Лаборатория физико-химических методов исследований (ФХМИ)

Заведующий лабораторией
доктор химических наук
Ашуров Жамшит Менгорович

Контакты: тел.: +998 99 822 16 32

e-mail: samat_talipov@yahoo.com

С 1976 года руководителем Оптико-аналитической группы (в дальнейшем Лаборатории ФХМИ) в Отделе биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан (АН РУз) стал талантливый и молодой ученый Тахир Фатихович Арипов, в будущем академик АН РУз. Одним из основных объектов исследований того периода в Отделе биоорганической химии были белковые токсические компоненты ядов змей и членистоногих, обладающие нейротоксическими и цитотоксическими действиями. Широкий научный кругозор и глубокая научная интуиция, постоянное общение с видными учеными в области мембранологии на международных конференциях в области радиоспектроскопии и мембранологии, а также при личных встречах, позволили ему в короткий срок решить структурные задачи липид-белковых взаимодействий. В результате активной деятельности Тахир Фатиховича лаборатория была оснащена приборами дифференциальной сканирующей микрокалориметрии (ДСК), дифрактометром малоуглового рассеяния рентгеновских лучей (ДРАМ) и экспериментальной моделью спектрометра для измерения фосфоресценции в биологических системах. Был запущен ЯМР спектрометр на 200 мГц фирмы “Varian” (USA), налажены биохимические методы выделения и характеристики различных цитотоксических компонент яда кобры Naja naja oxiana, а именно цитотоксинов и фосфолипаз. За этот период Тахир Фатихович приложил огромное усилие на то, чтобы практически все сотрудники молодого коллектива лаборатории прошли научную стажировку в ведущих лабораториях в Институте кристаллографии и Институте химической физика АН СССР, ВКНЦ Минздрава СССР.

С течением времени, менялись приоритеты научных направлений, связанных с объективной реальностью происходящих событий в Республике. Необходимо было гибко изменить или предложить новые подходы к тем исследованиям, которые в наибольшей удовлетворяли бы современным требованиям жизни. К таким приоритетам относилась проблема создания новых лекарственных средств из местного сырья. Институт биоорганической химии АН РУз традиционно занималась созданием эффективных лекарственных препаратов против широкого класса заболеваний. К этому можно отнести различные противовирусные и антихламидийные препараты на основе госсипола и его производных, интерферон индуцирующие средства борьбы против внешних патогенов, различные гемостатические и антиоксидантные препараты и т.п.

Следующим направлением научных исследований сотрудников лаборатории является изучение транспорта ионов Ca^{2+} через плазматические мембраны, который представляет особый интерес в связи с чрезвычайным многообразием механизмов и путей влияния этого процесса на клеточные функции и метаболизм в целом.

На протяжении многих лет всесторонне изучаются уникальные свойства госсипола. На его основе получены многочисленные производные (мегосин и рометин и др.), обладающие низкой токсичностью и более эффективные по биологическому действию. Мы показали, что данные соединения дозозависимо увеличивают концентрацию цитозольного кальция, этот эффект достигается за счет активации входа из вне, опустошения внутриклеточных пулов, увеличения кальциевой проницаемости мембран, ингибирования кальмодулин зависимых процессов и влияния на метаболизм арахидоновой кислоты.

Одним из важных научных направлений исследований в лаборатории ФХМИ, изначально поддерживаемый Тахир Фатиховичем является рентгеноструктурный анализ низкомолекулярных биологически активных соединений. К моменту создания лаборатории ФХМИ несколько молодых сотрудников (будущий академик Б.Т.Ибрагимов, будущий заведующий лабораторией С.А.Талипов) уже прошли хорошую школу в Институте Кристаллографии АН СССР в лаборатории проф. Тищенко Г.Н. Главными объектами исследований того времени были алкалоиды, выделенные из различных эндемических растений Узбекистана и главным образом госсипол – уникальное полифенольное соединение, выделяемое из корней хлопчатника. Поскольку основным методом исследований строения кристаллических низкомолекулярных соединений в лаборатории ФХМИ был рентгеноструктурный анализ, то можно сказать, что с приобретением Институтом биоорганической химии в середине 70-годов четырехкружного автоматического дифрактометра SINTEX $P2_1$ вывело структурные исследования на новый уровень.
Многими исследователями на протяжении десятилетий отмечалось непостоянство некоторых физико-химических параметров (температура плавления, растворимость) госсипола. Однако природа данного явления долгое время не поддавалось объяснению. Сорок лет исследований, проводимых в лаборатории ФХМИ, показали, что причина непостоянства физико-химических параметров госсипола является его уникальная способность к клатратообразованию. Было установлено, что госсипол способен образовывать соединения включения практически со всеми опробованными низкомолекулярными соединениями (около 100).
На протяжении многих лет в лаборатории ФХМИ был накоплен огромный экспериментальный материал по изучению зависимости формирования полиморфных и клатратных структур от условий кристаллизации. Строение всех кристаллических модификаций клатратов, полученных при различных температурах (выше и ниже комнатной), были определены методом рентгеноструктурного анализа. Структуры модификаций были анализированы в зависимости от температур образования и обнаружено существование чёткой корреляции между строением и температурой кристаллизации. Эта зависимость была сформулирована в виде следующего закона.

В супрамолекулярной химии особое место занимают кристаллические соединения включения. В них молекулы одного вещества (гостя) занимают полости, образующиеся между относительно большими молекулами другого вещества (хозяина). Поэтому они также называются хозяин-гость комплексами или клатратами (сольватами), а клатратобразующее вещество – клатратогеном. Каждое третье органическое соединение является клатратогеном. Известно множество универсальных клатратогенов, образующие хозяин-гость комплексы со многими гостями, однако ещё не найден клатратоген, формирующий клатраты со всеми относительно небольшими веществами (абсолютный клатратоген).

Учёные Института биоорганической химии АН РУз во главе с профессором Б.Т.Ибрагимовым показали существование такого клатратогена на примере госсипола, биологически активного пигмента хлопчатника. Доказательство существования в случае универсальных клатратогенов различающихся по кристаллическому строению модификаций одного и того же клатрата (полиморфов) составляет суть второго открытия. Эти два открытия способствовали к открытию третьего – установлению нового закона природы, на основе которого определяется зависимость строения полиморфов опре-делённого клатрата от температуры их образования.

Открытия получили мировое признание. Все основополагающие статьи были написаны на английском языке и опубликованы за рубежом в престижных изданиях. По теме было опубликовано 102 работ, в том числе 2 книжные и 52 журнальные статьи. Результаты были доложены и обсуждены на 35 международных научных форумах, проведённых в 17 странах мира. Зарубежные учёные проверяли открытия в собственных исследованиях и подтвердили их правомерность. Они ссылаются на них и используют в своих изысканиях. По их предложению новый закон назван именем открывшего его узбекского учёного как «правило Ибрагимова».

Открытия наших учёных имеют важное научно-практическое значение для супрамолекулярной и физической химии, материаловедения и фармацевтики. «Правило Ибрагимова» уже позволило решить ряд актуальных и важных прикладных задач. Так, теперь исследователи могут легко контролировать строение клатратов для использования их в различных практических целях, получать лекарственные вещества, загрязнённые растворителем в их сольватах, в чистом виде путём простой перекристаллизации около температуры кипения растворителя. Впервые закон был опубликован в 1999 году в журнале “Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry”. Его основные положения были доложены на пленарных докладах, сделанных профессором Б.Т.Ибрагимовым на конференциях в Новосибирске, Нотр-Дам (США), Льеже (Бельгия) и Стамбуле и получило название «правило Ибрагимова». Модифицированный вариант закона был опубликован в 2007 году в журнале “Crystal Engineering Communications” в виде открывающей обзорной статьи.

Открытие закона стимулировало усиление в международном масштабе научных исследований, посвященных полиморфизму клатратов на основе универсальных клатратогенов. Интенсифицировались работы, проводимые в этой области в Австралии, ЮАР, Германии и США. Зарубежные учёные подтвердили правильность положений закона в своих исследованиях. В международном семинаре, проходившем в

2003 году в Новосибирске, впервые было предложено назвать правило именем её открывшего учёного, т.е. правилом Ибрагимова.
О признании закона на международном уровне также свидетельствуют отзывы зарубежных учёных на многочисленных международных конференциях и симпозиумах по соединениям включения.
В своих исследованиях лаборатория традиционно использует широкий комплекс физико-химических методов, таких как методы магнитной спектроскопии (ЯМР и ЭПР), методы оптической спектроскопии (ИК, УФ), флуоресцентную спектроскопию, рентгеноструктурный анализ, дифференциальную сканирующую калориметрию, технику измерения проводимости плоских бислойных липидных мембран (БЛМ) и другие биофизические методы. Основным научным направлением лаборатории является исследование физико-химическими методами строения биологически-активных соединений, органических комплексов, смешанно-лигандных металлокомплексов, а также взаимодействия физиологически активных соединений с компонентами клетки.
Новым направлением работы лаборатории является разработка технологии производства и исследование биологической активности биологически активных добавок на основе местного сырья.

Научные направления лаборатории:

1. Изучение строения методом рентгеноструктурного анализа (РСА) кристаллических соединений включения или хозяин-гость комплексов (клатратов). Объектами исследования являются клатраты госсипола и его производные, соединения включения физиологически активных соединений с нативными и модифицированными циклодекстринами, молекулярные и металлокомплексы на основе монозамещённых (нитро-, амино- и гидрокси) производных бензойной кислоты с этаноламинами.
2. Изучение условий формирования координационных соединений, в частности смешанно-лигандных биоактивных металлокомплексов, а также взаимосвязи между структурой и биологической активностью.
3. Изучение антирадикальной и антиоксидантной активности физиологически-активных соединений животного и растительного происхождения с целью обеспечения необходимых биофармацевтических требований при создании различных лекарственных препаратов и биологически активных добавок

Наиболее важные результаты:

- Осуществлен синтез металлокомплексов на основе низкомолекулярных гетероциклических карбоксилсодержащих биоактивных соединений (в качестве лигандов) с переходными металлами, а также их смешанные комплексы с ди- и триэтиламинами и этилендиамином. Установлено аддитивное свойство слагаемых супрамолекулярных комплексов, условия формирования, их стабильность,

особенности кристаллического строения, возможность образования полиморфных форм и термодинамическая устойчивость.

- Установлена ростстимулирующая, а также фунгицидная активности исходных соединений и их комплексов в условиях *in vitro*;
- Определено действие комплексов на активность фермента пероксидазы в антиоксидантной системе хлопчатника.
- На модели функциональных параметров митохондрий предложена антигипоксантная активность новых полифенольных соединений из семейства Euphorbia, доказанная доклиническими исследованиями на линии мышей в условиях in vivo.
- На базе нативных и модифицированых циклодекстринов достигнуто повышение растворимости и биодоступности флавона цинарозида. Методами ТГ-ДСК и порошковой дифрактометрии показали образование новых фаз при получении комплексов цинарозида с циклодекстринами методами соиспарения и сорастирания.
- Разработаны две биологически активные добавки в виде сиропов: **«Tinchitish-Shifo»**, рекомендуемой для снятия тревожного состояния, связанного с неблагоприятной погодой, внешними раздражающими факторами, увеличением кровяного давления; и **«Buyurak-Shifo»** рекомендуемой при болезнях почек и мочевыводящих путей.

Практическая значимость результатов:

- Получение аддитивного (усиливающего) эффекта супрамолекулярных комплексов по сравнению со слагаемыми компонентами.
- Получение стимуляторов роста растений и соединений с фунгицидными свойствами, действующими в микроконцентрациях путем синтеза смешанно-лигандных комплексных соединений биометаллов с карбоновыми кислотами и аминоспиртами.
- Разработка новых биологически активных добавок на основе местного сырья с оптимальным соотношением компонент
- Использование моделей функциональных параметров митохондрий для рекомендации при создании лекарственных препаратов с антигипоксическим действием
- Биофармацевтическая оптимизация биологически активных соединений путем помещения их в циклодекстриновую матрицу.
- Эффективный твердофазный синтез несимметричных моноаминопроизводных госсипола на матрице госсипол-цеолита.

Научные разработки:

- Установлено с помощью РСА строение синтезированных 45 новых соединений, которые включены в базу Cambridge Crystallographic Data Center в Англии (The Cambridge Structural Database, https://www.ccdc.cam. ac.uk/solutions/csd-system/components/csd/). В результате внесённые в базу новые соединения

используются при синтезе и описании структур аналогичных соединений.

- Поданы 2 заявки на патент: № IAP 05679 “Гетеролигандный комплекс Cu(II) с моноэтаноламином и 2.4-дихлорфеноксиуксусной кислотой» 30.10.2018 и № IAP 05680 “Гетеролигандный комплекс Zn(II) с моноэтаноламином и 2.4-дихлорфеноксиуксусной кислотой» 30.10.2018
- В рамках проекта ГНТП запланирована подготовка пакета документов для регистрации в Минздраве республики Узбекистан и выпуска биологически активных добавок в ООО «Биотон»

Услуги:

- Проведение рентгеноструктурных исследований (монокристальных и поликристаллических) органических и неорганических соединений на дифрактометрах CCD Xcalibur Ruby (Agilent Technologies) и XRD-6100 (Shimadzu).
- Проведение термоаналитических исследований на ТГ-ДСК-анализаторе NETZSCH STA-409 PG (Германия).
- Проведение хромато-масс-спектрометрических исследований на приборе Agilent 6420.
- Определение антирадикальной и антиоксидантной активности биологически активных соединений, определение качественного и количественного состава растительных экстрактов

Научные связи:

Словацкий Аграрный Университет (Нитра, Словакия), Автономный Университет Барселоны (Испания), Технический Университет г. Фрейберг (Германия); Бернский Университет (Швейцария); Университет штата Огайо (США), Университет Клода Бернара (Франция), Ноттингемский Университет (Великобритания), Университет А. Мицкевича (Польша), Университет г. Аахен (Германия), Центральноазиатский Центр по разработке лекарственных средств АН Республики Китай.

Публикации:

1. J. M.Ashurov, B. T. Ibragimov & N. S. Mukhamedov. Complexes of Acetic Acid α-(N-Benzoxazolin-2-one) with Zn(II), Cu(II) and Co(II): Syntheses and Crystal Structures. Russian Journal of Coordination Chemistry, 2014, Vol. 40, pp. 246–250
2. J. M.Ashurov & B. T. Ibragimov. Heteroligand Zinc(II) and Copper(II) Complexes with Naphthylacetic Acid and Monoethanolamine: Syntheses and Crystal Structures. Russian Journal of Coordination Chemistry, 2014, Vol. 40, No 10, pp. 718–721.
3. М.Т.Хонкелдиева, Ш.М. Хакбердиев, С.А.Талипов, Х.Л. Зияев, Б.Т.Ибрагимов // Строение клатрата бис-(m)-аминобензоатгоссипола с этилацетатом.// Узбекский Химический Журнал, 2014, №5, С.28-32.
4. А.Б. Ибрагимов, Л.Ю. Изотова. Супрамолекулярный комплекс анестезина с бета-

циклодекстрином. Узб. хим. ж. 2014, № 2, с.12-16.

5. J. M.Ashurov, A.B. Ibragimov & B.T. Ibragimov. Mixed-ligand complexes of Zn (II), Cd (II) and Cu (II) with triethanolamine and nitrobenzoic acid: syntheses and crystal structures. Polyhedron, 14 December 2015. Pages 441-446.
6. М.Т.Хонкелдиева, Р.Ж.Кунафиев, С.А.Талипов, Б.Т.Ибрагимов // Молекулярное и кристаллическое строение *бис*-гептиламиногоссипола // Узбекский Химический Журнал, 2015, №1, С.18-21.
7. Muhabbat T. Honkeldieva, Samat A. Talipov, Bakhtiyar T. Ibragimov // Gossypol inclusion compound with pyrazine: crystal structure and thermal behavior // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. 2015.
8. M.T. Honkeldieva, S. A. Talipov, R.N. Mardanov, B.T. Ibragimov // Molecular and crystal structure of gossypol tetramethyl ether with an unknown solvate // Acta Cryst E. –E.71. 2015. –P. 184-187.
9. M.T. Honkeldieva, S.A. Talipov, R. Kunafiev and B. T. Ibragimov // Crystal structure of bis-p-anizidinegossypol with an unknown solvate // Acta Crystallographica Section E.71. 2015. P. 1421-1424.
10. Ashurov, A.B. Ibragimov, B.T. Ibragimov. Mixed-ligand complexes of Zn(II), Cd(II) and Cu(II) with triethanolamine and p-nitrobenzoic acid: syntheses and crystal structures. Polyhedron, 14 December 2015. Pages 441-446.
11. М.Т. Хонкелдиева, С.А. Талипов, Н. Низомов, Э.Н.Курталиев, Б.Т.Ибрагимов. Рентгеноструктурное исследование дисольвата хлорида родамина В с хлороформом. Узбекский физический журнал. 2015 .№4, с.261-264
12. Б.Ташходжаев, К.К.Тургунов, Л.Ю.Изотова, Х.Ш. Камолдинов // Стереохимия сесквитерпеноидных кумаринов ряда самаркандина. Кристаллическая структура фешурина и невскина. Химия природных соединений, №2, С.215, 2015
13. B. Tashkhodzhaev, K.K. Turgunov, L.Yu. Izotova, Kh.Sh. Kamoldinov. Stereochemistry of Samarcandin-Type Sesquiterpenoid Coumarins. Crystal Structures of Feshurin and Nevskin // Chemistry of Natural Compounds, V51, pp 242–246, 2015
14. J.M. Ashurov, N.J. Obidova, H.B. Abdireymov and B.T. Ibragimov // Crystal structure of the salt bis(triethanolamine 3N,O,O^{0})cobalt(II) bis[2-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-3-yl)acetate]. Acta Cryst. (2016). E72, 420–423.
15. Шакирзянова Г.С., Бабаев Б.Н., Изотова Л.Ю., Хайтбаев Х., Абдукахаров В.С., Ешимбетов А.Г./ Синтез ионных жидкостей на основе 1-метилимидазола// ДАН АН РУз, №3, 2016 г., С. 56-58.
16. Шакирзянова Г.С., Бабаев Б.Н., Изотова Л.Ю., Тогаев У.Б., Абдукахаров В.С. Модификация метода получения и термографический анализ ионных жидкостей на основе имидазола. Химия и химическая технология, №2, 2016 г., С. 22-25.
17. J.M. Ashurov, L.Yu.Izotova , B.T. Ibragimov, N.S. Mukhamedov. Two crystalline polymorphic polymorphic forms α-(N-benzoxazolin-2-one) acetic acid Russian Journal

of Physical Chemistry A, 2017, Vol. 91, No. 1, pp. 106–110.

18. Ж. М. Ашуров, Б.Ташходжаев, Л.Ю.Изотова, М.И.Олимова, Б. Т. Ибрагимов. Кристаллическая и молекулярная струкутра β-(N-бензоксазолин-2-тион) пропионовой кислоты и ее солей // Журнал структурной химии, № 3, 2017, с.572.
19. J. M. Ashurov, L. Yu. Izotova, B. Tashkhodzhaev, M.I. Olimova & B.T. Ibragimov. Crystal and molecular structure of β-(n-benzothiazoline-2-one)propionic acid and its ethylenediammonium salt // *Journal of Structural Chemistry*. (2018) V. 59, No. 3, pp. 684-688.
20. J.M. Ashurov, A.B. Ibragimov & B.T. Ibragimov. Bis[(4-chlorophenoxy)acetato-*k*O](ethylenediamine-k^{2}N,N')zinc //*International Union of Crystallography Data* (2018). 3, x181250.
21. A.B. Ibragimov, B.S. Zakirov, B.T. Ibragimov&J.M. Ashurov. X-ray structures of organic salts between diethanolamine and *ortho*- and *para*-isomers of aminobenzoic acid: A specific synthon responsible for an association of the components // *European Journal of Chemistry*, (2018), 9(2), pp. 121-125.
22. A.B. Ibragimov, J.M. Ashurov, B.S. Zakirov, B.T. Ibragimov & G.K. Alieva. The synthesis and structure of the strontium complex with anthranilic acid and triethanolamine // *International Journal of Petrochemical Science & Engineering*. (2018), 3(5), pp. 125-129.
23. A.B. Ibragimov, U. Englert, J.M. Ashurov, A. Wang. Dimorphism of hexaaquanickel(ii) bis(p-nitrobenzoate) dihydrate salt: a new triclinic crystal form // *Journal of Structural Chemistry*. (2018) V.59, No. 2, pp. 411-414.
24. Gayibov U.G., Komilov E.Dj., Ergashev N.A., Asrarov M.I., Aripov T.F. Effect of gossypol and its derivatives on functional parameters of rat liver mitochondria // Узбекский биологичекий журнал. – Ташкент, 2018. – №3 – С.3–7.
25. Гайибов У.Г., Комилов Э.ДЖ., Рахимов Р.Н., Эргашев Н.А.,. Абдуллажанова Н.Г., Асраров М.И., Арипов Т.Ф. Влияние полифенольного соединения ПС-1 на проницаемость мембран митохондрий печени крыс // Журнал Доклады Академии наук Республики Узбекистан.–Ташкент, 2018. – № 1. – С.60–33
26. Гайибов У.Г., Гайибова С.Н., Комилов Э.ДЖ., Рахимов Р.Н., Эргашев Н.А., Абдуллажанова Н. Г., Асраров М.И., Арипов Т.Ф. Антирадикальная активность полифенольных соединений выделенных из растений семейства Euphorbia // Universum. Технические науки. – 2018 № 1. – С.60–33
27. Гайибов У.Г., Комилов Э.ДЖ., Рахимов Р.Н., Эргашев Н.А., Абдуллажанова Н. Г., Асраров М.И., Арипов Т.Ф. Антиоксидантная и мембраноактивные свойства ПС-1 // Узбекский биологичекий журнал. – Ташкент, 2017. – №2 – С.19–23.
28. Гайибов У.Г., Комилов Э.ДЖ., Рахимов Р.Н., Эргашев Н.А., Абдуллажанова Н.Г., Асраров М.И., Арипов Т.Ф. Влияние полифенольного соединения ПС-1 на проницаемость мембран митохондрий печени крыс // Журнал Доклады Академии наук Республики Узбекистан–Ташкент, 2017. – №5. – С.49–53.
29. Ш.С. Хушматов, П.Б. Усманов, Х.К. Наджимова, У.Г. Гайибов, Н.Г. Абдуллажанова.

Изучение механизма положительное инотропное действия (–)–эпигаллокатехин–3–О–галлата // Journal of European medicine. – 2018 № 5(1). – С. 25-49.

30. Гайибов У.Г., Комилов Е.Дж., рахимов Р.Н., Эргашев Н.А., Абдуллажанова Н.Г., Асраров М.И., Арипов Т.Ф. Антиоксидантные и мембраноактивные свойства 1,4,6 три-о-галлоил-2,3-валонеил-β-d-глюкозы // European Journal of Medicine. – 2018. – Т. 5(1). – С. 3-15.
31. Gayibov U.G., Komilov E.Dj., Rakhimov R.N., Ergashev N.A., Abdullajanova N.G., Asrarov M.I., Aripov T.F. Influence of new polyphenol compound from Euphorbia on mitochondrial function // JMBFS/ - 2019/ - V. 8(4). – P. 1021-1025.
32. Хамидов Х., Гайибова С. Революционный метод изучения структуры молекул. Фан ва турмуш. №3-4, 2017, с. 13 -16.
33. Гайибова С.Н., Тукфатуллина И.И., Узбеков В.В., Арипов Т.Ф. Изучение влияния полифенольных соединений из растений семейства malvaceae на взаимодействие амилоидных пептидов с липидными мембранами различного состава. Инфекция, иммунитет и фармакология. №2, 2015, 69-74.