

**Г О У «Т А Д Ж И К С К И Й Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й М Е Д И Ц И Н С К И Й
У Н И В Е Р С И Т Е Т И М Е Н И А Б У А Л И И Б Н И С И Н О»**

**Г У «Н А У Ч Н О - И С С Л Е Д О В А Т Е Л Ъ С К И Й Ф А Р М А Ц Е В Т И Ч Е С К И Й
Ц Е Н Т Р М И Н И С Т Е Р С Т В А З Д Р А В О О Х Р А Н Е Н И Я И С О Ц И А Л Ь Н О Й
З А Щ И Т Ы Н А С Е Л Е Н И Я Р Е С П У Б Л И К И Т А Д Ж И К И С Т А Н»**

*На правах рукописи
УДК 615.322:615.07*

СУЛТОНОВ РАУФДЖОН АЗИЗКУЛОВИЧ

**С И Н Т Е З , И С С Л Е Д О В А Н И Е И Б И О Л О Г И Ч Е С К И Е С В О Й С Т В А
К О М П Л Е К С О В $Zn(II)$ И $Fe(II)$ С А Ц Е Т И Л Ц И С Т Е И Н О М**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**Д и с с е р т а ц и я н а с о и с к а н и е у ч е н о й с т е п е н и
к а н д и д а т а ф а р м а ц е в т и ч е с к и х н а у к**

п о с п е ц и а л ь н о с т и 14.04.02-Ф а р м а ц е в т и ч е с к а я х и м и я , ф а р м а к о г н о з и я

Душанбе - 2023

Работа выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» и ГУ «Научно - исследовательский фармацевтический центр Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан»

**Научный
руководитель:**

Раджабов Умарали - доктор химических наук, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

**Научный
консультант:**

Юсуфи Саломуддин Джаббор – доктор фармацевтических наук, профессор, академик НАНТ

**Официальные
оппоненты:**

Квачахия Лексо Лорикович - доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Шарифов Хуршед Шералиевич – кандидат фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и фармакологии Таджикского национального университета

**Ведущая
организация:**

Научно - исследовательское учреждение «Китайско-таджикский инновационный центр натуральных продуктов» НАНТ (г. Душанбе, Таджикистан)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета 6D. КОА - 031 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» по адресу 734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, район Сино, улица Сино 29-31.

С текстом диссертации можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» и на сайте ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» www.tajmedun.tj, а также в библиотеке университета по адресу: 734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, район Сино, улица Сино 29-31.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2023 г.

**Ученый секретарь разового
диссертационного совета,
к.м.н., доцент**

Юлдашева У.П.

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. В последние годы опубликовано много работ, посвященных синтезу и исследованию комплексных соединений переходных металлов с биологически активными лигандами [Новикова Г. А. и соавт., 1988; Конева Е.А., 2010]. Установлено, что, переходные металлы с органическими лигандами являются важной частью живого организма и широко распространены в природе. Необходимо также обозначить, что комплексные химические соединения цинка и железа с биолигандами являются биологически активными веществами. Эффективность абсорбции цинка натошак варьирует от 40 до 90% [Бобиев Г.М., 2000; Иманкулова Е.А. и соавт., 2018]. Поэтому соединения этих биометаллов привлекают внимание не только химиков, но и биологов, фармакологов, медиков, а также специалистов других отраслей науки [Балышев А.В. 2005; Бобиев Г.М., 2012; Ничипоренко Ю. Д., 2015]. Активные сульфгидрильные группы, находящиеся в молекуле ацетилцистеина, разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. В свою очередь, деполяризация макромолекулы способствует стимуляции кашлевого рефлекса, разжижению вязкой мокроты и легкому его выделению. Общеизвестно, железо используют для повышения иммунной системы организма человека. Если в организме железистый недостаток, то происходит синтез лизоцима, интерферона, которые обеспечивают бактерицидные свойства сыворотки крови. Наличие железа в составе ферментов пероксидаз усиливает антиоксидантные, метаболические свойства последних. [Степанов Ю.М. и соавт., 2012; Ланкин В.З. и соавт., 2013; Selvakumaretfl., 2013].

В литературе отсутствуют сведения о биокоординационных соединениях муколитических активных микроэлементов с ацетилцистеином. Исходя из этого исследования координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином актуальны.

Степень изученности научной задачи

В литературе много работ посвящено свойствам ацетилцистеина, производного серосодержащей аминокислоты цистеина [Исупов С.Дж. 2004; Fulghesu A. 2001]. В основе методик спектрофотометрического определения многих простых и селективных лекарственных средств лежит способность к образованию комплексных соединений [Исупов С.Дж. 2004; Данилова М.С., 2014]. Проведенный анализ результатов научных исследований [Cotgreave, I.A., 1997; Cuzzocrea S., 1999] показал, что соединение N-ацетилцистеин может нейтрализовать активные формы кислорода, из которых наиболее эффективен – гидроксильный радикал и кислота гипохлорат, что подтверждает антиоксидантные свойства данного препарата. Соединение N-ацетилцистеин относится к «скавенджерам» т.е. активным формам азота – оксида азота и пероксинитрита. По этой причине при использовании N-ацетилцистеина снижаются окислительные и нейтрализующие способности перечисленных активных форм азота. Если действие антиоксиданта является непрямой, тогда повышается

свойство восстановленной формы глутатиона, которая содержится внутри клеток [Kleshov A. L., 2000; Bergamini S., 2001]. При использовании NO_2 выход продукции модулируется и в сторону ее уменьшения, воздействуя на процессы внутриклеточной сигнализации. Координационное соединение с АЦЦ может действовать и влиять на процесс синтеза NO , выделяя из депонированных форм оксида азота [Cotgreave I. A., 1997; Kampf C., 2001]. Тиосульфидные группы восстанавливаются с помощью сульфгидрильных групп. Они могут быть использованы в качестве антиоксидантов при интоксикации веществами-окислителями АЦЦ. Парацетамол является примером этого антиоксиданта [Adhassi E., 2000]. Выделение оксида азота, сопровождается превращением нитрозотиолов в тиолы. Результативность N-ацетилцистеина зависела от своевременного изменения функций протеинов при окислении или замещении нитрогруппы в сульфгидрильных группах в условиях «окислительного» и «нитрозилирующего» стресса, независимо от обратимости или необратимости вида. Наличие в соединении N-ацетилцистеина свободной SH-группы способствует соединению металла с лигандами, которое позволяет использовать ее при отравлениях соединениями тяжелых металлов. Усиление концентрации внутриклеточного восстановленного глутатиона, сопровождается изменением редокс-состояния клеток, в конце изменяя их фенотипические свойства [Cabassi A. 2001]. В современной медицине соединение АЦЦ применяется для лечения бронхиальных заболеваний и хронических воспалений легких. С помощью соединения АЦЦ усиливается антиоксидантное действие легких у пациентов с признаками фиброзирующего альвеолита [Abe M. 2008]. Также установлено, что АЦЦ благотворно действует на транскрипцию мозга, улучшая его функциональную активность. Но при повышенной концентрации пероксинитрита ацетилцистеина идет нарушение эндотелийзависимого расслабления кольца аорты [Галенко П. А., 2007]. Причиной возникновения некоторых заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические, бронхолегочные, эндокринные) является недостаточное поступление кислорода в организм. Снижение удельного потребления кислорода, вследствие вынужденной конкуренции с химическими выбросами приводит к состоянию гипоксии и нарушению клеточного метаболизма в организме [Галенко-Ярошевский П. А. и соавт., 2001; Леонтьев В. К. и соавт., 2012; Гришин В. И. и соавт., 2013; Чазова И. Е. и соавт., 2014; Michiels C., 2004; Dushay J. R. et al. 2013].

Фармакологические свойства цинка (II) и железа (II) включают в себя не только фармакокинетику и фармакодинамику каждого элемента в отдельности, но и их взаимодействие между собой. Результаты многочисленных эпидемиологических, клинических исследований показали, что в организме нередко наблюдается недостаточное поступление цинка и железа. По этой причине при клинических и лабораторных проявлениях дефицита данных элементов у пациентов, возникает необходимость в дополнительном их назначении [Машковский М.Д., 2000; Кнорре Д.Г. и соавт., 2003]. Одновременное вхождение в состав препарата железа и цинка,

чревато уменьшением положительного эффекта цинка и наоборот [Раджабов У.Р., 1988]. Это было основанием для проведения клинико-фармакологических испытаний лекарственных форм. В сложной системе гомеостаза были выделены только два компонента железа - это трансферрин и ферритин. Одним из факторов возникновения болезни гемохроматоза является взаимодействие белка трансферрина с рецепторами (вариации гена считаются). Другой, недавно отмеченной причиной может быть связывание железа с пептидом гепцидином [Tsou C.C. et al., 2011].

Теоретические и методологические основы исследования

В основу исследования положен синтез ранее неизвестных химических веществ, являющихся новыми цинк - и железосодержащими координационными соединениями. При взаимодействии ацетилцистеина с сульфатом цинка и железа при заданных условиях среды образуются координационные комплексы. Синтезированные соединения имеют отличительный состав, поэтому для их стандартизации было проведено исследование биологической активности, физической и химической характеристики.

Общая характеристика работы

Цель работы. Получить и исследовать состав и фармакологические свойства координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

Объект исследования

Поставленная цель достигается использованием новых координационных соединений диацетилцистеината цинка (II) $[Zn(C_5H_8NO_3S)_2]$ под названием Цинкас, и Ферас – диацетилцистеинат железа (II) $[Fe(C_5H_8NO_3S)_2]$, которые синтезируются взаимодействием сульфата цинка и железа с ацетилцистеином (АЦЦ) и обладают муколитической активностью.

Предмет исследования

При этом будет выявлена роль растворителя в процессе комплексообразования, определены величины констант устойчивости, образующиеся в растворах комплексных частиц и области их доминирования, синтезированы новые координационные соединения и изучены их физико-химические свойства. По совокупности выполненных исследований будут предложены механизмы образования комплексных соединений и соответствующие химические процессы.

Задачи исследования

1. Исследовать процессы комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином, установить состав, константы устойчивости и степень накопления координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином с применением окислительной функции Юсуфова, разработать на их основе методику синтеза координационных соединений и провести целенаправленный синтез Цинкаса и Фераса;
2. Изучить структуру и идентифицировать координационные соединения цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином с использованием методов

элементного анализа, ИК-спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазового анализа;

3. Изучить токсические (острые, хронические и эмбриотоксичность), аллергенные, раздражающие и патоморфологические свойства, провести биохимический анализ и изучить гепатотоксические, протывомикробные и антиоксидантные свойства Цинкаса и Фераса методом спиновой метки на приборе ЭПР;

4. Изучить муколитические свойства Цинкаса, Фераса и создать на их основе новые муколитические вещества при лечении болезней дыхательных путей.

Методы исследования

- Методом оксидиметрии определялись предварительный состав, области доминирования, а константы образования полученных соединений и их степени доминирования рассчитывались методом итерации с помощью окислительной функции Юсуфова по программе Excel;
- Координационные соединения цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином синтезировались при pH 6,0–6,6 и мольном соотношении компонентов Zn(II): L, Fe(II): L 1:1; 1:2;
- С помощью элементного анализа, рентгенофазового анализа, криоскопии, ИК-спектроскопии и молярной электрической проводимости, определяли состав синтезированных соединений;
- Для расшифровки дифрактограммы в методе рентгенофазового анализа применялся разностный метод Липсона. Пропись дифрактограмм проводился в браговских углах с отметками через 0,1 град;
- Сняты ИК-спектры синтезированных координационных соединений при длинах волн от 400 до 4000 см⁻¹ и исходных лигандов на спектрометрах «SPECORDIR-75» и «SHIMADZU», образцы которых были подготовлены в виде таблеток с KBr в вазелиновом масле и в виде суспензий;
- На ячейке, закрытой стеклянной крышкой, проводились кондуктометрические исследования (P-5021, частота 1·10⁴ Гц);
- Антиоксидантные свойства Цинкаса и Фераса исследованы на приборе ЭПР с помощью спиновых меток;
- С использованием метода серийных разведений и Першина определены протывомикробная активность и токсичность соединений;
- Путем воздействия аэрозолями растворов диацетилцистеината цинка(II) - 1% и диацетилцистеината железа (II) - 1% (эквивалентно) проводятся лечение и профилактика заболеваний органов дыхания пациентам с различными нозологическими формами заболеваний;

Область исследования. Работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

1. Определение и получение новых активных веществ, их природного происхождения, выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

2. Формулирование и развитие принципов стандартизации, и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств.

3. Изучение состава лекарственного растительного сырья, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

Этапы исследования. Написание диссертации проводилось поэтапно. Первый этап был посвящён изучению отечественной и зарубежной литературы по данной проблематике. Затем была сформирована тема и цель диссертации. С целью исследования комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином и выявления состава координационных соединений привлечен метод оксредметрии. Разработанная в результате исследования методика, с привлечением оксредметрии способствовала синтезу координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином. Для изучения структуры и идентификации координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином использованы методы элементного анализа, ИК-спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазового анализа. Изучены также токсические (острые, хронические и эмбриотоксичность), аллергенные, раздражающие, патоморфологические, биохимические, антиоксидантные и муколитические свойства Цинкаса и Фераса.

Основная информационная и исследовательская база. В работе были изучены результаты исследований диссертаций Раджабова У.Р., Ёрмамадовой С.Г., Назаровой Х.Д., Бобиева Г.М., защищённые в Республике Таджикистан и Российской Федерации, научные статьи журналов, конференций, симпозиумов. Работа выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино» и ГУ «Научно - исследовательский фармацевтический центр МЗ и СЗН РТ»

Достоверность результатов диссертации

- Получены достоверные результаты с помощью эксперимента, проведен критический анализ с использованием современных способов статистики и математической обработки.
- Для подтверждения результатов исследования сопоставлены теоретические и экспериментальные данные.
- Выявленные показатели сопоставлены с литературными теоретическими по закономерности, а также согласованности общих выводов, полученных в результате проведенных исследований, с фундаментальными основами координационной химии.

Научная новизна

Впервые методом оксредметрии с применением окислительной функции изучены процессы комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

Установлен состав, область существования и доминирования, а также максимальные выходы комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

Разработана методика объединения и осуществлён целенаправленный синтез координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином «Цинкас» и «Ферас».

Определён состав и изучена структура координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином с использованием методов элементного анализа, ИК-спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазового анализа и спиновых меток на приборе ЭПР.

Выявлены механизмы образования, а также закономерности изменения устойчивости физико-химических свойств координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

Впервые изучены токсические (острые, хронические и эмбриотоксичность), аллергенные, раздражающие и патоморфологические свойства цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином «Цинкас» и «Ферас», проведен биохимический анализ и изучены антиоксидантные свойства методом спиновых меток на приборе ЭПР.

Проведено исследование муколитических свойств «Цинкаса» и «Фераса» с целью создания на их основе новых муколитических веществ, предназначенных для лечения болезней дыхательных путей.

Теоретическая значимость исследования

Разработанная оценка по процессу комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином могут быть использованы для освещения и предвидения аффинажа комплексообразования с участием цинка и железа.

Были разработаны методы получения координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином. Выявленные итоги констант устойчивости цинка (II) и железа (II) с АЦЦ могут быть использованы, как справочный материал, заполняя имеющиеся пробелы в литературных источниках научного характера. Также вероятно задействование результатов исследования в научных целях, при проведении комплексообразования ионов d-переходных металлов с органическими лигандами для синтеза новых соединений в области координационной химии.

Полученные результаты могут быть использованы студентами кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фтизопульмонологии, ЦНИЛ ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино». Использование материалов исследования рекомендуется при чтении лекций по спецкурсам, при проведении научно-исследовательских работ аспирантами и соискателями, курсовых и дипломных работ - студентами вузов химического и медицинского профиля.

Практическая значимость. Предлагается использование методики синтеза координационных соединений, разработанные в диссертации, при целенаправленном объединении новых координационных соединений других d-переходных металлов с серо- и азот содержащими лигандами.

Синтезированные координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином называемые Цинкаса и Фераса перспективными средствами могут быть использованы для лечения болезней дыхательных путей - бронхоэктазии, пневмонии, бронхопневмонии, фиброзно-булёмозной болезни, туберкулёза лёгких, поликистоза лёгких, абсцесса лёгких.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Показатели исследования по изучению процессов комплексообразования, установлению состава, областей доминирования и максимального накопления координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином методом оксредметрии с использованием окислительной функции.
2. Выведенные уравнения теоретической и экспериментальной окислительной функции.
3. Численные значения констант устойчивости комплексов цинка(II) и железа (II) с ацетилцистеином.
4. Данные по разработке методики синтеза координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином по данным, полученным методом оксредметрии и целенаправленному связыванию Цинкаса и Фераса с установлением их физико-химических свойств.
5. Полученные результаты элементного анализа, ИК - спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазового анализа синтезированных соединений.
6. Показатели по изучению токсических (острые, хронические и эмбриотоксичность), аллергенных, раздражающих и патоморфологических свойств Цинкаса и Фераса.
7. Исследование биохимического анализа и антиоксидантных свойств Цинкаса и Фераса, которые получены методом спиновых меток на приборе ЭПР.
8. Оценка муколитических свойств Цинкаса и Фераса, создание на их основе новых муколитических веществ, при лечении болезней дыхательных путей.

Эксперименты и расчетные работы осуществлены на кафедре фармацевтической и токсикологической химии фармацевтического факультета (номер государственной регистрации № 0103 ТД 006), фтизопульманологии, Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», научно-исследовательском институте биологической безопасности Академии сельскохозяйственных наук Республики Таджикистан, Физико-техническом институте имени академика С.У.Умарова, и ГУ «Научно - исследовательский фармацевтический центр МЗ и СЗН РТ»

Личный вклад диссертанта. Автором диссертационной работы сформулированы цели и задачи исследования. Все экспериментальные данные получены им лично или при его непосредственном участии, проведена интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы, подготовлены и опубликованы статьи.

Апробация работы и информация о результатах их применения

Результаты работы были доложены и обсуждены на: 13 научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел» (Душанбе, 2018); VI Международной конференции «Современные проблемы физики», посвященной 110-летию академика Академии наук Республики Таджикистан С.У. Умарова и 90-летию академика Академии наук Республики Таджикистан А.А. Адхамова (Душанбе, 2018); 66 годичной международной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» (Душанбе, 2018), IV международной научной конференции «Вопросы физической и координационной химии», посвященной форуму изобретателей Республики Таджикистан и памяти докторов химических наук, профессоров Якубова Хамида Мухсиновича и Юсуфова Зухуриддина Нуриддиновича, (Душанбе, 2019); 5 международной Все украинской научно-практической конференции (Харьков, 2019); 14 международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019 - 2021)»; В кн.: Научная дискуссия: «Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине».- (Душанбе, 2019).

Публикации результатов диссертации. По результатам диссертационной работы опубликовано 22 научных работ, из них 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 10 тезисов докладов в материалах международных, республиканских, региональных конференций, 2 малых патента РТ, 1 Евразийский патент, 2 проекта фармакопейных статьи на разработанные координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином (справка прилагаются).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 146 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, четырех глав, заключения, списка использованной литературы, включающего 143 источника (из них 95 отечественных и 48 зарубежных). Работа содержит 30 таблиц и 22 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Перед проведением экспериментов были предусмотрены и выполнены некоторые подготовительные мероприятия: контроль рабочего состояния хлорсеребряного, цинкового и железного электродов; приготовление стеклянного электрода, с целью дальнейшего его применения для определения рН - раствора, амальгамировании цинкового и железного электродов, по значениям окислительного потенциала от концентрации двухвалентного цинка и железа.

Методом комплексонометрии определялась концентрация цинка (II). Для этого 0,5 г соли сульфата цинка (II) смешивали с 50 мл воды. Полученную смесь дополняли 10 мл буферного раствора аммиака. Титрование было

выполнено с помощью 0,1 мол/л раствора этилендиамина в присутствии индикатора эриохром черного до синего окрашивания. Концентрация железа (II) определялась методом бихроматометрии, в присутствии индикатора дифениламина и титранта 0,1 мол/л бихромат калия.

Методом оксредметрии в зависимости от окислительного потенциала и активности ионов водорода, концентрации лиганда и металло-комплексообразователя (pH , pC_L , $pC_{Zn(II)}$) были измерены электродвижущая сила химического гальванического элемента с переносом заряда: цинкового окислительно-восстановительного и сравнительного хлорсеребряного, с целью измерения электродвижущей силы (ЭДС) рабочего раствора - индикаторного стеклянно - сравнительного хлорсеребряного электрода (для определения активности ионов водорода - pH раствора).

Предварительно по результатам оксредметрических измерений из зависимости φ от pH , вычисляется экспериментальная окислительная функция.

$$f_3^0 = Cr/C_0 \exp(\varphi - \varphi^0) n/\nu \quad (1)$$

где: f_3^0 - окислительная экспериментальная функция

Cr/C_0 - окисленная и восстановленная форма

φ - окислительный потенциал

φ^0 - стандартный окислительный потенциал

n - число моль

ν - угловой коэффициент

С помощью уравнения (2.4) вычислено значение экспериментальной окислительной функции и построен график значения зависимости экспериментальной (Igf_3^0), теоретической (Igf_T^0) и окислительной функции от pH (рисунок 1).

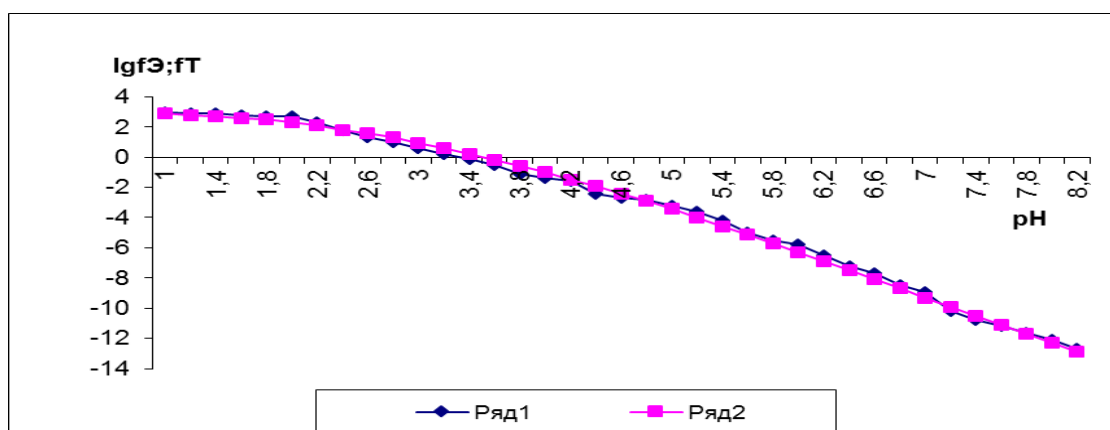


Рисунок 1-Зависимость экспериментальной (Igf_3^0) и теоретической (Igf_T^0) окислительной функций от pH в системе: $Zn(II)-Zn(0)-АЦЦ-H_2O$, 308 К, $J=0,1$ моль/л, $C_{Zn(II)}=1 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $C_{АЦЦ}=1 \cdot 10^{-2}$ моль/л.

Исходя из этого для вычисления константы образования и определения состава комплексов используют общее уравнение теоретической окислительной функции, которое составляется на основании (таблица 1).

Таблица 1 - Стехиометрическая матрица для системы Zn (II)-Zn (0)-АЦЦ-Н₂О

№	Zn(II)	Zn(0)	H	L	OH	СОСТАВ	lgβ _{q,p,s,l,k}
	Q	P	s	L	k		
1	1	0	0	0	0	Zn(H ₂ O) ₆ ³⁺	lgβ ₁₀₀₀₀
2	1	0	0	0	1	ZnOH ²⁺	lgβ ₁₀₀₀₁
3	1	0	0	1	0	ZnАЦЦ ⁺	lgβ ₁₀₀₁₀
4	1	0	0	2	0	Zn(АЦЦ) ₂	lgβ ₁₀₀₂₀

Для вычисления констант устойчивости необходимо выполнить следующее действие: вычислить приближенные значения констант устойчивости; определить значения равновесных концентраций металла комплексообразователя Zn (II); найти постоянство стабильности комплексов; составить диаграмму распределения устойчивости комплексных соединений.

На основании намеченных действий определяют число накопившихся частиц, которые свидетельствуют об областях доминирования и определяют равновесные концентрации всех частиц в растворах. (рисунок 2).

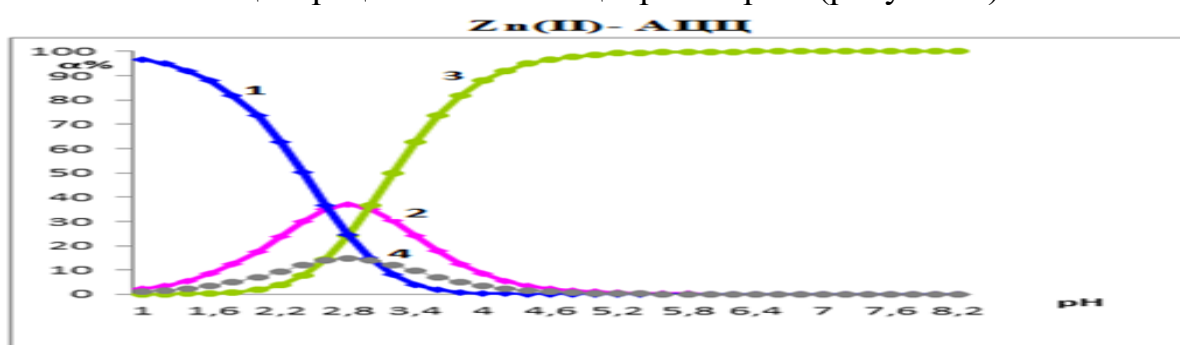


Рисунок 2 - Содержание ионов Zn (II) и его комплексных форм в системе: Zn (II)-Zn (0)-АЦЦ-Н₂О; 308 К; J = 0, 1 моль/л.

Кривые относятся к: 1 - Zn²⁺; 2 – Zn АЦЦ⁺; 3 - Zn (АЦЦ)₂; 4 - ZnOH⁺

Методом итерации после 6-8 циклов определяют истинные значения констант устойчивости координационных соединений. (таблица 2).

Таблица 2- Значения логарифмов констант образования, образующихся в системе Zn (0)-Zn (II)-АЦЦ-Н₂О при 308 К; J = 0,1 моль/л

№	Состав	Константа устойчивости	Максимальное накопление по рН	Процентное содержание
1	Zn АЦЦ ⁺	2,61	2,8	40%
2	Zn АЦЦ ₂	4,87	5,0-8,0	100%
3	ZnOH ⁺	-3,02	2,8	18%

Константы образования и содержание объединенных форм были использованы при синтезе комплексных соединений цинка (II) с ацетилцистеином.

Комплексное соединение железа с ацетилцистеином имеет кристаллический вид, белого цвета и без запаха. Комплексное соединение

цинка с ацетилцистеином имеет кристаллический вид, белый цвет, с отсутствием запаха. Предполагаемая температура плавления комплексных соединений определялась пробным методом. Начальная температура была задана в пределах 30°C, повышение ее проводилось постепенно, на 2 °С каждую минуту. В процессе плавления наблюдали за отношением этих веществ во время нагревания. Полоса средней интенсивности при 1550см⁻¹ в ИК - спектре ацетилцистеина обнаружена в области 4000-400 см⁻¹. По литературным источникам молекула ацетилцистеина, в которой отсутствует молекула воды, обладает способностью ее поглощения. В некоторых исследованиях разработаны методы вычисления частоты нормальных колебаний ацетилцистеина. Разработанная программа предназначена для вычисления спектра колебаний, определения кванта, и использования библиотеки молекулярных фрагментов. Полоса при 1593 см⁻¹ была рассчитана теоретически и перенесена к деформационному колебанию $\delta_{(COO)}$ – группы. Установлено, что полоса 1764 см⁻¹ молекулы ацетилцистеина относится к $\delta_{(COO)}$. Существенное значение имеет изменение положения этой полосы при координации ацетилцистеина с цинком (II) и железом (II). Оценка результатов экспериментальных данных, сравнительный анализ теоретических показателей содействовали получению цифровой характеристики изучаемого вещества. Молярная масса соединения, полученного с железом и ацетилцистеином, была определена с помощью распространенного в настоящее время метода - криоскопии. Растворителем в данном случае является вода. Элементный анализ синтезированных координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином. Методы исследования было проведено с использованием электронного микроскопа JSM-35 CFJEOL с Si(Li) энергодисперсионной спектрометрией и при помощи анализатора ISISLinkOxford, ускоряющего напряжения 20 кВ и токе зонда 1 нА. В таблице 3 приведены результаты по количеству данных оценки элементов, входящих в структуру координационных соединений.

Таблица 3- Результаты элементного анализа Цинкаса и Фераса

№ п п			Цинкас		Ферас	
			Теоретич	Практич	Теоретич	Практич
1.	N	к-во				
		%	6,59	6,63	6,73	6,28
2.	H	к-во				
		%	4,70	4,43	4,71	4,60
3.	C	к-во				
		%	27,23	27,80	27,85	27,49
4.	O	к-во				
		%	33,12	38,35	38,77	38,42
6.	Zn	к-во			—	—
		%	14,29	15,04	—	—
7.	Fe	к-во	—	—		
		%	—	—	13,46	13,70
8.	S	к-во				

		%	15,06	14,90	15,38	15,17
9.			100%	99,04%	100%	98,81%

С помощью кондуктометра изучена электрическая проводимость полученного комплексного соединения. Измеряя значение молярной электрической проводимости водных растворов цинкаса и фераса от концентрации и температуры, составили таблицу и график изменения этих параметров. Также установлена электропроводность координационных соединений в водных растворах разработанными методами.

Происходит частичная диссоциация и замещение ионов внутренней сферы молекулами воды. В динамике значение молярной электрической проводимости (μ) возрастает от времени в изученных координационных соединениях $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (таблица 4).

Таблица 4 - Зависимости концентрационной молярной электрической проводимости комплексов цинк (II) и железа (II) с ацетилцистеином в воде при 308К.

Соединение	Концентрация комплексов моль/л				
	$1 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$2,5 \cdot 10^{-4}$	$1,25 \cdot 10^{-4}$	$6,25 \cdot 10^{-5}$
$\mu, \text{Ом}^{-1} \text{см}^2 \text{моль}^{-1}$ $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	93	103	109	125	151
$\mu, \text{Ом}^{-1} \text{см}^2 \text{моль}^{-1}$ $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	82	91	101	120	148

С помощью УФ - спектра выявлен спектр поглощения цинка (II) и железа (II) с АЦЦ. На рисунке 3 приводится УФ - спектр координационных соединений комплексов цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

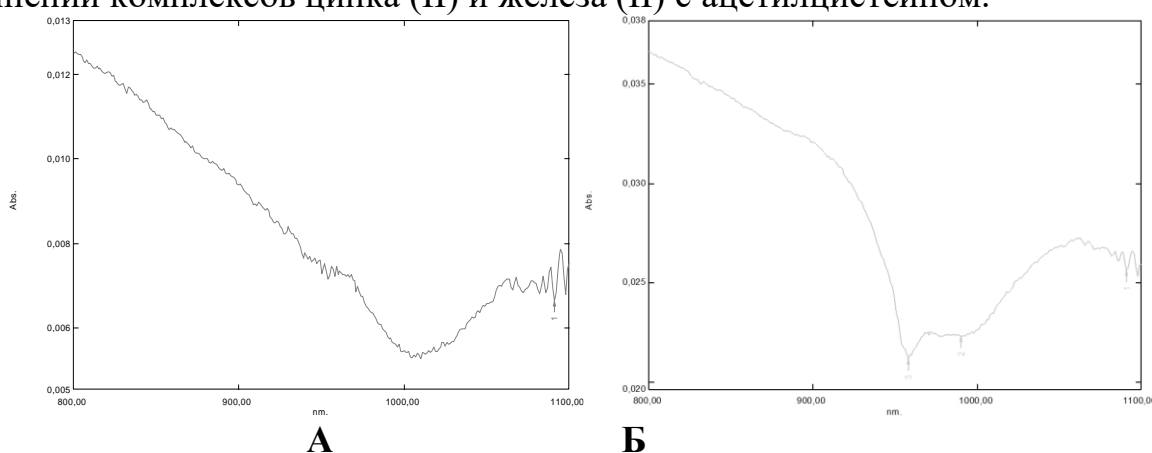


Рисунок 3-УФ – спектры поглощения; А - цинка с ацетилцистеином Цинкаса; Б - железа с ацетилцистеином Фераса

Наблюдаются максимумы поглощения и отклонения в длинах волн аминокислот, которые составляют 1-2 нм. Отмечается большая зависимость удельной теплоты поглощения для аминокислот, чем этот же показатель в составе комплексов.

Описание. В виде порошка, белого цвета и с особым запахом.

Растворимость. Новое соединение в воде растворяется, не растворим в хлорметиле и спирте 96 %.

Подлинность. ИК-спектр. Спектр стандартного образца Цинкаса и Фераса должны соответствовать линии в области от 4000 до 400 см⁻¹.

Цветность раствора. Прозрачность раствора должен быть без цвета.

Количественное определение. Взвешивается 0,14 г навески субстанции, растворяют в 50 мл воды, добавляют 10 мл 7,3 % раствора соляной кислоты, разведенной и смешивают. В последующем раствор охлаждают в водяной бане, добавляют 10 мл 16,6 % раствора калия йодида и с помощью 0,05 М раствора йода проводят титрование. Так 1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 15,52 мг [Fe(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂], [Zn(C₅H₈NO₃S)₂(H₂O)₂].

Указано, что комплексное соединение Цинкаса при температуре 35°C может находиться в течение 2 лет. Проведено исследование параметров через определенные промежутки времени - описание (вкус, запах), прозрачности, цвета, на содержание различных примесей, комплексов, на наличие пирогенности, токсичности. Исходя из этого, вещества Цинкаса является безвкусным, без запаха, бесцветным, с содержанием рН (5,5-6,5), чистый, с минимальным содержанием различных примесей и комплексов (0,095-0,14 мг/мл), апирогенен, не токсичен. В соответствии с «Методическими указаниями по определению токсических свойств препаратов» была выявлена безвредность данного вещества. Порядок выполнения опыта был следующим: 0,5 мл данного раствора с массовой долей 1% вводили из расчета 0,029 г на кг массы тела с водой, в течении семи дней на крысах, 2 раза в сутки. Масса тела крыс составляла от 180 до 200 г. Кроликам с массой тела 2,45-2,75 кг вводили 12 мл раствора два раза в сутки. Наблюдения за животными в течение 14 дней показали, что Цинкаса является веществом нетоксического характера. Причиной поражения печени становятся множественные токсические нозологические формы заболеваний, зарегистрированных за последнее время. Печень — это основное звено, в котором протекают процессы преобразования веществ необходимых для жизнедеятельности, участие во всех видах обмена - белков, липидов и углеводов. Было использовано 30 белых самцов крыс с одинаковым возрастом и весом 150-200г. Эксперименты для изучения функциональной способности печени были проведены на животных. Для этого использованы следующие продукты (масло льна, черный и грецкие орехи, препарат карсил). Испытуемые животные были разделены на четыре группы.

Таблица 5 - Показатели печёночного фермента, белка, альбумина и билирубина состава сыворотки крови белых крыс с подострым токсическим гепатитом СС₄ (длительность терапии от 6 до 8 в каждой серии, вещество «Ферас» «Цинкаса»).

Показатель	Группа животных				Нормальные значения
	Карсил	Контроль зараж. с СС ₄	Ферас	Цинкаса	

АЛТ, е/л	$32,3 \pm 0,03$ 100%	$55,4 \pm 0,05$ +71,5%	$36,5 \pm 0,01^*$ -16,0%	$41,2 \pm 0,01^*$ -12,9%	Женщины – до 34 Ед/л; Мужчины – до 45 Ед/л.
АсАТ, е/л	$29,5 \pm 0,04$ 100%	$51,4 \pm 0,02$ +74,2%	$33,32 \pm 0,05^*$ -17,7%	$35,24 \pm 0,01^*$ -25,6%	Женщины – до 31 Ед/л; Мужчины – до 37 Ед/л.
Билирубин общий мкмоль/л	$16,2 \pm 0,02$ 100%	$25,4 \pm 0,01$ +56,7%	$14,47 \pm 0,10^*$ -1,8%	$15,30 \pm 0,02^{**}$ -4,3%	3,4 - 17,1 мкмоль/л.
Белок, г/л	$64,70 \pm 0,62$ 100%	$55,4 \pm 0,01$ -14,37%	$64,38 \pm 1,27^*$ +16,0%	$63,92 \pm 0,70^*$ +15,3%	66-83 г/л.
Альбумин г/л	$32,4 \pm 0,03$ 100%	$25,2 \pm 0,03$ -22,2%	$29,2 \pm 0,02$ +15,8%	$28,3 \pm 0,03$ +12,3	35-52 г/л

Примечание: p – достоверность разницы относительно контроля * $p > 0,04$;
** $p < 0,03$.

С целью разработки новых эффективных антиоксидантных средств, методом спиновых меток изучены физико-химические свойства синтезированных координационных веществ цинк (II) и железо (II) с АЦЦ. При добавлении в раствор комплексного соединения сульфата цинк (II) и железа (II) с ацетилцистеином этанола с присутствием нитроксильного радикала происходит полное восстановление химической стабильности нитроксильного фрагмента. Изучение структуры цинка и железа с АЦЦ методом спиновой метки позволило установить концентрационную корреляцию полученных координационных соединений. Выявлено, что при определённой температуре с понижением концентрации комплекса в спектрах ЭПР наблюдается процесс замедления и сужения, то есть отмечается снижение спектральных параметров ΔH_0 (таблице 6).

Таблица 6 - Параметры ЭПР-спектра спин - меченых образцов сульфата цинка (II) ацетилцистеина Цинкаса при различных концентрациях

Наименование комплекса Zn+АЦЦ+НР+конц.	Спектральные параметры								
	J_{+1} , мм	J_{-1} , Мм	J_0 / J_{-1}	J_0 , Мм	J_0/J_{+1}	ΔH_{+1} , Гс	ΔH_{-1} , Гс	ΔH_0 , Гс	τ_c , сек
Нитроксильный радикал	185	113	1,5	175	0,9	0,7	0,8	0,8	$0,1 \cdot 10^{-8}$
АЦЦ+НР+0,1М/л	109	52	1,9	99	0,9	8,4	10,8	8,4	$0,86 \cdot 10^{-9}$
АЦЦ+НР+0,01 М/л	105	53	1,8	96	0,9	8,4	12,0	8,4	$0,79 \cdot 10^{-9}$
АЦЦ+НР+0,001 М/л	77	40	1,8	73	0,9	7,2	8,4	9,6	$0,93 \cdot 10^{-9}$

Zn+АЦЦ+НР+0,1 М/л	119 112	59 53	1,7 1,9	105 101	0,8 0,9	7,2 7,2	12,0 9,6	9,6 7,2	$0,88 \cdot 10^{-9}$ $0,74 \cdot 10^{-9}$
Zn+АЦЦ+НР+0,01 М/л	90	43	1,9	83	0,9	7,2	9,6	6,0	$0,63 \cdot 10^{-9}$
Zn+АЦЦ+НР+0,001 М/л									
Zn+НР+0,1 М/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zn+НР+0,01 М/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zn+НР+0,001 М/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Таким образом, анализ экспериментальных данных показывает, что при комнатной температуре изменение параметров спектра ЭПР и вращательной подвижности спиновых меток зависит от концентрации изучаемых объектов. Так снижение концентрации соединения, сопровождается погашением сигнала, повышением антиоксидантных свойств препарата. Установлено, что добавление раствора этанола в соединение сульфата цинка и сульфата железа способствует восстановлению препарата и становится причиной влияния на химическую стабильность нитроксильного фрагмента, а это приводит к повышению их антиоксидантных свойств.

С целью лечения заболевания органов дыхания, пациентам с различными нозологическими формами нами была разработана вещь на основе Цинкаса и Фераса 1% (Патент РТ №ТJ.913, от 09.07.2018 г; Патент РТ №ТJ.975, от 15.02.2019 г.) Для выполнения поставленных задач мокроты больных, которые были взяты накануне в ряд пробирок подвергают воздействию аэрозоля Цинкаса и Фераса 1%. В зависимости от формы выявления заболевания больные были подразделены на группы. Проведено изучение характеристики веществ, факторов и режима воздействия, которое определяется концентрацией Цинкаса и Фераса 1% в воздухе и количеством сеансов на курс, постоянно поддерживаемое в течении каждого сеанса. В практике лечения частой причиной возникновения бронхиальной астмы является инфекционная этиология. Так при хроническом астматическом бронхите и хроническом бронхите вещества Цинкас и Ферас назначают когда значение показателя ОФВ1 менее 60% от жизненной емкости легких.

Указанные процедуры проведены на моделях, т.е. на пробирках с мокротой больных, воздействуя на них Цинкасом и Ферасом 1%. Условия выполнения исследования были в виде экз - виво (vivo) назальным способом используя прибор небулайзер.

Выводы

Основные научные результаты диссертации

1. Проведено исследование комплексообразования цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином, установлены состав, константы устойчивости и степень накопления координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином с применением окислительной функции Юсуфова, на её основе разработана методика синтеза координационных соединений для

целенаправленного синтеза Цинкаса и Фераса [1-А, 4-А, 8-А, 9-А, 10-А, 11-А, 12-А, 15-А, 17-А].

2. Методами элементного анализа, ИК-спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазового анализа определены состав, строение и свойства новых координационных соединений [2-А, 5-А, 7-А, 8-А, 18-А].

3. Изучены токсические (острые, хронические и эмбриотоксичность), аллергенные, раздражающие, патоморфологические, противомикробные и гепатопротекторные свойства Цинкаса и Фераса. Выявлено, что синтезированные соединения являются малотоксичными, не проявляющими аллергенные и раздражающие свойства, не выражающими заметного эмбриотоксического и гепатотоксического эффекта [1-А, 6-А, 8-А, 9-А].

4. Впервые с использованием интегральных методов диагностики на большом экспериментальном материале проведено сравнительное изучение защитных свойств печени и гипополипидемических эффектов исследованных координационных соединений, металлов, в частности цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином на доклиническом этапе с применением модели острого токсического поражения печени вызванного введением CCl_4 [1-А, 3-А, 5-А, 11-А, 16-А, 17-А].

5. Методом спиновой метки на приборе ЭПР исследована концентрационная зависимость комплекса диацетилцистеинатжелезо(II) (Ферас) и диацетилцистеинатцинк (II) (Цинкас) в присутствии нитроксильного радикала. Установлено, что в присутствии вещества Фераса нитроксильный радикал полностью восстанавливается, что свидетельствует о сильном свойстве антиоксидантов вещества Цинкаса и Фераса [1-А, 3-А, 16-А].

6. С целью лечения заболевания органов дыхания больных с болезнями дыхательных путей (бронхоэктаз, пневмония, бронхопневмония, фиброзно-буллезный болезнь, поликистоз лёгких, абсцесс лёгких, трахеит, ларинготрахеит, туберкулёз лёгких и др.) с различными нозологическими формами были разработаны муколитические вещества на основе раствора диацетилцистеинатцинка(II) -1% (Цинкас) и диацетилцистеинатжелезо(II) - 1% (Ферас) введение которого способствует более быстрому регрессированию симптоматики бронхиальной обструкции [1-А, 2-А, 13-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Достигнутые показатели по комплексообразованию цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином будут использованы для объяснения и прогнозирования процессов комплексообразования с участием цинка (II) и железа (II).

2. Полученные константы устойчивости цинка (II) и железа (II) с АЦЦ могут использоваться как справочный материал.

3. Разработана методика синтеза и осуществлён целенаправленный синтез координационных соединений цинка (II) и железа (II) с ацетилцистеином.

4. Результаты исследования могут быть использованы для студентов кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фтизопульмонологии, ЦНИЛ ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», возможно применение при выполнении научных,

исследовательских работ аспирантами и соискателями, студентами вузов химического и медицинского профиля.

5. Синтезированные координационные соединения железа (II) с ацетилцистеином, под государственным фармакопейным названием Ферас могут быть использованы, как антиоксидантные средства при терапии состояний гипоксии различного генеза (Патент РТ №ТJ.975. 15.02.2019 г, Заявка №1801251; Евразийский Патент № 037981, 18.06.2021 г. Заявка №201900132).

6. Синтезированные муколитические вещества на основе координационных соединений цинка (II) с ацетилцистеином (Патент РТ №ТJ.91309.07.2018 г Заявка №1801199.), которые названы Цинкасом могут быть использованы при лечении болезней дыхательных путей - (бронхоэктазия, пневмония, бронхопневмония, фиброзно-булёмная болезнь, туберкулёз лёгких, поликистоз лёгких, абцесс лёгких).

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах:

[1–А] Султонов Р.А. Синтез и биологические свойства цинкаса и его исследование методом спиновых меток / У.Р.Раджабов, Р.А Султонов, И.Х. Юсупов, К.Х. Хайдаров // Изв АН РТ 2017 №4, С.97- 106

[2–А] Султонов Р.А. Физико-химические основы изучения координационных соединений / У.Р.Раджабов, Р.А.Султонов, С.Г.Ёрмамадова, Дж.Р.Рузиев // Вест ТНУ серии естественных наук.-2018.-№3.- С.185-189

[3–А] Султонов Р.А. Антиоксидантное действие железа (II) с ацетилцистеином и его исследование методом спиновых меток / У.Р.Раджабов, Р.А.Султонов, С.Дж. Юсуфи, И.Х.Юсупов, К.Х.Хайдаров // Докл АН РТ, 2018.- Т.61, № 9-10. – Стр. 788 – 793

[4–А] Султонов Р.А. Синтез и биологические свойства координационных соединений цинк и железа с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Раджабов У.Р., Рузиев Дж.Р., Ёрмамадова С.Г // Наука и инновация. ТНУ -2018. №2. - С.222-225

[5–А] Sultonov R.A. Fficien cymeanstinkasand feras subacutetoxic (CCL₄) hepatitis. Эффективность средства цинкаса и фераса при подостром токсическом (CCl₄) гепатите / SultonovR.A., RajabovU.R., Yusufi. S. J., Samandarov N.Y. // Colloquium-journal №9 (33).- 2019.-p 76-79Część 3, (Warszawa, Polsk), ISSN 2520 -6990

[6–А] СултоновР.А.Эмбриотоксическое действие Цинкаса и Фераса. // Раджабов У.Р., ЮсуфиС.Дж., Султонов Р.А., Сангинов А.Б., Наврузова Г.Ф., Самандаров Н., Ганиев Х.А. /Наука и инновация. ТНУ -2020. №1. - С.56-61

[7–А] Султонов Р.А. Применение спектрофотометрического метода анализа в количественном определении Цинкаса и Фераса // Султонов Р.А., Раджабов У.Р., ЮсуфиС.Дж. Наврузова Г.Ф. / Наука и инновация. ТНУ - 2020. №2. -С.66-71

[8 – А] Sultonov R.A. Study of Physical and Chemical Properties of Zincas and Feras and Its Influence on the Processes of Rat’s Fetus Development. // Rajabov

U.R., Sulstonov R.A., Sanginov A.B., Yormamadova S., Navruzova G / International Journal of Pharmacy and Chemistry. Special Issue: Drug Research: Current Insights for Search, Development and Analysis. Vol. 6, No. 3, 2020, pp. 31-36

[9–А] Султонов Р.А. Таҳқиқи комплексҳосилшавии Fe (II) бо ацетилсистеин / Султонов Р.А. // М. «АвчиЗухал». – Душанбе. – 2022. - №1. – С. 161-164.

Статьи и тезисы в сборниках конференций:

[10–А] Султонов Р.А. Патоморфологические исследования комплексов Zn (II) с ацетилцистеином / Раджабов У.Р., Султонов Р.А. // Материалы 13 научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел». В кн.: Медицинская наука: Новые возможности.- Душанбе. - Т.2 .- 2018. – С.48

[11–А] Султонов Р.А. Синтез, исследование и биологические свойства комплексов Zn(II) с ацетилцистеином / Раджабов У.Р., Султонов Р.А. // Материалы 13 научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел». В кн.: Медицинская наука: Новые возможности.- Душанбе. - Т.2 .- 2018. – С.49

[12–А] Султонов Р.А. Биологические свойства координационных соединений цинк и железа с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Раджабов У.Р., ЮсуфӣС.Дж. // Сборник научных статей 66 годичной международной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием «Роль и место инновационных технологий в современной медицине». Душанбе.-2018.- Т.2.- С.401-405

[13–А] Султонов Р.А. Синтез, исследование и биологические свойства комплексов и Fe (II) с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Наврузова Г.Ф., Азаматов А.К. // Материалы 14 международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019 - 2021)». В кн.: Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине».- Душанбе. - 2019. – С.353-354

[14–А] Султонов Р.А. Исследование муколитических свойств комплексов Fe(II) с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Наврузова Г.Ф., Нурулхаков Н. // Материалы 14 международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им Абуали ибни Сино, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019 - 2021)». В кн.: Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине».- Душанбе. - 2019. – С.382

[15–А] Султонов Р.А. Патоморфологические исследования комплексов Zn (II) и Fe (II) с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Наврузова Г.Ф. // Материалы 5 международной Всеукраинской научно-практической конференции, Харьков.-2019.-С.328 – 329

[16–А] Султонов Р.А. Синтез, исследование биологических свойств комплексов Zn (II) и Fe (II) с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Наврузова Г.Ф., Азаматов А.К. // Материалы 5 международный Всеукраинской научно-практической конференции, Харьков.-2019.-С.330- 331

[17–А] Султонов Р.А. Исследование Цинкаса методом спиновых меток. /РаджабовУ.Р. Султонов Р.А., Юсупов И.Х. // VI Международной конференции «Современные проблемы физики», посвященной110-летию академика Академии наук Республики Таджикистан С.У. Умарова, и 90-летию академика Академии наук Республики Таджикистан А.А. Адхамова Душанбе. – 2019 . – С. 134 -137

[18–А] Султонов Р.А. Синтез и биологические свойства Фераса / Султонов Р.А., Раджабов У.Р. // Материалы IV международной научной конференции: «Вопросы физической и координационной химий», посвященной форума изобретателей Республики Таджикистан посвящённой памяти докторов химических наук, профессоров Якубова Хамида Мухсиновича и Юсуфова Зухуриддина Нуриддиновича, Душанбе.-2019.-С.96-100

[19–А] Султонов Р.А. Физико-химические и биологические свойства цинкаса и фераса. / Раджабов У.Р.,Султонов Р.А., Азаматов А.К // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), «Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее» посвященной 80-летию ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». 2019, Т.3.-С.58-60

ПАТЕНТЫ

[20–А] Патент РТ №ТJ.913 Цинкас проявляющий муколитическую активность / Раджабов У.Р., ЮсуфиС.Дж., Сангинов А.Б., Султонов Р.А., Юсупов И.Х., Нурулхаков Н.С. // В гос. реестре зарегистрирован 09.07.2018 г. Заявка №1801199.

[21–А] Патент РТ №ТJ.975 Ферас обладающие антиоксидантным действием / Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж., Султонов Р.А., Юсупов И. Х., Наврузова Г.Ф., Холова Ш. А., Джалилов Г. // В гос. реестре зарегистрирован 15.02.2019 г. Заявка №1801251.

[22–А] Евразийский Патент № 037981 Ферас обладающие антиоксидантным действием / Раджабов УР., Юсуфи С.Дж., Сангинов А.Б., Султонов Р.А., // В гос. реестре зарегистрирован 18.06.2021 г. Заявка №201900132.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАт	аланинаминотрансфераза
АсАт	аспартатаминотрансфераза
АЦЦ	ацетилцистеин
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГФ	Государственная Фармакопея
ИК	инфракрасные спектры
РТ	Республика Таджикистан
ТП	температура плавления
ТСХ	тонкослойная хроматография
УФ	ультрафиолет
ЩФ	щелочная фосфатаза

**МДТ «ДОНИШГОҲИ ДАВЛАТИИ ТИББИИ ТОҶИКИСТОН
БА НОМИ АБУАЛӢ ИБНИ СИНО»**

**МД «МАРКАЗИ ИЛМӢ-ТАДҚИҚОТИИ ФАРМАТСЕВТИИ
ВАЗОРАТИ ТАНДУРУСТӢ ВА ҲИФЗИ ИҶТИМОИИ АҲОЛИИ
ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН»**

*УДК 615.322:615.07
Ба ҳукми дастнавис*

СУЛТОНОВ РАУФЧОН АЗИЗҚУЛОВИЧ

**СИНТЕЗ, ТАҲҚИҚОТ ВА ХОСИЯТИ БИОЛОГИИ
ПАЙВАСТАГИҲОИ КОМПЛЕКСИИ $Zn(II)$ ВА $Fe(II)$ БО
АТСЕТИЛСИСТЕИН**

АВТОРЕФЕРАТИ

**диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмии
номзади илмҳои фарматсевтӣ**

аз рӯи ихтисоси 14.04.02-химияи фарматсевтӣ, фармакогнозия

Душанбе – 2023

Тадқиқотҳо дар кафедраи химияи фарматсевтӣ ва захршиносӣ факултети фарматсевтӣ МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» ва МД «Маркази илмӣ-тадқиқотии фарматсевтии ВТ ва ҲИА ҚТ» иҷро шудааст.

Рохбари илмӣ: **Раҷабов Умаралӣ**- доктори илмҳои химия, профессори кафедраи химияи фарматсевтӣ ва захршиносӣ МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино»

Мушовири илмӣ:

Юсуфӣ Саломуддин Чаббор- доктори илмҳои фарматсевтӣ, профессор, академикӣ АМИТ

Муқарризи расмӣ:

Квачахия Лексо Лорикович - доктори илмҳои фарматсевтӣ, дотсент, мудири кафедраи химияи фарматсевтӣ, токсикологӣ ва аналитикӣ МДФБТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Курск» Вазорати тандурустии ФР

Шарифов Хуршед Шералиевич - номзади илмҳои фарматсевтӣ, мудири кафедраи технологияи фарматсевтӣ ва фармакология Донишгоҳи миллии Тоҷикистон

Ташкилоти пешбар:

Муассисаи – илмию тадқиқотии «Маркази инноватсионии Хитою Тоҷикистон оид ба маҳсулоти табиӣ» АМИТ (ш. Душанбе Тоҷикистон)

Ҳимояи диссертатсия «___» _____ с. 2023 соати «___» дар ҷаласаи Шӯрои диссертатсионии 6D.KOA-031 МДТ «ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино» суроғайи 734026, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, ноҳияи Сино, кӯчаи Сино 29-31

Бо диссертатсия дар китобхонаи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» ва сомонаи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино» www.tajmedun.tj бо нишони 734026, Ҷумҳурии Тоҷикистон ш. Душанбе, ноҳияи Сино, кӯчаи Сино 29-31 шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «_____» _____ с. 2023 ирсол гардидаст.

Котиби илмии шӯрои диссертатсионии якдафъаина
н.и.т., дотсент

Юлдашева У.П.

Тавсифи умумии диссертатсия

Муҳимияти мавзӯ ва зарурати баргузори таҳқиқот. Солҳои охири декаде синтез ва омӯзиши пайвастиҳои комплекси металлҳои интиқоли ба лигандҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол корҳои зиёде ба таъби расидаанд [Новикова Г.А., 1988; Конева Е.А., 2010]. Муқаррар карда шудааст, ки металлҳои интиқоли ба лигандҳои органикӣ қисми муҳими организми зинда буда, дар табиат васеъ паҳн шудаанд. Инчунин бояд гуфт, ки пайвастиҳои химиявии мураккаби руҳ ва оҳан бо биолигандҳо моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол мебошанд. Самаранокии азхудкунии руҳ дар меъдаи ҳоли аз 40 то 90% фарқ мекунад [Бобиев Г.М., 2000; Имонқулова Е.А. ва дигарон, 2018]. Аз ин рӯ, пайвастиҳои ин биометалҳо таваҷҷуҳи на танҳо химикҳо, балки биологҳо, фармакологҳо, табибон, инчунин мутахассисони дигар соҳаҳои илмро ба худ ҷалб мекунад [Балышев А.В. 2005; Бобиев Г.М., 2012; Ничипоренко Ю. Д., 2015]. Гурӯҳҳои фаъоли сульфидрил дар молекулаи ацетилсистеин пайвастиҳои дисульфидии мукополисахаридҳои балғамро вайрон мекунад. Дар навбати худ, деполяризацияи макромолекула ба ангиҷиши рефлексии сулфа, моеъшавии балғами часпак ва ба осонӣ озод шудани он мусоидат мекунад. Маълум аст, ки оҳан барои баланд бардоштани системаи иммунии бадани инсон истифода мешавад. Мавҷудияти оҳан дар бадан синтези лизосима ва интерферонро, ки хосияти бактерисидии зардоби хун аз он вобаста аст, таъмин мекунад. Мавҷудияти оҳан дар таркиби ферментҳои пероксидаза хосиятҳои антиоксидантӣ, мубодилаи моддаҳои охириро беҳтар мекунад [Степанов Ю.М. ва дигарон, 2012; Ланкин В.З. ва дигарон, 2013; Selvakumaretfl., 2013].

Дар адабиёт дар бораи пайвастиҳои биокоординатсионии микроэлементҳои муколитикии фаъол бо ацетилсистеин маълумот мавҷуд нест. Дар асоси ин таҳқиқот, пайвастиҳои координасионии руҳ (II) ва оҳан (II) бо ацетилсистеин мувофиқанд.

Дарачаи азхудшудаи масъалаи илмӣ ва заминаҳои назариявӣ методологии таҳқиқот Дар адабиёт ба хосиятҳои ацетилсистеин, ҳосилаи сульфурдори аминокислотаи систеин бахшида шудааст [Исупов С.Ҷ. 2004; Fulghesu A. 2001]. Дар асоси усули спектрофотометрӣ муайнкунии маводҳои доругӣ ва қобилияти комплекссозилкунии онҳо муайян карда мешавад. [Исупов С.Ҷ. 2004; Данилова М.С., 2014]. Таҳлили натиҷаҳои таҳқиқоти илмӣ [Котгрив, И.А., 1997; Cuzzocrea S., 1999] нишон дод, ки пайвастиҳои N-acetylcysteine метавонад намудҳои реактиви оксигенро безарар созад, ки аз ҳама самараноки онҳо радикали гидроксил ва кислотаи гипохлоратӣ мебошанд, ки хосиятҳои антиоксиданти ин маводро тасдиқ мекунад. Пайвастиҳои N-acetylcysteine ба "scavengers" дахл дорад, яъне шаклҳои фаъоли нитроген - оксиди нитрат ва пероксинитрит мебошад. Аз ин сабаб, ҳангоми истифодаи N-ацетилсистеин, қобилияти оксидкунии ва безараргардонии шаклҳои фаъоли нитрогени номбаршуда кам мешавад. Агар таъсири маводи антиоксиданти бавосита бошад, пас хосияти шакли камшудаи глутатион, ки дар дохили ҳуҷайраҳо мавҷуд аст, зиёд мешавад.

[Клешёв А. Л., 2000; Бергамини С., 2001]. Ҳангоми истифода бурдани NO, ҳосилаи истеҳсоли низ ба самти камшавии он модули равона карда мешавад, ки ба равандҳои сигнализатсияи дохили ҳуҷайра таъсир мерасонад. Як пайвастигии координатсионӣ бо АСС метавонад ба раванди синтези NO таъсир расонад ва оксиди нитрогенро дар намудҳои гуногун ҷудо кунад. [Котгрев. А., 1997; Камп ф С., 2001]. Гурӯҳҳои тиосульфидҳо бо истифода аз гурӯҳҳои сульфгидрил кам карда мешаванд. Онҳоро ҳамчун антиоксидант ҳангоми захролудшавӣ бо моддаҳои оксидкунандаи АСС истифода бурдан мумкин аст. Парасетамол як мисоли ин антиоксидант мебошад [Adhassi E., 2000]. Ихроҷи оксиди нитроген бо табилии нитросотиолҳо ба тиолҳо оварда мерасонад. Самаранокии N-асетилсистеин аз тағири саривактии функсияҳои сафедаҳо ҳангоми оксидшавӣ ё иваз кардани гурӯҳи нитро дар гурӯҳҳои сульфгидрил дар шароити фишори "оксидшаванда" ва "нитрозилятсия", новобаста аз бозгашт ё бебозгашти он вобаста аст.

Мавҷудияти гурӯҳи озоди SH дар таркиби N-acetylcysteine ба пайвастишавии металл бо лигандҳо мусоидат мекунад, ки имкон медиҳад, он ҳангоми захролудшавӣ бо пайвастиҳои металлҳои вазнин истифода шавад. Афзоиши концентратсияи глутатиони коҳишёфтаи дохили ҳуҷайра бо тағирёбии ҳолати оксидшавии ҳуҷайраҳо ҳамроҳӣ карда, ниҳоят ҳосиятҳои фенотипии онҳоро тағйир медиҳанд [Кабасси А. 2001]. Дар тибби муосир, пайвастигии АСС барои табобати бемориҳои бронхҳо ва илтиҳоби музмини шуш истифода мешавад. Бо ёрии пайвастигии АСС, таъсири антиоксидантии шуш дар беморони гирифтори аломатҳои алвеолити фиброзкунанда мисол шуда метавонад. [Абе М. 2008]. Инчунин муайян карда шуд, ки АСС ба транскрипсияи майнаи сар таъсири судманд мерасонад ва фаъолияти функционалии онро беҳтар мекунад. Аммо бо зиёд шудани концентратсияи пероксинитрит асетилсистеин, вайроншавии релаксияи аз эндотелий вобастаи ҳалқаи аорта ба назар мерасад [Галенко П.А., 2007]. Сабаби пайдоиши баъзе бемориҳои (дилу рағҳо, онкологӣ, бронхопулмоналӣ, эндокринӣ) нокифоя будани оксиген ба организм мебошад. Пастшавии истеъмоли ҳоси оксиген дар натиҷаи мубориза бо партовҳои кимиёвӣ ба ҳолати гипоксия ва вайроншавии мубодилаи ҳуҷайраҳо дар организм оварда мерасонад [Галенко-Ярошевский П.А. ва дигарон, 2001; Леонтьев В.К. ва дигарон, 2012; Гришин В.И. ва дигарон, 2013; Чазова И.Е. ва дигарон, 2014; Мичил С., 2004; Dushay J. R. ва дигарон. 2013].

Хусусиятҳои фармакологии руҳ (II) ва оҳан (II) на танҳо фармакокинетика ва фармакодинамикаи ҳар як элемент балки, дар алоҳидагӣ, таъсири мутақобилаи онҳоро бо ҳамдигар дар бар мегирад, омукта мешавад. Натиҷаҳои тадқиқоти сершумори эпидемиологӣ ва клиники нишон доданд, ки истеъмоли нокифояи руҳ ва оҳан дар организм аксар вақт мушоҳида мешавад. Аз ин сабаб, бо зухуроти клиникӣ ва лаборатории норасоии ин элементҳо дар беморон баъзе мушкилиҳоро ба миён меорад. [Машковский М.Д., 2000; Кнорре Д.Г. ва дигарон, 2003]. Ба таркиби мавод ҳамзамон ворид шудани оҳан ва руҳ боиси кам шудани таъсири мусбати руҳ ва баръакси он мегардад [Раҷабов У.Р., 1988]. Ин асос барои гузаронидани озмоишҳои

клиникӣ- фармакологии шаклҳои доруворӣ буд. Дар системаи мураккаби гомеостаз танҳо ду чузӣ оҳан чудо карда шудаанд, ки инҳо трансферрин ва ферритин мебошанд. Яке аз омилҳои пайдоиши бемории гемохроматоз таъсири мутақобилаи сафедаи трансферрин бо ретсепторҳо мебошад (вариантҳои генҳо ба назар гирифта мешаванд). Сабаби дигаре, ки ба наздикӣ қайд карда шуд, метавонад пайвастиҳои оҳан ба пептидҳои гепсидин бошад [Tsou C.C. ва дигарон, 2011].

Асосҳои назариявӣ ва методологии тадқиқот

Асоси тадқиқот синтези пайвастиҳои нави координатсионии руҳ ва оҳан ба шумор меравад. Ҳангоми таъсири байниҳамдигарии сульфатҳои руҳ ва оҳан бо атсетилсистеин пайвастиҳои нави комплексӣ ҳосил мешавад. Пайвастиҳои синтезшуда таркиб ва хосиятҳои фарқкунанда доранд барои ин тарихҳои гуногуни физикохимиявӣ ва биологӣ истифода шудааст.

Тавсифи умумии тадқиқот

Ҳадафи тадқиқот. Ҳосил кардан ва тадқиқи таркиб ва хосияти фармакологии пайвастиҳои координатсионии руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин.

Объектҳои тадқиқот. Ҳадафи тадқиқот тавассути истифодаи пайвастиҳои нави координатсионии диасетилсистеинати руҳ (II) $[Zn(C_5H_8NO_3S)_2]$ бо номи Синкас ва Ферас - диасетилсистеинати оҳан (II) $[Fe(C_5H_8NO_3S)_2]$, ки дар натиҷаи таъсири мутақобилаи сульфати руҳ ва сульфати оҳан бо асетилсистеин (АСС) синтез карда мешавад ва хосияти балғамроӣ дорад, амалӣ мешавад.

Мавзӯи тадқиқот. Дар раванди ҳосилшавии пайвастиҳои комплексӣ нақши ҳалкунанда ошкор мешавад, константаҳои устувории заррачаҳои нави пайвастиҳои комплексӣ, соҳаи ҳосилшавии онҳо ва хосияти физико-химиявии онҳо дар маҳлул муайян карда мешавад. Дар асоси маҷмуи тадқиқоти гузаронидашуда механизмҳои ҳосилшавӣ ва раванди гузариши реаксияи химиявӣ пешниҳод карда мешавад.

Масъалаҳои тадқиқот

1. Омӯзиши равандҳои комплексҳосилшавии руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин, дар асоси функсияи оксидонии Юсуфов муайян намудани таркиб, константаҳои устуворӣ ва дараҷаи ҳосилшавии заррачаҳои комплексӣ, коркарди синтези мақсадноки Синкас, Ферас ва ба роҳ мондани синтези пайвастиҳои координатсионии руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин;

2. Омӯзиши сохт, муайян намудани таркиби пайвастиҳои координатсионии синтезшудаи руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин тариқи истифодаи усулҳои таҳлили элементӣ, спектроскопияи инфрасурх, криоскопия, кондуктометрия, таҳлили рентгенофазаӣ;

3. Омӯзиши захрнокӣ (шадид, музмин ва эмбриотоксӣ), аллергенӣ, хусусиятҳои эҳсосотӣ ва патоморфологӣ, гузаронидани таҳлили биохимиявӣ ва омӯхтани хосиятҳои гепатотоксикӣ, зиддимикробӣ ва антиоксидантии Синкас ва Ферас тавассути тарихаи тамғаи спинӣ дар дастгоҳи РЭП;

4. Омӯзиши хосияти балғамронии Синкас ва Ферас коркард ва дарёфти маводи нави муколитӣ барои муолиҷаи бемориҳои роҳҳои нафас

Усулҳои тадқиқот

- Тавассути тариқаи оксидметрия таркиб ва соҳаи қаблии ҳосилшавии пайвасти комплексӣ муайян карда шуда, константаҳои устуворӣ ва дараҷаи ҳосилшавии заррачаҳои комплексӣ дар асоси функцияи оксидонии Юсуфов бо усули иттератсия дар барномаи Excel ҳисоб карда шуданд;
- Пайвастагиҳои координатсионии руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин дар pH 6,0–6,6 ва таносуби молии Zn (II): L, Fe (II): L 1:1;1:2 синтез карда шуд;
- Тавассути тариқаҳои таҳлили элементӣ, таҳлили рентгенофазагӣ, криоскопия, спектрҳои ИС, интиқоли барқи молярӣ таркиби пайвастагиҳои синтезшуда муайян карда шуд;
- Дар таҳлили рентгенофазагӣ барои тафсири дифрактограмма усули Липсон истифода шудааст. Намунаҳои дифраксия дар кунҷҳои Брагов бо аломатҳои то 0,1 дараҷа сабт карда шуданд.
- Спектрҳои ИС-и пайвастагиҳои координатсионии синтезшуда дар дарозии мавҷҳои аз 400 то 4000 см⁻¹ ва лигандҳои ибтидоӣ дар спектрометрҳои SPECORDIR-75 ва «SHIMADZU», гирифта шуданд, ки намунаҳои онҳо дар шакли лавҳаҳо бо KBr дар равшани вазелин омода карда шудаанд ва дар шакли суспензия истифода карда шуд.
- Дар ячейкае, ки бо сарпӯши шиша пӯшида шуда буд, таҳқиқоти кондуктометрӣ гузаронида шуданд (P-5021, басомади 1 · 10⁴ Гс).
- Хосиятҳои антиоксидантӣ дар дастгоҳи РЭП бо истифода аз тамғакоғазҳои спинӣ омӯхта шуданд.
- Бо истифода аз тариқаи серобкунии пайдарпай ва Першин, фаъолияти зиддимикробӣ ва захрнокии пайвастагиҳо муайян карда шуд.
- Бо таъсири аэрозоли диатсетилсистеинати оҳан(II) - 1% ва диатсетилсистеинати руҳ(II) - 1% (экзвиво) табобат ва пешгирии шаклҳои гуногуни бемориҳои роҳҳои нафас дар беморони гирифтори бемориҳои нозологии роҳҳои нафас гузаронида шуд;

Соҳаи тадқиқот. Кор ба шиносномаи Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯи ихтисоси 14.04.02 – химияи фарматсевтӣ, фармакогнозия мувофиқат мекунад.

1. Муайян кардан ва ҳосил намудани моддаҳои нави таъсиркунанда, пайдоиши табиӣ онҳо, муайян намудани пайвастагиҳо ва алоқаи байни сохтор ва хосиятҳои моддаҳо.

2. Ташаккул ва таҳияи принципҳои стандартизатсия ва муқаррар намудани стандартҳои сифат, ки фаъолияти табобатӣ ва бехатарии дорухоро таъмин мекунанд.

3. Омӯзиши таркиби маводи растани шифобахш, муайян кардани пайвастагиҳои табиӣ, таҳияи усулҳои чудокунӣ, стандартизатсия ва назорати сифати маводи растани шифобахш ва шаклҳои дорусозӣ дар асоси он.

Марҳилаҳои тадқиқот

Диссертасия давра ба давра навишта шудааст. Марҳилаи аввал ба омӯзиши адабиёти ватанӣ ва хориҷӣ бахшида шуда буд. Бо мақсади омӯхтани комплексхосилшави сохт ва таркиби пайвастагиҳои координатсионии руҳ (II) ва оҳан (II) бо асетилсистеин усулҳои таҳлили элементӣ, ИК-спектроскопия, интиқоли барқ, криоскопия, таҳлили рентгенофазагӣ истифода шуданд. Хусусиятҳои захрноки (шадид, музмин ва эмбриотоксикӣ), аллергенӣ, хусусиятҳои эҳсосотӣ, патоморфологӣ, биохимиявӣ, антиоксидантӣ ва муколитикии Синкас ва Ферас низ омӯхта шудаанд.

Пойгоҳи асосии иттилоот ва озмоиши тадқиқот

Натиҷаҳои тадқиқоти диссертасияҳои У. Раҷабов, С.Г. Ёрмамадова, Х.Д.Назарова, Ғ.М.,Бобиев дар Тоҷикистон ва Русия, мақолаҳои илмӣ маҷаллаҳо, конференсҳо, симпозиумҳо дифоъ кардаанд, оварда шудааст. Таҳқиқотҳо дар заминаи кафедраи химияи фарматсевтӣ ва захршиносӣ Муассисаи давлатии таълимии «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино», Муассисаи давлатии «Маркази илмӣ-тадқиқотии фарматсевтии ВТ ва ҲИА ҶТ» гузаронида шуд.

Эътимоднокии натиҷаҳои диссертасия

- Бо ёрии таҷриба натиҷаҳои боэътимод ба даст оварда шудаанд, таҳлили критикӣ бо истифода аз усулҳои ҳозиразамони оморӣ ва коркарди математикӣ гузаронида шуд.
- Барои тасдиқи натиҷаҳои тадқиқот маълумотҳои назариявӣ ва таҷрибавӣ муқоиса карда мешаванд.
- Нишондиҳандаҳои ошкоршуда аз ҷиҳати қонуният, инчунин мувофиқати ҳулосаҳои умумии дар натиҷаи тадқиқот ба даст овардашуда бо принципҳои асосии химияи координатсионӣ бо нишондодҳои назариявии адабӣ муқоиса карда мешаванд.

Навгониҳои илмӣ таҳқиқот

Бори аввал равандҳои комплекси руҳ (II) ва оҳан (II) бо асетилсистеин тавассути оксидиметрия бо истифода аз функсияи оксидкунӣ омӯхта шудаанд.

Таркиб, мавҷудият ва бартарият, инчунин дараҷаи максималии ҳосилшавии комплексҳои руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин муқаррар карда шудаанд.

Усулҳои омехта таҳия ва синтези мақсадноки пайвастагиҳои координатсионии руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин «Синкас» ва «Ферас» гузаронида шуд.

Таркиб ва сохтори пайвастагиҳои координатсионии руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин бо истифода аз таҳлили элементӣ, спектроскопияи ИС- интиқоли барқ, криоскопия, таҳлили рентгенофазагӣ ва тамғакоғазҳои спинӣ дар дастгоҳи РЭП омӯхта шуданд.

Механизмҳои пайдоиш, инчунин қонуниятҳои тағйирёбии устувории хосиятҳои физикию химиявии пайвастагиҳои координатсионии руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин ошкор карда шудаанд.

Хосиятҳои захрнокӣ (шадид, музмин ва эмбриотоксикӣ), алергенӣ, хусусиятҳои эҳсосӣ ва патоморфологии руҳ (II) ва оҳан (II) бо асетилсистеин «Синкас» ва «Ферас» бори аввал омӯхта шуда, таҳлили биохимиявӣ гузаронида шуд ва хосиятҳои антиоксидантӣ бо усули тамғакоғазҳо дар дастгоҳи РЭП омӯхта шуданд.

Тадқиқи хосиятҳои муколитикии «Синкас» ва «Ферас» бо мақсади дар асоси онҳо дарёфт намудани моддаҳои нави муколитикӣ, ки барои муолиҷаи бемориҳои роҳҳои нафас пешбинӣ шудаанд, гузаронда шуд.

Аҳамияти назариявӣ таҳқиқот

Методикаи коркардашуда дар мисоли руҳ (II) ва оҳан (II) бо АСС барои шарҳ додани раванди комплексҳосилшавии металлҳо бо аминокислотаҳо имконият медиҳад. Натиҷаҳои ошкоршудаи константаҳои устувории руҳ (II) ва оҳан (II) бо АСС метавонад ҳамчун маводи истинодӣ истифода бурда ҳамчун сарчашмаи адабиёти илмӣ пур карда шавад. Инчунин эҳтимол дорад, ки натиҷаҳои тадқиқот ба мақсадҳои илмӣ, ҳангоми бо лигандҳои органикӣ пайвасти намудани ионҳои d-металҳо ва барои синтези пайвастагиҳои нав дар соҳаи химияи координатсионӣ истифода бурда шаванд.

Натиҷаҳои бадастомадаро донишҷӯёни кафедраи химияи фармасевтӣ ва захршиносии, фтизопулмонология, лабораторияи тадқиқотии Муассисаи давлатии «Маркази илмӣ-тадқиқотии фармасевтии ВТ ва ҶИА ҶТ», лабораторияи марказии тадқиқотии Муассисаи давлатии таълимии «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» метавонанд истифода баранд. Инчунин, ҳангоми хондани лексияҳо аз рӯи курсҳои махсус, ҳангоми иҷрои корҳои илмӣ-тадқиқотӣ аз ҷониби аспирантҳо ва доктарагон, корҳои курсӣ ва тезисҳо – аз ҷониби донишҷӯёни донишгоҳҳои ихтисоси химия ва тиббӣ истифода бурдани маводи илмӣ тавсия дода мешавад.

Аҳамияти амалии таҳқиқот

Пешниҳод карда мешавад, ки методологияи синтези пайвастагиҳои координатсионӣ, ки дар рисола таҳия шудааст, бо мақсади ба ҳам пайвастании пайвастагиҳои нави координатсионии дигар d-металҳои интиқоли бо лигандҳои дорои сулфур ва нитроген истифода бурда шавад.

Моддаҳои муколитикии синтезшуда дар асоси пайвастагиҳои координатсионии руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин, ки Синкас ва Ферас ном доранд, метавонанд барои табobati бемориҳои роҳҳои нафас - бронхоэктазҳо, пневмония, бронхопневмония, бемориҳои фибробулозӣ, бемории сили шуш, поликистоз истифода шаванд.

Нуқтаҳои ҷимояшавандаи диссертатсия

1. Нишондиҳандаҳои тадқиқот оид ба омӯзиши равандҳои ҳосилшавии пайвастагии комплексӣ, муқаррар кардани таркиб, соҳаи бартарият ва ҷамъшавии максималии пайвастагиҳои координатсионии руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин тавассути оксредметрия.

2. Муодилаи исботшудаи функцияи оксидонии назариявӣ ва амалӣ;

3. Қимати адабии константаҳои устувории пайвастаҳои комплекси руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин;

4. Методикаи коркарди синтези пайвастаҳои координатсионии рух (II) ва охан (II) бо атсетилсистеин дар асоси қиматҳои тариқани оксредметрия ба даст омада;
5. Натиҷаҳои таҳлили элементӣ, спектрҳои ИС, интиқоли барқ, криоскопия, таҳлили рентгенофазагӣ;

6. Натиҷаҳои омузиши хосиятҳои захрнокӣ (шадид, музминӣ ва эмбриотоксикӣ), аллергенӣ, ангезандагӣ ва патоморфологии Синкас ва Ферас;

7. Омӯзиши таҳлили биохимиявӣ ва хосиятҳои антиоксидантии Синкас ва Ферас, ки бо усули тамғаҳои спинӣ дар дастгоҳи РЭП ба даст оварда шудаанд.

8. Баҳодиҳии хосиятҳои муколитикии Синкас ва Ферас, дар асоси онҳо ба вучуд овардани моддаҳои нави муколитикӣ дар табобати бемориҳои узвҳои нафаскашӣ.

Таҷрибаҳо ва корҳои ҳисоббарорӣ дар кафедраи химияи фарматсевтӣ ва захршиносии факултети фарматсевтӣ (рақами давлатии № 0103 ТД 006), фтизопульмонология, Озмоишгоҳи марказии илми тадқиқоти Муассисаи давлатии таълимии «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино», Институти тадқиқоти илмии бехатарии биологии Академияи илмҳои кишоварзии Ҷумҳурии Тоҷикистон, Институти физикаю техники ба номи академик С. Умаров, Муассисаи давлатии «Маркази илмӣ-тадқиқоти фарматсевтии ВТ ва ҶИАҶТ», гузаронида шудаанд.

Саҳми шахсии доктараб. Муаллифи кори диссертатсионӣ мақсад ва вазифаҳои тадқиқотро муайян кардааст. Тамоми маълумоти таҷрибавӣ аз ҷониби ӯ шахсан ё бо иштироки бевоситаи ӯ ба даст оварда шуда, натиҷаҳои бадастомада шарҳ дода шуда, хулосаҳо тартиб дода шудаанд, мақолаҳо омода ва нашр карда шудаанд.

Таъйиди диссертатсия. Натиҷаҳои кор дар конференсияҳои зерин муҳокима карда шуданд: Конференсияи 13-уми илмию амалии олимону донишҷӯёни ҷавони Муассисаи давлатии таълимии «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» бахшида ба «Соли рушди сайёҳӣ ва ҳунарҳои мардумӣ» (Душанбе, 2018); Конференсияи VI байналмиллалии «Проблемаҳои муосири физика», бахшида ба 110-солагии академики АИ Ҷумҳурии Тоҷикистон С.У. Умаров ва 90-солагии рузи таваллуди академики АФ РСС Тоҷикистон А. Адҳамов (Душанбе, 2018); 66-умин Конференсияи байналмиллалии илмию амалии Муассисаи давлатии таълимӣ «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» «Нақш ва ҷойгоҳи технологияҳои инноватсионӣ дар тибби муосир» (Душанбе, 2018), Конфронси IV байналмиллалии илмӣ «Масъалаҳои химияи физикӣ ва координатсионӣ», бахшида ба Анҷумани ихтироъкорони Ҷумҳурии Тоҷикистон ва хотираи докторони илмҳои кимиё, профессорҳо Ёкубов Ҳамид Муҳсинович ва Юсуфов Зухуриддин Нуриддинович, (Душанбе, 2019); 5-умин Конфронси илмию амалии умумиукраинӣ (Харков, 2019); Конференсияи 14-уми байналмиллалии илмӣ-амалии олимону донишҷӯёни ҷавони Муассисаи давлатии таълимии «ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино» бахшида ба «Солҳои рушди деҳот, сайёҳӣ ва ҳунарҳои мардумӣ (2019-2021)»; Дар китоб: Баҳси илмӣ: «Масъалаҳои актуалӣ, дастовардҳо ва навоариҳо дар тиб» - (Душанбе, 2019).

Интишорот аз рӯи мавзӯи диссертатсия. Оид ба мавзӯи рисолаи диссертатсионӣ 22 маводи илмӣ нашр гардидааст, аз ҷумла 9 мақола дар маҷаллаҳои тавсия намудаи КОА-и назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон

ва тезисҳои маърузаҳо дар маводи конференсияҳои байналмиллалӣ, ҷумҳуриявӣ, 2 нахустпатенти Тоҷикистон, 1 патенти авруосиёӣ, 2 лоиҳаи мақолаи фармакопей моддаҳои диатсетилсистеинати руҳ ва диатсетилсистеинати оҳан (маълумотнома пешниҳод карда мешавад).

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия. Матни кори диссертатсионӣ дар ҳаҷми 146 саҳифаи чопи компютерӣ пешниҳод шудааст. Диссертатсия аз муқаддима, чор боб, хулоса ва замима иборат буда, дорои 30 ҷадвал, 22 расм ва 143 сарчашма (аз он 95-тоаш ватанӣ ва 48 адад хориҷӣ мебошанд).

Муқаддима

Пеш аз таҷриба тадбирҳои тайёрии зерин амалӣ карда шуданд: назорати ҳолати кории электродҳои хлору нукрагӣ, руҳ ва оҳан; тайёр кардани электроди шишагӣ бо мақсади истифодаи минбаъдаи он барои муайян кардани рН-и маҳлул, амалгамасозии электродҳои руҳ ва оҳан аз руи қиматҳои потенциали оксидшавӣ аз консентратсияи руҳ ва оҳани дувалента.

Консентратсияи руҳ (II) бо усули комплексометрӣ муайян карда шуд. Барои ин 0,5 г намаки сулфати руҳ (II) бо 50 мл об омехта карда мешавад. Омехтаи натиҷавӣ бо 10 мл маҳлули буферии аммиак илова карда шуд. Титронӣ бо маҳлули 0,1 мол/л этилдендиамин бо иловаи эриохром индикатори сиёҳ ба кабуд гузаронида шуд. Консентратсияи оҳан (II) бо роҳи бихроматометрия, бо иловаи индикатори дифениламин ва титрант 0,1 мол/л бихромати калий муайян карда шуд. Вобаста ба потенциали оксидшавӣ ва фаъолияти ионҳои гидроген, консентратсияи лиганд ва консентратсияи метали комплексҳосилкунанда (рН, pC_L , $pC_{Zn(II)}$) қувваи электроҳаракаткунандаи элементи галваникии химиявӣ бо интиқоли заряд бо усули оксидиметрия: потенциали оксидшавии руҳ ва электроди муқоисавии хлору нукрагӣ чен карда шуд, барои чен кардани қувваи электроҳаракаткунандаи маҳлули корӣ - электроди индикатории шишагӣ ва электроди муқоисавии хлору нукрагӣ (барои муайян кардани фаъолияти ионҳои гидроген - рН маҳлул) истифода шуд.

Пешакӣ аз руи натиҷаҳои ченкунии оксидометрӣ аз вобастагии φ ба рН функсияи таҷрибавии оксидшавӣ ҳисоб карда мешавад.

$$f_3^0 = C_r / C_o \exp(\varphi - \varphi_0) n / \nu \quad (1)$$

ки: f_3^0 - функсияи таҷрибавии оксидшавӣ

C_r / C_o - шакли оксидшуда ва камшуда

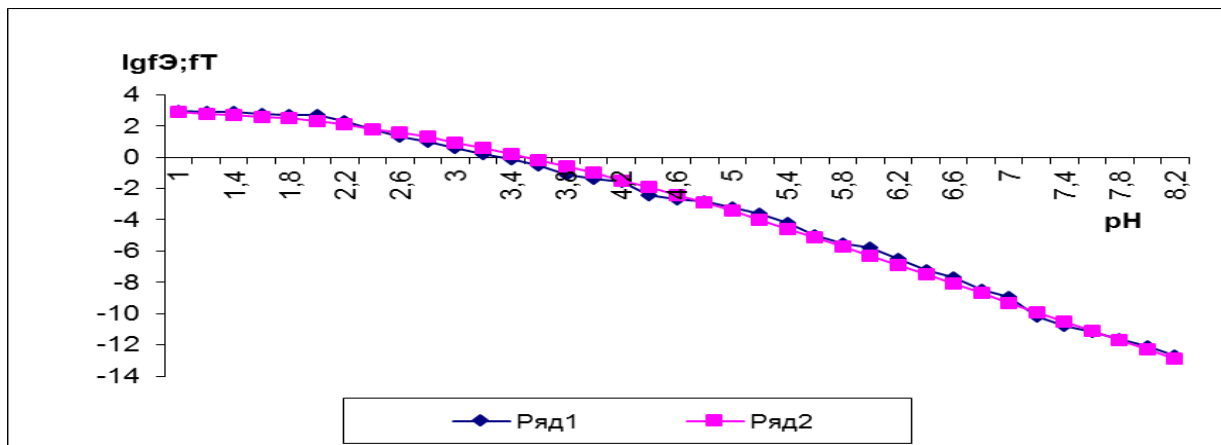
φ - потенциали оксидшавӣ

φ_0 - потенциали оксидшавии стандартӣ

n - адади мол

ν - коэффисиенти кунҷӣ

Бо истифода аз муодилаи (1) қиммати функсияи оксидшавии таҷрибавӣ ҳисоб карда шуд ва графיקи вобастагии функсияҳои таҷрибавӣ (Igf_3^0), назариявӣ (Igf_r^0) ва оксидшавӣ аз рН (расми 1) тасвир карда шуд.



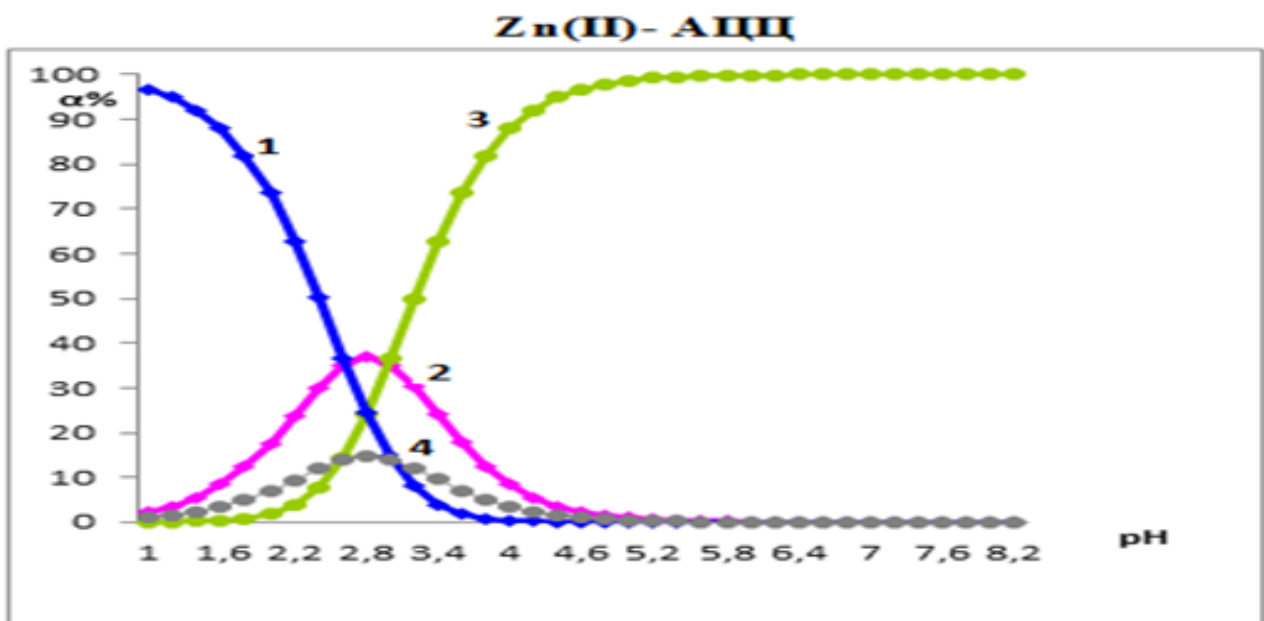
Расми 1 - Вобастагии функсияҳои оксидшавии тачрибавӣ (Igf_{Σ}^0) ва назариявӣ (Igf_T^0) аз рН дар система: $Zn(II)-Zn(0)-ACC-H_2O$, 308 К, $J=0,1$ мол/л, $C_{Zn(II)}=1 \cdot 10^{-3}$ мол/л, $C_{ACC}=1 \cdot 10^{-2}$ мол/л.

Дар асоси ин барои константаи устувории ҳисобшуда ҳангоми муайян кардани таркиби комплексҳо муодилаи умумии функсияи назариявии оксидшавӣ истифода мешавад, ки дар асоси (ҷадвали 1) тартиб дода шудааст.

Ҷадвали 1 - Матритсаи стехиометрӣ барои системаи $Zn(II)-Zn(0)-ACC-H_2O$

№	Zn(II)	Zn(0)	H	L	OH	таркиб	$lg\beta_{q,p,s,l,k}$
	Q	P	S	L	k		
1	1	0	0	0	0	$Zn(H_2O)_6^{3+}$	$lg\beta_{10000}$
2	1	0	0	0	1	$ZnOH^{2+}$	$lg\beta_{10001}$
3	1	0	0	1	0	$ZnACC^+$	$lg\beta_{10010}$
4	1	0	0	2	0	$Zn(ACC)_2$	$lg\beta_{10020}$

Дар асоси амалҳои пешбинишуда шумораи зарраҳои ҷамъшуда муайян карда мешавад, ки соҳаҳои бартариро нишон медиҳанд ва концентратсияи мувозинати ҳама зарраҳоро дар маҳлулҳо муайян мекунад. (Расми 2).



Расми 2 - Мазмуни ионҳои $Zn(II)$ ва шаклҳои мураккаби он дар система: $Zn(II)-Zn(0)-ACC-H_2O$; 308 К; $J = 0,1$ мол/л.

Ба қадҳатаҳо дохил мешаванд: 1 - Zn^{2+} ; 2 - $ZnACC^+$; 3 - $Zn(ACC)_2$; 4 - $ZnOH^+$

Усули итератсия пас аз 6-8 ҳисоб қиматҳои ҳақиқии константаҳои устувори пайвастиҳои координатсиониро муайян мекунад (ҷадвали 2).

Ҷадвали 2 - Қиматҳои логарифми константаҳои устуворӣ дар системаи Zn (0) - Zn (II) - АСС-Н₂O дар 308 К; J = 0,1 мол/л

№	Таркиб	Константаи устуворӣ	Ҳосилкунии максимали дар рН	Ҷоизи ҳосилшавӣ
1	Zn АЦЦ ⁺	2,61	2,8	40%
2	Zn АЦЦ ₂	4,87	5,0-8,0	100%
3	ZnОН ⁺	-3,02	2,8	18%

Дар синтези пайвастиҳои мураккаби руҳ(II) бо асетилсистеин константаҳои додшуда ва таркиби шаклҳои омехта истифода шудаанд.

Пайвастиҳои мураккаби оҳан бо асетилсистеин намуди кристаллӣ, ранги сафед ва бӯй надоранд. Пайвастиҳои мураккаби руҳ бо асетилсистеин намуди кристаллӣ, ранги сафед дорад ва бе бӯй мебошад. Ҳарорати гудозиши пайвастиҳои мураккаб бо усули озмоишӣ муайян карда шуд. Ҳарорати ибтидоӣ дар ҳудуди 30°C муқаррар карда шуд, афзоиши он тадричан, дар ҳар дақиқа 2°C сурат гирифт. Дар раванди гудохтан таносуби ин моддаҳо ҳангоми гармкунии мушоҳида карда мешавад. Дар соҳаҳои 4000-400 см⁻¹ рахҳои фурӯбарии миёна дар спектри ИС-и асетилсистеин дар соҳаи 1550 см⁻¹ пайдо шуд. Мувофиқи сарчашмаҳои илмӣ, молекулаи асетилсистеин, ки дар он молекула об мавҷуд нест, қобилияти фурӯбарии онро дорад. Баъзе тадқиқотҳо усулҳои ҳисоб кардани басомади лапиши муқаррарии асетилсистеинро таҳия кардаанд. Барномаи таҳияшуда барои ҳисоб кардани спектри лапишҳо, муайян кардани квант ва истифодаи сарчашмаҳои фрагментҳои молекулярӣ пешбинӣ шудааст. Банд дар ҳудуди 1593 см⁻¹ аз ҷиҳати назариявӣ ҳисоб карда шуда, ба лапиши деформатсионии гурҳи δ(COO) гузаронида шуд. Муайян карда шудааст, ки банди 1764 см⁻¹ молекулаи асетилсистеин ба δ(COO) дахл дорад. Тағйир додани мавқеи ин банд ҳангоми координатсияи асетилсистеин бо руҳ (II) ва оҳан (II) муҳим аст. Арзёбии натиҷаҳои маълумоти таҷрибавӣ, таҳлили муқоисавии нишондиҳандаҳои назариявӣ барои ба даст овардани хусусияти рақамии моддаи таҳқиқшаванда мусоидат намуд. Миқдори молярии пайвастиҳо, ки бо оҳан ва асетилсистеин омода шудааст, бо усули маъмули криоскопия муайян карда шуд. Дар ин ҳолат ҳалкунанда об аст. Таҳлили элементии Синкас ва Ферас тавассути тариқаҳо ва аппаратҳои тадқиқотӣ, намунаҳо ба лентай карбон дутарафа васл карда шуда, бо роҳи бухоркунии термикӣ дар вакуум бо карбон муайян карда шуданд. Сохтор бо истифода аз микроскопи электронии JSM-35 CFJEOL бо спектрометрияи энергетикӣ дисперсионии Si(Li) ва анализатори ISIS Link Oxford, шиддати суръатбахшии 20 кВ ва ҷараёни 1 нА омӯхта шуд. (ҷадвали 3). Натиҷаҳои оид ба миқдори маълумот оид ба баҳодиҳии элементҳои ба сохтори пайвастиҳои координатсионӣ дохилшуда оварда шудаанд.

Ҷадвали 3-Натиҷаи таҳлили элементии Синкас ва Ферас

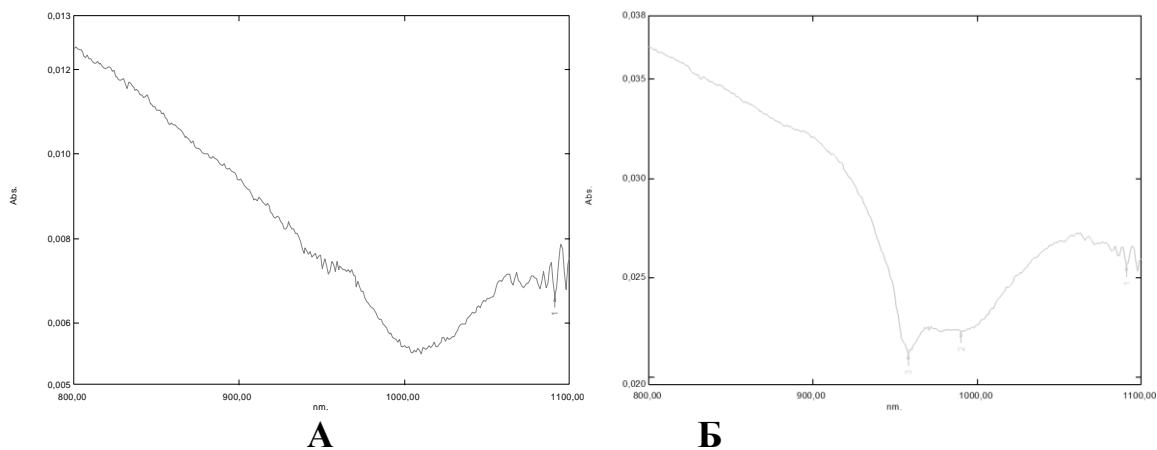
№ п/п			Синкас		Ферас	
			Назариявӣ	амалӣ	назариявӣ	амалӣ
1.	N	фоида				
		%	6,59	6,63	6,73	6,28
2.	H	м-қ				
		%	4,70	4,43	4,71	4,60
3.	C	м-қ				
		%	27,23	27,80	27,85	27,49
4.	O	м-қ				
		%	33,12	38,35	38,77	38,42
5.	Zn	м-қ			—	—
		%	14,29	15,04	—	—
6.	Fe	м-қ	—	—		
		%	—	—	13,46	13,70
7.	S	м-қ				
		%	15,06	14,90	15,38	15,17
8.			100%	99,04%	100%	98,81%

Бо ёрии усули кондуктометрӣ интиқоли барқии пайвастагии комплекси ба даст овардашуда омехта шуд. Бо роҳи чен кардани қимати молярии электргузаронии маҳлулҳои обии Синкас ва Ферас аз консентрасия ва ҳарорат ҷадвал ва графики тағироти ин параметрҳо тартиб дода шуданд. Бо усулҳои кор карда баромадашуда гузариши электрикии пайвастагиҳои координатсионӣ дар маҳлулҳои обӣ муқаррар карда шуд. Муқаррар карда шуд, ки пайвастагиҳои координатсионӣ қисман диссоциатсия мешаванд ва ионҳои сфераи дарунӣ бо молекулаҳои об иваз мешаванд. Дар динамика қимати гузаронии молярии электрӣ (μ) бо мурури замон дар пайвастагиҳои координатории омӯхташуда $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ ва $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ меафзояд (Ҷадвали 4).

Ҷадвали 4 - Вобастагии консентратсияи молярии гузарониши электрикии комплексҳои рух (II) ва оҳан (II) бо асетилсистеин дар об дар 308К

Пайвастаги	Консентратсияи комплексҳо мол/л				
	$1 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$2,5 \cdot 10^{-4}$	$1,25 \cdot 10^{-4}$	$6,25 \cdot 10^{-5}$
$\mu, \text{Ом}^{-1} \text{см}^2 \text{мол}^{-1}$ $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	93	103	109	125	151
$\mu, \text{Ом}^{-1} \text{см}^2 \text{мол}^{-1}$ $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	82	91	101	120	148

Бо ёрии спектри ултрабунафш спектри азхудкунии рух (II) ва оҳан (II) бо АСС ошкор карда шуд. Дар расми 4.1. спектри УБ -координатсияи пайвастагиҳои комплексҳои рух (II) ва оҳан (II) бо асетилсистеин дода шудааст.



Расми 3 - Спектрҳои УВ -абсорбсионӣ; А - руҳ бо атсетилсистеин Синкас; В - оҳан бо атсетилсистеин Ферас

Дар дарозии мавҷҳои аминокислотаҳо, ки иштибоҳ 1-2 нм мебошанд, нуктаҳои аъзамии фурӯбарӣ мушоҳида шуданд. Вобастагии гармии хоси ҷаббид ба аминокислотаҳо нисбат ба ҳамон нишондиҳанда дар таркиби комплексҳо зиёдтар аст.

Тавсиф. Дар шакли хока, ранги сафед ва бӯи махсус.

Ҳалшавандагӣ. Пайвастагии нав дар об ҳал мешавад, дар хлорметил ва 96% спирт ҳал намешавад.

Аслият. Спектри ИС. Спектри намунаи стандартии Синкас ва Ферас бояд ба раҳҳои соҳаи аз 4000 то 400 cm^{-1} мувофиқат кунад.

Ранги маҳлул. Шаффофияти маҳлул, бояд бе ранг бошад.

Таълили микдорӣ. 0,14 г намунаи моддаро баркашида, дар 50 мл об гудохта, ба 10 мл маҳлули 7,3%-и кислотаи хлориди омехта ҷамроҳ карда, омехта мекунад. Минбаъд маҳлулро дар ваннаи об хунук карда, ба он 10 мл маҳлули йодиди калийи 16,6% илова карда, бо истифода аз маҳлули йод 0,05 М титр мекунад. Пас, 1 мл маҳлули 0,05 М йод ба 15,52 мг $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2 (\text{H}_2\text{O})_2]$, $[\text{Zn}(\text{C}_5\text{H}_8\text{NO}_3\text{S})_2 (\text{H}_2\text{O})_2]$ рост меояд. Нишон дода шудааст, ки пайвастагии комплекси Синкасро дар ҳарорати 35°C барои 2 сол нигоҳ доштан мумкин аст. Параметрҳо дар фосилаҳои муайян - тавсиф (мазза, бӯй), шаффофият, ранг, барои таркиби олуҷаҳои гуногун, комплексҳо, мавҷудияти пирогенӣ, захрнокӣ омӯхта шуданд. Дар асоси ин мавод Синкас бемазза, бебӯй, ранга, рН (5,5-6,5), соф, дорои ҳадди ақали ифлосӣ ва комплексҳои гуногун (0,095-0,14 мг/мл), апиригенӣ, захрнок нест. Мувофиқи «Дастурҳои методи муайян кардани хосиятҳои захрнокӣ дору» безарар будани ин модда ошкор карда шуд. Тартиби гузарондани таҷриба чунин буд: 0,5 мл ин маҳлул ҳиссаи массаи он 1% ба ҳисоби 0,029 г ба ҳар кг вазни бадан бо об, дар давоми ҳафт рӯз ба каламушҳо 2 бор дар як рӯз дода мешавад. Вазни бадани каламушҳо аз 180 то 200 грамм буд. Ба харгушҳои вазнашон 2,45—2,75 кг, 12 мл маҳлул дар як рӯз ду маротиба дода мешавад. Мушоҳидаи ҳайвонот дар давоми 14 рӯз нишон дод, ки Синкас моддаи захролуд нест. Сабаби осеби ҷигар шаклҳои зиёди нозологии токсикӣ беморӣҳо мебошанд, ки вақтҳои охир ба қайд гирифта шудаанд. Ҷигар як пайванди асосӣ мебошад, ки дар он равандҳои табдили моддаҳои барои ҳаёт зарурӣ, иштирок дар ҳама намудҳои мубодилаи моддаҳо - сафедаҳо, липидҳо ва карбогидратҳо

мебошанд. 30 сар калламушҳои наринаи сафедпуш, ки синну солашон якхела ва вазни 150—200 грамм буд, истифода бурда шуд. Тачрибаҳо оид ба омехтани кобилияти функционалии чигар дар хайвонот гузаронда шуданд. Барои ин, маҳсулоти зерин истифода шуданд (равғани зағир, сиёҳ ва чормағз ва Карсил). Ҳайвоноти санҷишӣ ба чор гурӯҳ тақсим карда шуданд.

Ҷадвали 5 - Нишондодҳои ферментҳои чигар, сафеда, албумин ва билирубин дар таркиби хуни мушҳои сафед бо гепатити токсикӣ CCl_4 (бо нигоҳдории терапевтии 6 то 8 аз ҳар намунаи моддаи Ферас ва Синкас

Нишондодҳо	Груҳи ҳайвонҳо				Миқдори лозима
	Карсил	Идоракунии аз таъсири токсикӣ CCl_4	Ферас	Синкас	
АлАТ, е/л	$32,3 \pm 0,03$ 100%	$55,4 \pm 0,05$ +71,5%	$36,5 \pm 0,01^*$ -16,0%	$41,2 \pm 0,01^*$ -12,9%	Мардҳо – до 34 Ед/л; Занҳо – до 45 Ед/л.
АсАТ, е/л	$29,5 \pm 0,04$ 100%	$51,4 \pm 0,02$ +74,2%	$33,32 \pm 0,05^*$ -17,7%	$35,24 \pm 0,01^*$ -25,6%	Мардҳо – до 31 Ед/л; Занҳо – до 37 Ед/л.
Билирубин ҳамаги мкмол/л	$16,2 \pm 0,02$ 100%	$25,4 \pm 0,01$ +56,7%	$14,47 \pm 0,10^*$ -1,8%	$15,30 \pm 0,02^{**}$ -4,3%	3,4 - 17,1 мкмоль/л.
Сафеда, г/л	$64,70 \pm 0,62$ 100%	$55,4 \pm 0,01$ -14,37%	$64,38 \pm 1,27^*$ +16,0%	$63,92 \pm 0,70^*$ +15,3%	66-83 г/л.
Албумин г/л	$32,4 \pm 0,03$ 100%	$25,2 \pm 0,03$ -22,2%	$29,2 \pm 0,02$ +15,8%	$28,3 \pm 0,03$ +12,3	35-52 г/л

Бо мақсади таҳияи моддаҳои нави антиоксидантӣ, хосиятҳои физикӣ-химиявӣ моддаҳои пайвастагӣҳои координатсионӣ синтезшудаи руҳ (II) ва оҳан (II) бо АСС бо усули тамғаи спина омӯхта шуданд. Вақте, ки этанол бо мавҷудияти радикали нитроксил ба таркиби мураккаби сульфати руҳ (II) ва сульфати оҳан (II) бо асетилсистеин илова карда мешавад, бо иштироки радикали нитроксил устувории химиявӣ порчаи нитроксил комилан барқарор мешавад. Омӯзиши сохтори руҳ ва оҳан бо АСС бо усули спинӣ имкон дод, ки таносуби консентратсияи пайвастагӣҳои координатсионӣ ба даст овардашуда муқаррар карда шавад. Муайян карда шуд, ки дар ҳарорати муайян бо коҳиши консентратсияи комплекс дар спектрҳои РЭП раванди сустшавӣ ва тангшавӣ мушоҳида мешавад, яъне коҳиши параметрҳои спектрии ΔN_o (Ҷадвали 6)

Ҷадвали 6 - Параметрҳои спектри РЭП-и спина намунаҳои нишони сульфати рух (II) асетилсистеин Синкас дар концентратсияи гуногун

Номгузори комплекс Zn+ACC+HP+конц.	Параметрҳои спектриалӣ								
	J ₊₁ , мм	J ₋₁ , мм	J ₀ /J ₁	J ₀ , мм	J ₀ /J ₊₁	ΔH ₊ Гс	ΔH ₋₁ , Гс	ΔH ₀ Гс	τ,сек
Радикали нитроксилӣ	185	113	1,5	175	0,9	0,7	0,8	0,8	0,1·10 ⁻⁸
ACC+HP+0,1М/л	109	52	1,9	99	0,9	8,4	10,8	8,4	0,86·10 ⁻⁹
ACC+HP+0,01 М/л	105	53	1,8	96	0,9	8,4	12,0	8,4	0,79·10 ⁻⁹
ACC+HP+0,001 М/л	77	40	1,8	73	0,9	7,2	8,4	9,6	0,93·10 ⁻⁹
Zn+ACC+HP+0,1 М/л	119	59	1,7	105	0,8	7,2	12,0	9,6	0,88·10 ⁻⁹
Zn+ACC+HP+0,01 М/л	112	53	1,9	101	0,9	7,2	9,6	7,2	0,74·10 ⁻⁹
Zn+ACC+HP+0,001М/л	90	43	1,9	83	0,9	7,2	9,6	6,0	0,63·10 ⁻⁹
Zn+HP+0,1 М/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zn+HP+0,01 М/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zn+HP+0,001 М/л	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Ҳамин тавр, таҳлили маълумотҳои таҷрибавӣ нишон медиҳад, ки дар ҳарорати хона тағйир ёфтани параметрҳои спектри РЭП ва ҳаракати гардиши тамғаҳои спина ба концентратсияи объектҳои тадқиқшаванда вобаста аст. Ҳамин тариқ, коҳиши концентратсияи пайвастагӣ бо нобудшавии сигнал, афзоиши хосиятҳои антиоксиданти модда ҳамроҳ мешавад. Муайян карда шудааст, ки илова кардани маҳлули этанол ба омезиши сульфати рух ва сульфати оҳан ба камшавии модда мусоидат мекунад ва ба устувории химиявии порчаи нитроксӣ таъсир мерасонад ва ин боиси афзоиши хосиятҳои антиоксидантии онҳо мегардад.

Барои табобати бемориҳои узвҳои нафас дар беморони шаклҳои гуногуни нозологӣ мо моддаҳоро дар асоси Синкас ва Ферас 1% таҳия кардем (Патенти ҚТ № ТҚ.913, аз 07.09.2018; Патенти ҚТ № 975, аз 02.09.2018) /15/2019) Барои иҷрои вазифаҳои гузашташуда ба балғами бемороне, ки як рӯз пеш дар як қатор пробиркаҳо гирифта шуда буданд, ба аэрозоли Синкас ва Ферас 1% дучор мешавад. Вобаста ба шакли ошкор шудани беморӣ беморон ба гурӯҳҳо тақсим карда шуданд. Тадқиқот оид ба хусусиятҳои моддаҳо, омилҳо ва меъёри таъсир гузаронида шуд, ки бо концентратсияи Синкас ва Ферас 1% дар ҳаво ва шумораи сеансҳо дар як муддат, ки дар давоми ҳар як сессия доимӣ нигоҳ дошта мешавад, муайян карда мешавад. Дар амалияи табобат этиологияи сироятӣ сабаби маъмули нафастангии бронхиалӣ мебошад. Ҳамин тавр, дар бронхитҳои музмин астматикӣ ва бронхитҳои музмин, моддаи Синкас ва Ферас таъин карда мешаванд, вақте ки арзиши индекси ХУМ1 аз 60% қобилияти ҳаётии шушҳо

камтар аст. Ин амалиётҳо дар моделҳо, яъне дар пробиркаҳо бо балғами беморон, ки ба онҳо Синкас ва Ферас 1% таъсир мерасонанд, гузаронида шуданд. Шароити гузаронидани тадқиқот дар шакли экс - vivo (vitro) усули бинӣ бо истифода аз дастгоҳи небулайзер буд.

Хулоса

Натиҷаҳои илмӣ рисола

1. Равандҳои комплексҳосилшавии руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин омукта шуд, дар асоси функсияи оксидонии Юсуфов таркиб, константаҳои устуворӣ ва дараҷаи ҳосилшавии заррачаҳои комплексӣ ҳисоб карда шуда синтези мақсадноки Синкас ва Ферас ба роҳ монда шуд [1-М, 4-М, 8-М, 9-М, 10-М, 11-М, 12-М, 15-М, 17-М].

2. Таркиби пайвастагиҳои координатсионии синтезшудаи руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин тавассути тариқаҳои таҳлили элементӣ, спектроскопияи инфрасурх, криоскопия, интиқоли барқи молярӣ, таҳлили рентенофазавай муайян карда шуд [2-М, 5-М, 7-М, 8-М, 18-М].

3. Заҳрнокӣ (шадид, музмин ва эмбриотоксикӣ), ҳосиятҳои аллергенӣ, патоморфологӣ, эҳсосотии Синкас ва Ферас омукта шуда, таҳлили биохимиявии онҳо амалӣ карда шуд. Маълум шуд, ки пайвастаҳои синтезшуда камзаҳр буда, ҳосияти аллергенӣ, эҳсосотӣ ва таъсири эмбриотоксӣ и гепатотоксӣ надоранд [1-М, 6-М, 8-М, 9-М].

4. Бори аввал тавассути тариқаҳои ташҳиси интегралӣ ба таври амалӣ омузиши ҳосияти дифоии чигар ва таъсири гипополидемии пайвасти комплекси руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин дар марҳилаи то дармонгоҳӣ дар муқоиса бо модели шадиди заҳрноккунандаи чигар CCl_4 амалӣ карда шуд [1-М, 3-М, 5-М, 11-М, 16-М, 17-М].

5. Тавассути тариқаи тамғаи спинӣ дар асбоби РЭП вобастагии концентратсионии комплексҳои Синкас ва Ферас бо радикали нитроксилӣ таҳқиқ карда шуд. Ҳангоми гузаронидани таҳқиқот бо комплексҳои Синкас ва Ферас радикали нитроксилӣ комилан барқарор мешавад, ки ин аз ҳосияти баланди антиоксидантии комплексҳои Синкас ва Ферас гувоҳӣ медиҳад [1-М, 3-М, 16-М].

6. Бо мақсади муолиҷаи бемориҳои диққи нафас (бронхоэктаз, пневмония, бронхопневмония, поликистози шуш, илтиҳоби шуш, трахеит, ларинготрахеит, сили шуш ва дигарҳо) моддаҳои балғамрон, маҳлулҳои диатсетилсистеинати руҳ (II) -1% (Синкас) ва диатсетилсистеинати оҳан(II) -1% (Ферас) коркард шуд [1-М, 2-М, 13-М].

Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳо

1. Натиҷаҳои ба дастамада омузиши равандҳои комплексҳосилшавии руҳ (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин барои пешгуии реаксияҳои

комплексҳосилшави дар иштироки биометаллҳо ва лигандҳои доруи имконият медиҳад.

2. Константаи устувории пайвастаҳои комплекси рух (II) ва оҳан (II) бо АСС ҳисоб карда шуда ҳамчун маводи маълумоти истифода мешавад.

3. Таҳияи методҳои нави синтез ва давом додани синези пайвастаҳои координатсионии рух (II) ва оҳан (II) бо атсетилсистеин пешниҳод мегардад.

4. Натиҷаҳои ба дастомадаро донишҷуёни кафедраи химияи фарматсевти ва захршиносӣ, фтизопулманология, ОМИТ МДТ “Донишгоҳи давлатии тибби ба номи Абуалӣ ибни Сино “Муассисаи давлатии «Маркази илмӣ-тадқиқотии фарматсевтии ВТ ва ҲИА ҚТ» метавонанд дар қорҳои илми, таҳқиқотҳои қории аспирантон ва унвонҷуён, донишҷуёни соҳаи химия ва тиб истифода намоянд.

5. Пайвастагии комплекси синтезшудаи оҳан (II) бо атсетилсистеин, ки Ферас номгузори шудааст, метавонад ҳамчун маводи антиоксиданти (Патент РТ №Т.975. 15.02.2019 с, Ариза №1801251; Патенти Авруосиёги № 037981, 18.06.2021 с. Ариза №201900132) истифода шавад.

6. Пайвастагии комплекси синтезшудаи рух (II) бо атсетилсистеин, ки Синкас номгузори шудааст, метавонад ҳамчун маводи балғамрон барои муолиҷаи бемориҳои роҳи нафас бронхоэктазия, пневмония, бронхопневмония, сили шуш, поликистози шуш, абсесси шуш (Патент ҚТ №Т.91309.07.2018 с Ариза №1801199) дар оянда истифода шавад.

Феҳристи интишороти докталаби дарёфтӣ дарачаи илмӣ

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда

[1–М] Султонов Р.А. Синтез и биологические свойства цинкаса и его исследование методом спиновых меток / У.Р.Раджабов Р.А.Султонов, И.Х.Юсупов, К.Х.Хайдаров // Изв АН РТ 2017 №4, С.97- 106

[2–М] Султонов Р.А.Физико химические основы изучения координационных соединений / У.Р.Раджабов, Р.А.Султонов, С.Г.Ёрмамадова, Дж.Р.Рузиев // Вест ТНУ серии естественных наук.-2018.-№3.- С.185-189

[3–М]Султонов Р.А. Антиоксидантное действие железа (II) с ацетилцистеином и его исследование методом спиновых меток / У.Р.Раджабов, Р.А.Султонов, С.Дж. Юсуфи, И.Х.Юсупов, К.Х.Хайдаров // Докл АН РТ, 2018.- Т.61, №9-10. – Стр 788 – 793

[4–М] Султонов Р.А. Синтез и биологические свойства координационных соединений цинк и железа с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Раджабов У.Р., Рузиев Дж.Р., Ёрмамадова С.Г // Наука и инновация.ТНУ -2018. №2. . - С.222-225

[5–М]SultonovR.A. Ficiency meanstinkasandferassubacutetoxic (CCL₄) hepatitis.Эффективность средства цинкас и ферас при подостром токсическом (CCL₄) гепатите / SultonovR.A., RajabovU.R., Yusufi. S. J., Samandarov N.Y. //Colloquium-journal №9 (33).- 2019.-p 76-79 Cześć 3, (Warszawa, Polsk), ISSN 2520 -6990

[6–М] Султонов Р.А. Эмбриотоксическое действие Цинка и Фераса. // Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж., Султонов Р.А., Сангинов А.Б., Наврузова Г.Ф., Самандаров Н., Ганиев Х.А. / Наука и инновация. ТНУ -2020. №1. -С.56-61

[7–М] Султонов Р.А. Применение спектрофотометрического метода анализа в количественном определении Цинка и Фераса // Султонов Р.А., Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж. Наврузова Г.Ф. / Наука и инновация. ТНУ -2020. №2. -С.66-71

[8 – М] Sultonov R.A. Study of Physical and Chemical Properties of Zinc and Ferrous and Its Influence on the Processes of Rat's Fetus Development. // Umarali Rajabov, Raufjon Sultonov, Abdurasul Sanginov, Savribegim Yormamadova, Gandjina Navruzova. / International Journal of Pharmacy and Chemistry. Special Issue: Drug Research: Current Insights for Search, Development and Analysis. Vol. 6, No. 3, 2020, pp. 31-36

[9–М] Султонов Р.А. Таҳқиқи комплексҳои шавии Fe (II) бо ацетилцистеин / Султонов Р.А. // М. «АвҷиЗухал». – Душанбе. – 2022. - №1. – С. 161-164.

Мақола ва фишурдаҳои дар маҷмуаҳои конференсияҳо нашршуда

[10–М] Султонов Р.А. Патоморфологические исследования комплексов Zn (II) с ацетилцистеином / Раджабов У.Р., Султонов Р.А. // Материалы 13 научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел». В кн.: Медицина: Новые возможности.- Душанбе. - Т.2. - 2018. – С.48

[11–М] Султонов Р.А. Синтез, исследование и биологические свойства комплексов Zn(II) с ацетилцистеином / Раджабов У.Р., Султонов Р.А. // Материалы 13 научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремесел». В кн.: Медицина: Новые возможности.- Душанбе. - Т.2. - 2018. – С.49

[12–М] Султонов Р.А. Биологические свойства координационных соединений цинка и железа с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж. // Сборник научных статей 66 годичной международной научно-практической конференции ТГМУ им Абуали ибни Сино с международным участием «Роль и место инновационных технологий в современной медицине». Душанбе.-2018.- Т.2.- С.401-405

[13–М] Султонов Р.А. Синтез, исследование и биологические свойства комплексов и Fe (II) с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Наврузова Г.Ф., Азаматов А.К. // Материалы 14 международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им Абуали ибни Сино, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019 - 2021)». В кн.: Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине».- Душанбе. - 2019. – С.353-354

[14–М] Султонов Р.А. Исследование муколитических свойств комплексов Fe(II) с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Наврузова Г.Ф., Нурулхаков Н. // Материалы 14 международной научно-практической конференции молодых

учёных и студентов ТГМУ им Абуали ибни Сино, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019 - 2021)». В кн.: Научная дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине».- Душанбе. - 2019. – С.382

[15–М] Султонов Р.А. Патоморфологические исследования комплексов Zn (II) и Fe (II) с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Наврузова Г.Ф. // Материалы 5 международный Всеукраинской научно-практической конференции, Харьков.-2019.-С.328 – 329

[16–М] Султонов Р.А. Синтез исследование биологические свойства комплексов Zn (II) и Fe (II) с ацетилцистеином / Султонов Р.А., Наврузова Г.Ф., Азаматов А.К. // Материалы 5 международный Всеукраинской научно-практической конференции, Харьков.-2019.-С.330- 331

[17–М] Султонов Р.А. Исследование Цинкаса методом спиновых меток. / Раджабов У.Р. Султонов Р.А., Юсупов И.Х. // VI Международной конференции «Современные проблемы физики», посвященной 110-летию академика Академии наук Республики Таджикистан С.У. Умарова, и 90-летию академика Академии наук Республики Таджикистан А.А. Адхамова Душанбе. – 2019. – С. 134 -137

[18–М] Султонов Р.А. Синтез и биологические свойства Фераса / Султонов Р.А., Раджабов У.Р. // Материалы IV международной научной конференции: «Вопросы физической и координационной химий», посвященной форуму изобретателей Республики Таджикистан посвящённой памяти докторов химических наук, профессоров Якубова Хамида Мухсиновича и Юсуфова Зухуриддина Нуриддиновича, Душанбе.-2019.-С.96-100

[19–М] Султонов Р.А. Физико-химические и биологические свойства цинкаса и фераса. / Раджабов У.Р., Султонов Р.А., Азаматов А.К // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), «Медицинская наука XXI века – взгляд в будущее» посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». 2019, Т.3.-С.58-60

ПАТЕНТҲО

[20–М] Патент РТ №ТJ.913 Цинкас проявляющий муколитической активностью / Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж., Сангинов А.Б., Султонов Р.А., Юсупов И.Х., Нурулхаков Н.С. // В гос. реестре зарегистрирован 09.07.2018 г. Заявка №1801199.

[21–М] Патент РТ №ТJ.975. Ферас обладающие антиоксидантным действием / Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж., Сангинов А.Б., Султонов Р.А., Юсупов И. Х., Наврузова Г.Ф., Холова Ш. А., Джалилов Г. // В гос. реестре зарегистрирован 15.02.2019 г. Заявка №1801251.

[22–М] Евразийский Патент № 037981 Ферас обладающие антиоксидантным действием / Раджабов У.Р., Юсуфи С.Дж., Сангинов А.Б., Султонов Р.А., // В гос. реестре зарегистрирован 18.06.2021 г. Заявка №201900132.

ФЕҲРИСТИ ИХТИСОРАҲО

АЛАТ	аланинаминотрансфераза
АсАт	аспартатаминотрансфераза
АСС	атсетилсистеин
ХБМ	хроматографияи баландмоеъ
ФД	Фармакопеяи Давлатӣ
СИ	спектри инфрасурх
ҶТ	Ҷумҳурии Тоҷикистон
ҲГ	ҳарорати гудозиш
ХТ	хроматографияи тунукқабата
УБ	ултрабунавш
ФИ	фосфатазаи ишқорӣ

АННОТАЦИЯ

Султонов Рауфджон Азизкулович

Синтез, исследование и биологические свойства комплексов цинк (II) и железо (II) с ацетилцистеином

Ключевые слова: Zn (II), Fe(II), ацетилцистеином комплексообразование, ионная сила, комплексная частица, константа устойчивости, синтез, электролит, острые, хронические, эмбриотоксичность, гепатотоксичность, спиновой метки, антиоксидант.

Объект исследования: комплексообразование Zn (II) и Fe(II) с ацетилцистеином

Цель исследования: изучение комплексообразование Zn (II) и Fe(II) с ацетилцистеином, определении устойчивости физико химических характеристик комплексов, а также разработке оптимальных методик синтеза новых координационных соединений Zn (II) и Fe(II) с ацетилцистеином и поиск практических аспектов их применения.

Методы исследования: для установления состав и строения синтезированных комплексов Zn (II) и Fe(II) с ацетилцистеином использованы методы препаративной координационной химии, установит состав координационных соединений методом оксидиметрии, ИК и УФ - спектроскопия, криоскопия, кондуктометрия, рентгенофазовом анализ, острые, хронические и эмбриотоксичность, аллергенные, раздражающие патоморфологи, биохимический, антиоксидантные, муколитические свойства, и другие современные физико-химические, биологические, фармакологические методы.

Полученные результаты и их новизна: Методом оксидиметрии с применением окислительной функции изучены процессы комплексообразования железо (II) и цинк (II) с ацетилцистеином. Установлен состав, область существования и доминирования, а также максимальные выходы комплексов железо (II) и цинк (II) с ацетилцистеином. Методики синтеза и осуществлён целенаправленный синтез координационных соединений цинк (II) и железо (II) с ацетилцистеином (Цинкаса и Фераса) по данным полученным методом оксидиметрии. Состав и изучены структуру координационных соединений цинк (II) и железо (II) с ацетилцистеином с использованием методов элементного анализа, ИК-спектроскопии, молярной электрической проводимости, криоскопии, рентгенофазовом анализе и спиновых меток на приборе ЭПР. Выявлены механизмы образования, а также закономерности изменения устойчивости и физико-химических свойств координационных соединений цинк (II) и железо (II) с ацетилцистеином. Изучены токсические (острые, хронические и эмбриотоксичность), аллергенные, раздражающие и патоморфологические свойства цинк (II) и железо (II) с ацетилцистеином (Цинкаса и Фераса). Биохимический анализ и изучены антиоксидантные свойства Цинкаса и Фераса методом спиновых меток на приборе ЭПР. Изучены муколитические свойства Цинкаса и Фераса.

Степень использования: Полученные результаты по комплексообразованию Zn (II) и Fe(II) с ацетилцистеином будут использованы для объяснения и прогнозирования процессов комплексообразованию с участием Zn (II) и Fe(II).

Область применения: Фармацевтическая химия, фармакогнозия, пульмонология.

АННОТАТСИЯИ

Султонов Рауфҷон Азизкулович

Синтез, таҳқиқ ва хосияти биологии пайвастагиҳои комплексӣ синк(II)ва оҳан (II)бо ацетилсистеин

Вожаҳои калиди: Zn (II), Fe (II), ацетилсистеин, комплексҳосилкунӣ, қувваи ионӣ, заррачаи комплексӣ, собитаи устуворӣ, синтез, электродит, шадид, музмин, эмбриотоксикӣ, гепатотоксикӣ, нишонаи спинӣ, антиоксидант.

Объекти таҳқиқот: комплексҳосилкунӣ Zn (II) ва Fe (II) бо ацетилсистеин
Ҳадафи таҳқиқот: таҳқиқи омузиши комплексҳосилкунӣ Zn (II) ва Fe (II) бо ацетилсистеин, муайянамоӣ устувори характеристикаҳои физикӣ – химиявӣ комплексҳо, инчунин, коркарди усулҳои оптималии синтези пайвастагиҳои нави координатсионии Zn (II) ва Fe (II) бо ацетилсистеин ва ҷустуҷуи ҷабҳаҳои истифодабарии онҳо мебошад.

Усулҳои таҳқиқот: барои муйянкунии таркиб, сохт ва устувори пайвастагиҳои комплекси Zn (II) ва Fe (II) бо ацетилсистеин усулҳои препаративии химияи координатсионӣ, спектроскопияи инфрасурх ва ултрабунафш, криоскопия, кондуктометрия, анализи ренгенофазовӣ, шадид, музмин ва эмбриотоксикӣ, алергикӣ, барангезандагӣ патоморфологӣ, биохимиявӣ, антиоксидантӣ, хосияти мукалитикӣ, ва дигар усулҳои муосири физикавӣ- химиявӣ, биологӣ, фармакологӣ истифода шуданд.

Натиҷаи таҳқиқот ва навоғониҳо: Усули оксерметрия бо истифода аз функцияи оксидсозӣ протесси комплексҳосилкунӣ оҳан (II) ва руҳ (II) бо ацетилсистеин истифода шуд. Таркиб, минтақаи мавҷудият ва бартарият, инчунин комплексҳосилкуни маҷмӯи оҳан (II) ва руҳ (II) бо ацетилсистеин муқаррар карда шудаанд. Мувофиқи маълумоти ба даст овардашудаи оксерметрия усулҳои синтез ва синтези мақсадноки пайвастаҳои координатсионӣ руҳ (II) ва оҳан (II) бо ацетилсистеин (Синкас ва Ферас) гузаронида шудаанд. Таркиб ва сохтори пайвастаҳои координатсионӣ руҳ (II) ва оҳан (II) бо ацетилсистеин бо истифода аз усулҳои таҳлили элементӣ, спектроскопия, гузариши электрикии молярӣ, криоскопия, таҳлили рентгенӣ ва нишонаи спинӣ дар дастгоҳи РЭП омӯхта шуданд. Хусусиятҳои захролудӣ (шадид, музмин ва эмбриотоксикӣ), аллергия, хашмгинӣ ва патоморфологии руҳ (II) ва оҳан (II) бо ацетилсистеин (Синкас ва Ферас) омӯхта шуданд. Таҳлили биохимиявӣ ва хосиятҳои антиоксидантӣ Синкас ва Ферас бо усули нишонаи спинӣ дар дастгоҳи РЭП омӯхта шуданд. Хусусиятҳои муколитикии Синкас ва Ферас омӯхта шуданд.

Дарачаи истифода: Натиҷаи бадастовардашуда оиди комплексҳосилкунӣ Zn (II) ва Fe (II) бо ацетилсистеин барои фаҳмонидан ва пешгуиравандҳои комплексҳосилшавӣ бо иштироки Zn (II) ва Fe (II) истифода мешаванд.

Соҳаи истифодабарӣ: Химияи фарматсевти, фармакогнозия, пулманология.

ANNOTATION

Sultonov Raufjon Azizqulovich

Synthesis, research and biological properties of complexes zinc (II) and iron (II) with acetylcysteine

Keywords: Zn (II) , Fe II) ,acetylcysteine, complexation, ionic strength, complex particle, stability constant, synthesis, elektroyte, acute, chronic and embryotoxicity, hepotoxycity,spin labels, antioxidant.

The object of investigation: complexation of Zn (II) and Fe II) with acetylcysteine

The purpose of the study: to study the complexation of Zn (II) and Fe II) with acetylcysteine, to determine the stability of the physicochemical characteristics of the complexes, as well as to develop optimal methods for the synthesis of new coordination compounds Zn (II) and Fe II) with acetylcysteine and to search for practical aspects of their application.

Research methods: preparative coordination chemistry methods were used to establish the composition and structure of the synthesized Zn (II) and Fe II) complexes with acetylcysteine, establish the composition of coordination compounds by oxredmetry, IR and UV spectroscopy, cryoscopy, conductometry, X-ray phase analysis, acute, chronic and embryotoxicity, allergenic, irritating pathomorphologists, biochemical, antioxidant, mucolytic properties, and other modern physicochemical, biological, pharmacological methods.

The results obtained and their novelty: The complex formation of iron (II) and zinc (II) with acetylcysteine was studied by the method of oxredmetry using an oxidizing function. The composition, the region of existence and dominance, and also the maximum yields of the complexes of iron (II) and zinc (II) with acetylcysteine are established. Synthesis methods and purposeful synthesis of coordination compounds of zinc (II) and iron (II) with acetylcysteine (Zincas and Feras) was carried out according to the data obtained by oxredmetry. Composition and structure of coordination compounds of zinc (II) and iron (II) with acetylcysteine were studied using methods of elemental analysis, IR spectroscopy, molar electrical conductivity, cryoscopy, X-ray phase analysis, and spin labels on an EPR device. The mechanisms of formation, as well as the patterns of changes in the stability and physicochemical properties of the coordination compounds of zinc (II) and iron (II) with acetylcysteine, are revealed. The toxic (acute, chronic and embryotoxicity), allergenic, irritating and pathomorphological properties of zinc (II) and iron (II) with acetylcysteine (Zincas and Feras) were studied. Biochemical analysis and antioxidant properties of Zincas and Feras were studied by the spin label method on an EPR device. The mucolytic properties of Zincas and Feras are studied.

Degree of use: The results obtained on the complexation of Zn (II) and Fe II) with acetylcysteine will be used to explain and predict complexation processes involving Zn (II) and Fe (II).

Application area: Pharmaceutical chemistry, pharmacogonozy,pulmonology.