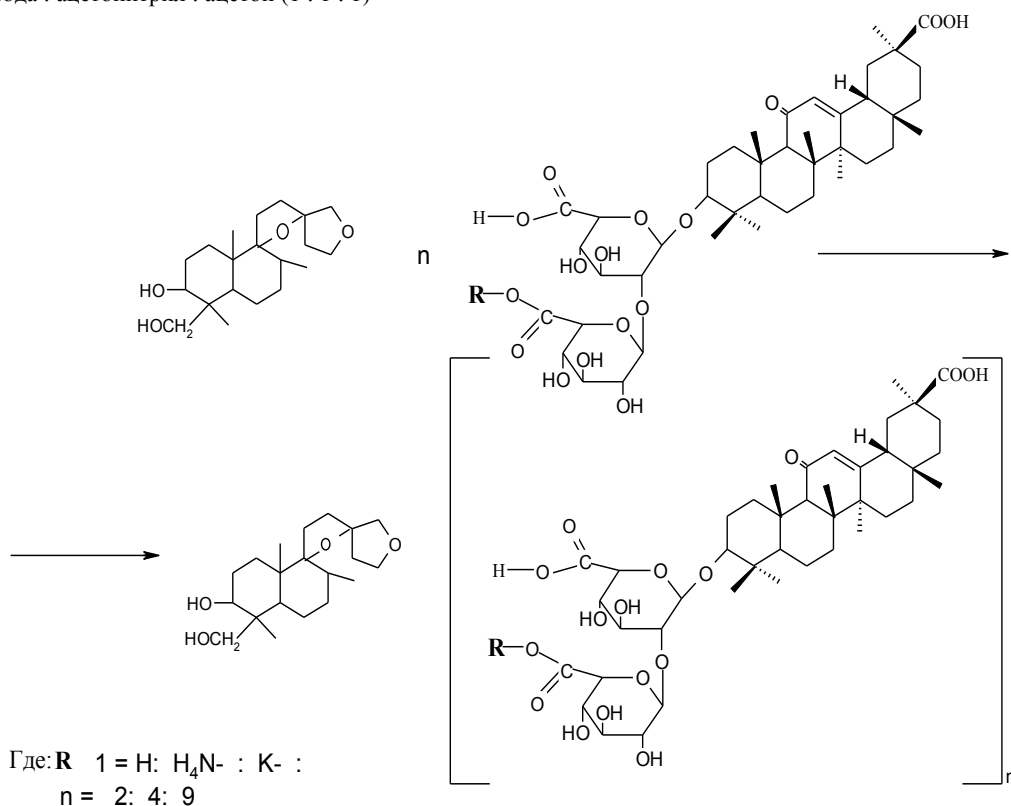


Рис. 1. Общая схема получения супрамолекулярных комплексов ангидролагохилина с ГК, моноаммониевой и монокалевой солями

Таблица 2. Некоторые физико-химические показатели супрамолекулярных комплексов ГК и его моноаммонийной и монокалевой солей с ангидролагоксилином

| № | Комплексы | Внешний вид. Молекулярная масса | $T_{пл}, ^\circ\text{C}$ с разложением | ИК, cm^{-1} | УФ, нм | Выход, % |
|---|-----------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------|----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | АГЛ-ГК 1 : 2 | Белый порошок 2018 г/моль | 180–183 | 1043 (COС) 1725 (CO) 2946, (CH ₃) 3421 (OH) | 251 | 94.6 |
| 2 | АГЛ-ГК 1 : 4 | Белый порошок 3698 г/моль | 186–189 | 1043 (COС) 1728 (CO) 2877 (CH ₃) 2932 (OH) | 251 | 90.6 |
| 3 | АГЛ-ГК 1 : 9 | Белый порошок 7898 гр/моль | 192–195 | 1043 (COС) 1730 (CO) 2880 (CH ₃) 2935 (OH) | 250 | 93.9 |
| 4 | АГЛ-МАСГК 1 : 2 | Светло-желтый порошок 2126 г/моль | 200–203 | 1042 (COС) 1659 (CO) 2944 (CH ₃) 3417 (OH) | 250 | 80.8 |

Окончание таблицы 2

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|-----------------|--------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------|-----|------|
| 5 | АГЛ-МАСГК 1 : 4 | Светло-желтый порошок 3914 г/моль | 206–209 | 1042 (СОС) 1658 (СО) 2945 (СН ₃) 3414 (ОН) | 250 | 87.3 |
| 6 | АГЛ-МАСГК 1 : 9 | Светло-желтый порошок 8384 г/моль | 210–212 | 1042 (СОС) 1657 (СО) 2946 (СН ₃) 3412 (ОН) | 250 | 83.6 |
| 7 | АГЛ-МАСГК 1 : 2 | Белый порошок 2094 г/моль | 220–223 | 1044 (СОС) 1657 (СО) 2945 (СН ₃) 3417 (ОН) | 251 | 91.2 |
| 8 | АГЛ-МКСГК 1 : 4 | Белый порошок 3850 г/моль | 225–228 | 1044 (СОС) 1658 (СО) 2946 (СН) 3418 (ОН) | 251 | 85.7 |
| 9 | АГЛ-МКСГК 1 : 9 | Белый порошок 8240 г/моль | 229–232 | 1044 (СОС) 1660 (СО) 2948 (СН ₃) 3420 (ОН) | 251 | 88.2 |

Примечание. АГЛ – Ангидролагохил, ГК – глицирризиновая кислота, МАСГК – моноаммоновый соль глицирризиновая кислота, МКСГК – монокалиевая соль глицирризиновая кислота, УФ – ультрафиолетовый спектр.

Ангидролагохилин и изопропилиденное производное лагохилина проявляют слабую гемостатическую активность. Защита гидроксильных групп при С₃ и С₁₈ приводит к полной потере гемостатической активности. Защита гидроксильных групп при С₃ и С₁₈ в молекуле лагохирзина на ацетильные группы не приводит к особому изменению их гемостатической активности (67%). Введение изопропилиденной группы в молекулу лагохирзина относительно снижает гемостатическую активность (51%), а вот раскрытие лактонного кольца с образованием соответствующей натриевой соли 3,16,18-тригидрокси-9,13-эпоксилабдан-15-овой кислоты приводит к резкому возрастанию гемостатической активности (100%), который был использован в качестве препарата сравнения. Сравнение гемостатической активности лагохилина, ангидролагохилина, лагохирзина при использовании водно-спиртовых растворов указывает, что наибольшей активностью обладает лагохирзин [19, 20].

Таким образом, показано, что защита 3 из 4 гидроксильных групп молекулы лагохилина на ацетильные группы не влияют на кровоостанавливающую активность, лишь полная защита гидроксильных групп приводит к потере гемостатической активности. Введение изопропилиденных групп отрицательно сказывается на проявлении гемостатической активности, что, возможно, связано с усилением гидрофобности молекулы лагохилина. Видимо, в проявлении гемостатической активности особую роль играет растворимость производных лагохилина, которая и обеспечивает высокую биодоступность исследуемых веществ [19].

Далее были изучены влияние супрамолекулярных комплексов лагохилина, лагохирзина и ангидролагохилина с ГК и ее солями на процесс свертывания крови, для определения закономерности изменения активности от химического строения и комплексообразователя, был проведен скрининг-тест на длительность кровотечения и определяли величину кровопотери.

Опыты проводились в термостате с открытой дверцей при температуре 30 °С. При этой температуре крыс оставляли на 1 ч в термостате. До этого вводили изучаемый препарат. Затем вынимались крысы из термостата по одной, и отрезали кончик хвоста длиной около 10–12 мм острыми ножницами. К культе хвоста подносили лист фильтрованной бумаги. Перед этим бумагу высушивали в термостате и взвешивали на весах. Вытекающая кровь из хвоста распределялась по фильтровальной бумаге, которую затем опять высушивали и взвешивали. Длительность кровотечения отмечалось по секундомеру от момента появления первой капли крови до полного прекращения кровотечения, а величину кровопотери оценивали по весу сухого остатка в мг [1].

Опыты проводились на 205 белых беспородных крысах весом 200±20 г обоего пола, по 5 животных в группе. Препараты вводили перорально в дозе 10 мг/кг. Полученные результаты обрабатывались статистически [1].

О влиянии препаратов на процесс свертывания крови судили по тесту время кровотечения и величине кровопотери. Этот тест отражает сосудисто-тромбоцитарный механизм гемостаза и определяется количеством и состоянием тромбоцитов (их способностью к адгезии и агрегации). Полученные результаты приведены в таблице 3.

Комплексообразователи способствуют, во-первых, увеличению растворимости активных веществ и снижают токсичность, также за счет синергизма должны понижать терапевтическую дозу в 10–50 раз.

Как следует из приведенных в таблице 3 данных, среди супрамолекулярных комплексов ГК-ЛЗ и ГК-ЛГ в соотношении 2 : 1 – относительно слабая (60–68%) гемостатическая активность, а соотношение 4 : 1 практически не отличалось от показателей в контрольной группе животных.

Еще большую активность мы наблюдали у супрамолекулярных комплексов ГК-АГЛ в соотношении 2 : 1, где мы не могли определить время кровотечения и величину кровопотери. При введении препарата ГК-АГЛ 4 : 1 время кровотечения сокращалось до 22 ± 2.3 сек, или в 12 раз, а величина кровопотери уменьшалась до 6 ± 0.4 мг, или в 42 раза. То есть наибольшая активность оказалась у образца с наибольшим содержанием ангидролагохилина.

Среди супрамолекулярных комплексов МАСГК-ЛЗ наиболее активным оказалось соотношение 4 : 1, т.е. с наименьшим содержанием Лагохирзина (28 ± 2.3 сек и 35 ± 3.3 мг или в 6.3 и 7.1 раз соответственно). Наиболее активным из супрамолекулярных комплексов МАСГК-ЛГ оказалось соотношение 2 : 1, где время кровотечения сокращалось до 13.3 ± 7.9 сек, или в 20 раз, а величина кровопотери уменьшалась до 13 ± 1.0 сек, или в 19 раз.

По исследованным супрамолекулярным комплексам МАСГК-АГЛ в соотношении 2 : 1, где время кровотечения сокращалось до 48 ± 4.1 сек, или в 5.4 раза, а величина кровопотери уменьшалась до 23 ± 2.0 мг, или в 11 раз – что наглядно видно на рисунках 2 и 3, которые представлены в виде диаграммы.

Среди супрамолекулярных комплексов МКСГК-ЛЗ наиболее активным оказалось соотношение 2 : 1, время кровотечения при котором сократилось до 73 ± 6.5 сек, а величина кровопотери – до 20 ± 1.5 мг, или в 3.6 и 12.6 раза соответственно по отношению к контрольным показателям.

Наиболее активным из супрамолекулярных комплексов МКСГК-ЛГ оказалось соотношение 9 : 1, где время кровотечения сокращалось до 70 ± 5.6 сек, или в 3.7 раза, а величина кровопотери уменьшалась до 33.3 ± 2.3 сек, или в 7.6 раза.

Таблица 3. Время кровотечения и величина кровопотери у крыс через 60 мин после введения препаратов ($M \pm m$; $n=5$)

| № | Название препарата | Время кровотечения | | Величина кровопотери | |
|----|-----------------------------|--------------------|-----|----------------------|------|
| | | сек | % | мг | % |
| 1 | Контроль (вода) | 260 ± 25.0 | 100 | 251 ± 23.0 | 100 |
| 2 | 2 : 1 (ГК-ЛГ) | $160 \pm 12.0^*$ | 62 | 150 ± 12.0 | 60 |
| 3 | 4 : 1 (ГК-ЛГ) | 200 ± 16.0 | 77 | 400 ± 34.5 | 159 |
| 4 | 2 : 1 (ГК-ЛЗ) | $178 \pm 15.2^*$ | 68 | 157 ± 12.5 | 63 |
| 5 | 4 : 1 (ГК-ЛЗ) | 250 ± 23.0 | 96 | 250 ± 33.0 | 100 |
| 6 | 2 : 1 (ГК-АГЛ) | $0 \pm 0^*$ | 0 | 0 ± 0 | 0 |
| 7 | 4 : 1 (ГК-АГЛ) | $22 \pm 2.3^*$ | 8.6 | 6 ± 0.4 | 2.4 |
| 8 | 2 : 1 (МАСГК-ЛГ) | $13.3 \pm 7.9^*$ | 5.1 | 13 ± 1.0 | 5.2 |
| 9 | 4 : 1 (МАСГК-ЛГ) (Глилагин) | $65 \pm 3.0^*$ | 30 | 60 ± 4.5 | 27 |
| 10 | 2 : 1 (МАСГК-ЛЗ) | $154 \pm 12.0^*$ | 59 | 400 ± 39.0 | 159 |
| 11 | 4 : 1 (МАСГК-ЛЗ) | $28 \pm 2.3^*$ | 11 | 35 ± 3.3 | 14 |
| 12 | 2 : 1 (МАСГК-АГЛ) | $48 \pm 4.1^*$ | 18 | 23 ± 2.0 | 9.2 |
| 13 | 4 : 1 (МАСГК-АГЛ) | $190 \pm 17.0^*$ | 73 | 483 ± 46.5 | 192 |
| 14 | 2 : 1 (МКСГК-ЛГ) | $195 \pm 15.5^*$ | 75 | 300 ± 25.5 | 120 |
| 15 | 4 : 1 (МКСГК-ЛГ) | 300 ± 26.5 | 115 | 416.6 ± 35.6 | 166 |
| 16 | 9 : 1 (МКСГК-ЛГ) | $70 \pm 5.6^*$ | 27 | 33.3 ± 2.3 | 13.3 |
| 17 | 2 : 1 (МКСГК-ЛЗ) | $73 \pm 6.5^*$ | 28 | 20 ± 1.5 | 8 |
| 18 | 9 : 1 (МКСГК-ЛЗ) | 272 ± 15.3 | 105 | 300 ± 25.5 | 120 |
| 19 | 4 : 1 (МКСГК-АГЛ) | 300 ± 2.5 | 115 | 416 ± 35.0 | 166 |

* $P < 0.05$ по отношению к контролю.

АНГ – ангидролагохилин, ЛЗ – лагохирзин, ГК – глицирризиновая кислота, ЛГ – лагохилин, МАСГК – моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты, МКГК – монокалийная соль глицирризиновой кислоты.

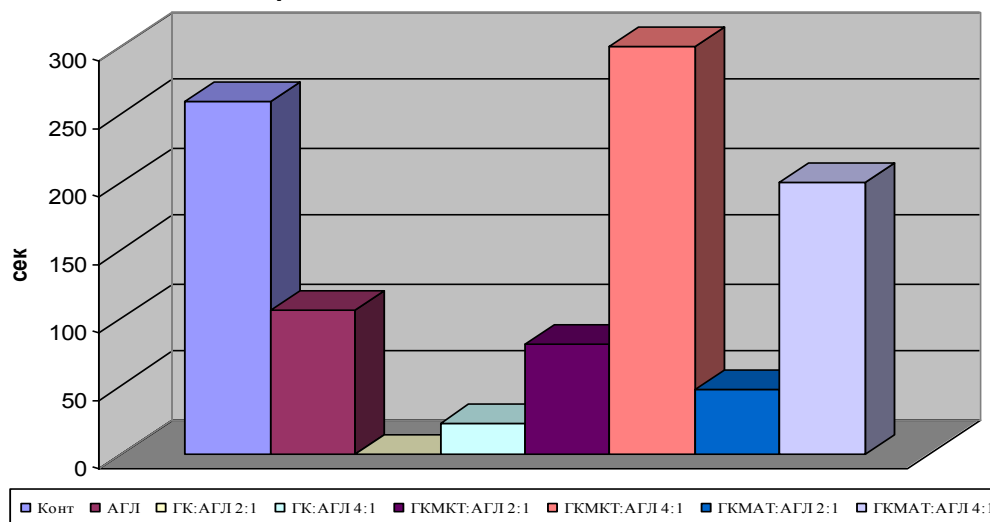


Рис. 1. Величина кровотечения комплексов АГЛ в дозе 10 мг/кг

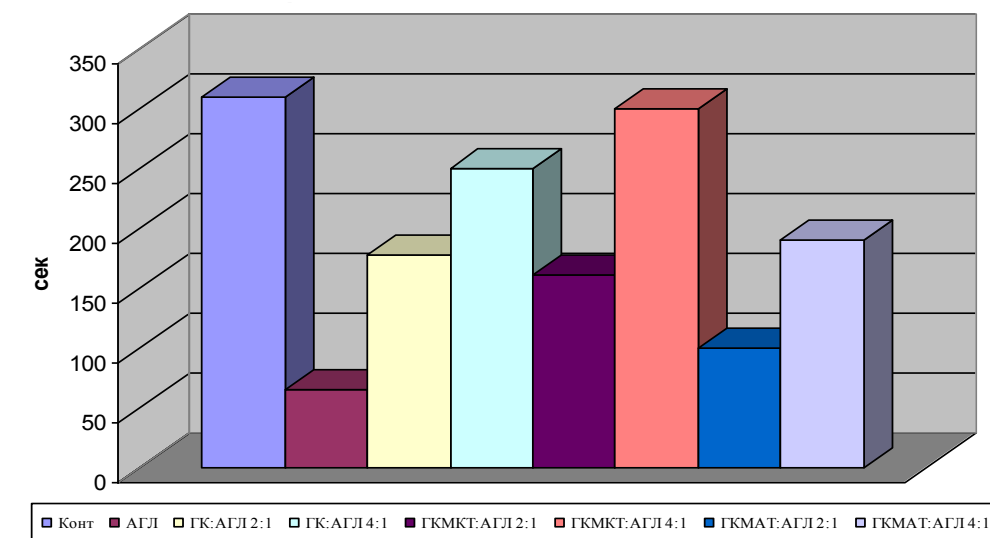


Рис. 2. Величина кровотечения комплексов АГЛ в дозе 0.5 мг/кг

Выводы

1. Впервые получены супрамолекулярные водорастворимые комплексы ангидрологохилина с ГК и ее солями в различных молярных соотношениях.
2. Изучены физико-химические, спектральные характеристики полученных супрамолекулярных комплексов и специфическая гемостатическая активность.
3. Среди лагохилина, лагохирзина и их производных в дозе 10 мг/кг наиболее активным действием на время кровотечения оказывал лагохилин, далее шел ангидрологохилин – лагохирзин.
4. Наибольшим действием на время кровотечения в дозе 10 мг/кг среди супрамолекулярных комплексов с ГК проявил ГК-АГЛ, при котором в соотношении 2 : 1 невозможно было определить время кровотечения, а в соотношении 4 : 1 сокращалось время кровотечения в 12 раз, а величина кровопотери – в 42 раза.
5. Наибольшим действием на время кровотечения в дозе 10 мг/кг среди супрамолекулярных комплексов проявил МАСГК-ЛГ (2 : 1), при котором сокращалось время кровотечения в 11–26 раз, а величина кровопотери – в 18–19 раз.

Список литературы

1. Зайцегуб опьяняющий [Электронный ресурс]. URL: http://www.fito.nnov.ru/special/vitamines/lagochilus_inebrians/.
2. *Lagochilus inebrians* Bunge // Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/21866.html>.
3. Зайнутдинов У.Н., Исламов Р., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Абдурахманов Т.Р., Выпова Н.Л. Гемостатическая активность дитерпеноидов группы лагохилина и ее связь со структурой // Химия природных соединений. 2002. №2. С. 135–136.
4. Матчанов А.Д. Лагохилинининг физиологик фаол ҳосилалари синтези: дисс. кимё фан. Ном. Тошкент, 2003. С. 25–40.
5. Далимов Д.Н., Зайнутдинов У.Н., Матчанов А.Д., Мусаев У.Н., Мухамадиев М.Г., Юлдашев Х.А. Некоторые физико-химические свойства производных глицирризиновой кислоты // Узбекский химический журнал. 2001. №5. С. 33–36.
6. Зайнутдинов У.Н., Далимов Д.Н., Юнусов Т.К., Матчанов А.Д. Синтез некоторых бензилиденовых производных лагохилина // Химия природных соединений. 2000. №3. С. 225–226.
7. Dalimov D.N., Matchanov A.D., Islamov A.H., Dalimov Sh.I., Sobirova F.A., Vipova N.L. Water-soluble complexes of lagohilina and lagohirzina // Abstracts, 7 th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Urumqi Xinjiang China, 2011. P. 51.
8. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота // Биоорганическая химия. 1997. С. 691–709.
9. 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 Дидиноном // Вестник НУУЗ. 2005. С. 93–95.
10. Белозерская Г.Г., Макаров В.А., Абоянц Р.К. и др. Поиск и создание нового гемостатического средства «тромбокол» // Проблемы гематологии. 2002. №2. С. 17–22.
11. Брехов Е.И., Северцев А.Н., Репин И.Г. Фармакологические средства гемостаза в хирургии печени: методические рекомендации. М., 2005. 33 с.
12. Абжуева О.В., Русанов В.М., Жидков И.Л. Экспериментальное и клиническое изучение эффективности нового лечебного средства – фибринового клея // Гематология и трансфузиология. 2000. Т. 45. №1. С. 35–37.
13. Матчанов О.Д., Выпова Н.Л., Далимов Д.Н., Тураев А.С., Гафуров М.Б., Филатова А.В. К вопросу стандартизации новой лекарственной формы гемостатика Глилагина в виде геля // Тез. конф. «Актуальные проблемы химии природных соединений». Ташкент, 2009. С. 192.
14. Азимова Н.А., Выпова Н.Л., Далимов Д.И. Гемостатическая салфетка на основе природных соединений // 6-й Славяно-Балтийский научный форум. СПб., 2004. С. 8.
15. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2005. 565 с.
16. Выпова Н.Л., Ниязимбетова Д.М., Далимов Д.Н., Матчанов А.Д., Гафуров М.Б., Азимова Н. К изучению стабильности гемостатических салфеток, содержащих глилагин // Фармацевтический вестник Узбекистана. 2006. №1. С. 34–35.
17. Никитин Ю.П., Толстиков Г.А., Рагино Ю.И., Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И., Сафронова О.Г., Салахутдинов Н.Ф., Стахнева Е.М. Изучение антиоксидантного и нормализующего функцию эндотелия эффектов симваглизина на модели гиперхолестеринемии у кроликов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. №8. С. 171–174.
18. Торховская Т.И., Ипатова О.М., Прозоровский В.Н., Захарова Т.С., Зыкова М.Г. Возможности использования фосфолипидной наносистемы с глицирризиновой кислотой («фосфоглив») для оптимизации лекарственных препаратов – на примере доксорубина и будесонида // Биомедицинская химия. 2009. №2. С. 185–193.
19. 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.
20. Тураева Д.Т., Выпова Н.Л., Далимова С.Н. и др. Фармакологические свойства нового гемостатического средства резорбтивного действия Лаговин // Вестник НУУЗ. 2005. №4. С. 99–101.

Поступила в редакцию 14 мая 2020 г.

После переработки 4 июня 2021 г.

Принята к публикации 9 ноября 2021 г.

Для цитирования: Собирова Ф.А., Исламов А.Х., Элмуродов Л.К., Расулов А.Х., Собирова З.А., Артикова Г.Н., Матчанов А.Д. Получение супрамолекулярных комплексов ангидролагохилина с глицирризиновой кислотой и ее солями и изучение их специфической гемостатической активности // Химия растительного сырья. 2022. №1. С. 123–132. DOI: 10.14258/jcrpm.2022017757.

*Sobirova F.A.**, *Islamov A.Kh.*, *Elmurodov L.K.*, *Rasulov A.Kh.*, *Sobirova Z.A.*, *Artikova G.N.*, *Matchanov A.D.*
OBTAINING SUPRAMOLECULAR COMPLEXES OF ANGI-DROLAGOQUILINE WITH GLYCYRRHIZINOIC ACID
AND ITS SALTS AND STUDYING THEIR SPECIFIC HEMOSTATIC ACTIVITY

Institute of Bioorganic Chemistry named after acad. Sadykova A.S. Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, st. Mirzo Ulugbeka, 83, Tashkent, 100125 (Uzbekistan), e-mail: sobirova_89@bk.ru

The hemostatic effect of drugs of the genus *Lagochilus* (Lamiaceae) is due to the content in its composition of four atomic alcohol diterpenoid lagochiline, alkaloid stahydrine, vitamin K and tannins. On the basis of lagochilin, a number of acetyl and isopropylidene derivatives were obtained. It has been shown that the hemostatic activity in a certain way depends on the number of free hydroxyl groups of lagochilin and its derivatives. However, lagochiline derivatives are poorly soluble in water, which limits their bioavailability. Chemical modification of lagochilin is carried out mainly by hydroxyl groups with the production of esters or succinates with dibasic anhydrides.

For the first time, water-soluble supramolecular complexes based on the diterpenoid lactone an-hydrolagoquiline with the triterpene saponin glycyrrhizic acid (GA) and its monoammonium (MASGA) and monopotassium salts (MPSGA) in various molar ratios were obtained. The physicochemical and spectral characteristics of the resulting complex compounds have been studied. Screening studies were carried out to study the specific hemostatic activity of the obtained supramolecular complexes. Among *Lagochilin* *Lagochirzine* and their derivatives at a dose of 10 mg/kg, *Lagochilin* had the most active effect on bleeding time, followed by *Anhydrolagochilin*–*Lagochirzin*. The greatest effect on bleeding time at a dose of 10 mg/kg among supramolecular complexes with HA was shown by HA-AHL, which in a ratio of 2 : 1 it was impossible to determine the bleeding time, and in a ratio of 4 : 1 it reduced the bleeding time by 12 times, and the amount of blood loss by 42 times.

Keywords: *Lagochilus* Bunge (Lamiaceae), anhydrolagochiline, supramolecular compound, glycyrrhizic acid, glycyrrhizic acid monoammonium salt.

Referenses

1. *Zaytsegbu op'yanyayushchiy* [Zaytsegbu intoxicating]. URL: http://www.fito.nnov.ru/special/vitamines/lagochilus_inebrians/. (in Russ.).
2. *Lagochilus inebrians* Bunge // *Plantarium. Rasteniya i lishayniki Rossii i sopredel'nykh stran: otkrytyy onlayn atlas i opredelitel' rasteniy*. [Lagochilus inebrians Bunge // Plantarium. Plants and lichens of Russia and neighboring countries: an open online atlas and guide to plants]. URL: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/21866.html>. (in Russ.).
3. Zaynutdinov U.N., Islamov R., Dalimov D.N., Matchanov A.D., Abdurakhmanov T.R., Vypova N.L. *Khimiya prirodnykh soyedineniy*, 2002, no. 2, pp. 135–136. (in Russ.).
4. Matcanov A.D. *Lagoxilinning fiziologik faol hosilalari sintezi: diss. kimjo fan. Nom.* [Synthesis of physiologically active derivatives of lagoquiline: diss. chemistry Name]. Tashkent, 2003, pp. 25–40. (in Uzb.).
5. Dalimov D.N., Zaynutdinov U.N., Matchanov A.D., Musayev U.N., Mukhamadiyev M.G., Yuldashev Kh.A. *Uzbekskiy khimicheskij zhurnal*, 2001, no. 5, pp. 33–36. (in Russ.).
6. Zaynutdinov U.N., Dalimov D.N., Yunusov T.K., Matchanov A.D. *Khimiya prirodnykh soyedineniy*, 2000, no. 3, pp. 225–226. (in Russ.).
7. Dalimov D.N., Matchanov A.D., Islamov A.H., Dalimov Sh.I., Sobirova F.A., Vipova N.L. *Abstracts, 7 th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds*. Urumqi Xinjiang China, 2011, p. 51.
8. Tolstikov G.A., Baltina L.A., Shul'ts E.E., Pokrovskiy A.G. *Bioorganicheskaya khimiya*, 1997, pp. 691–709. (in Russ.).
9. 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.).
10. Belozerskaya G.G., Makarov V.A., Aboyants R.K. i dr. *Problemy gematologii*, 2002, no. 2, pp. 17–22. (in Russ.).
11. 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.).
12. Abzhuyeva O.V., Rusanov V.M., Zhidkov I.L. *Gematologiya i transfuziologiya*, 2000, vol. 45, no. 1, pp. 35–37. (in Russ.).
13. Matchanov O.D., Vypova N.L., Dalimov D.N., Turayev A.S., Gafurov M.B., Filatova A.V. *Tez. konf. «Aktual'nyye problemy khimii pri rodnykh soyedineniy»*. [Tez. conf. "Actual Problems of the Chemistry of Natural Compounds"]. Tashkent, 2009, p. 192. (in Russ.).
14. Azimova N.A., Vypova N.L., Dalimov D.I. *6-y Slavyano-Baltiyskiy nauchnyy forum*. [6th Slavic-Baltic Scientific Forum]. St.-Petersburg, 2004, p. 8. (in Russ.).
15. *Spravochnik Vidal'. Lekarstvennyye preparaty v Rossii*. [Vidal's handbook. Medicines in Russia]. Moscow, 2005, 565 p. (in Russ.).
16. Vypova N.L., Niyazimbetova D.M., Dalimov D.N., Matchanov A.D., Gafurov M.B., Azimova N. *Pharmaceutical Bulletin of Uzbekistan*, 2006, no. 1, pp. 34–35.
17. Nikitin Yu.P., Tolstikov G.A., Ragino Yu.I., Lyakhovich V.V., Vavilin V.A., Makarova S.I., Safronova O.G., Salakhutdinov N.F., Stakhneva Ye.M. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2008, no. 8, pp. 171–174. (in Russ.).

* Corresponding author.

18. Torkhovskaya T.I., Ipatova O.M., Prozorovskiy V.N., Zakharova T.S., Zykova M.G. *Biomeditsinskaya khimiya*, 2009, no. 2, pp. 185–193. (in Russ.).
19. 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.).
20. Turayeva D.T., Vypova N.L., Dalimova S.N. i dr. *Vestnik NUUZ*, 2005, no. 4, pp. 99–101. (in Russ.).

Received May 14, 2020

Revised June 4, 2021

Accepted November 9, 2021

For citing: Sobirova F.A., Islamov A.Kh., Elmurodov L.K., Rasulov A.Kh., Sobirova Z.A., Artikova G.N., Matchanov A.D. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2022, no. 1, pp. 123–132. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2022017757.