

На правах рукописи



**САМАНДАРОВ НАСРУЛЛО ЮСУПОВИЧ**

**СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
РЯДА ПРОИЗВОДНЫХ ХОЛАНОВЫХ КИСЛОТ**

**02.00.03-Органическая химия**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Д у ш а н б е – 2016**

Работа выполнена на кафедре «Высокомолекулярных соединений и химическая технология» Таджикского национального университета и в лаборатории фармакологии Института химии им. В.И. Никитина Академии наук Республики Таджикистан.

**Научный руководитель:** **Кадыров Абдурахмон Хафизович**  
доктор химических наук, профессор

**Научный консультант:** **Хайдаров Карим Хайдарович**  
доктор медицинских наук, профессор,  
академик АН Республики Таджикистан.

**Официальные оппоненты:** **Бобизода Гуломкодир Мукамолович**  
доктор биологических наук, доктор  
фармацевтических наук, академик Академии  
педагогических наук Республики  
Таджикистан, профессор кафедры  
фармацевтической и токсикологической  
химии Таджикского государственного  
медицинского университета им. Абуали  
ибн Сино

**Кодиров Мурод Зокирович**  
кандидат химических наук, доцент,  
заведующий кафедрой органической химии  
Таджикского национального университета

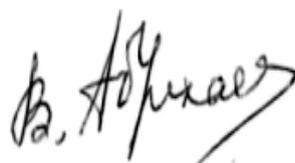
**Ведущая организация:** Таджикский государственный  
педагогический университет им. С. Айни,  
кафедра органической и биологической  
химии

Защита диссертации состоится «\_\_\_» апреля 2016 г в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 047.003.02 при Институте химии им. В.И. Никитина АН Республики Таджикистан по адресу: 734063 г. Душанбе, ул. Айни 299/2. E-mail: [gulchera@list.ru](mailto:gulchera@list.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института химии им. В. И. Никитина АН Республики Таджикистан и на сайте Института химии им. В.И.Никитина АН Республики Таджикистан [www.chemistry.tj](http://www.chemistry.tj)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года.

**Ученый секретарь**  
диссертационного совета,  
доктор химических наук,  
профессор



**Абулхаев В. Д.**

## Общая характеристика работы

**Актуальность работы.** Химия стероидных соединений является одной из перспективных и интенсивно развивающихся областей современной органической химии, что связано со своеобразием их биологической активности и большой практической ценностью.

С учетом вышесказанного, разработка и использование приемлемых методов синтеза сложных эфиров, ацилпроизводных, пропан-1,2-диоловых эфиров, тозилоксиэфиров и аминозамещенных глицидпроизводных холановых кислот, и изменение их строения с целью синтеза новых биологически активных веществ, которые считаются одним из важных вопросов, как в плане развития органической химии, так и для фармацевтической химии, считается приоритетным направлением.

Целесообразность синтеза различных производных холановых кислот объясняется их широкими синтетическими возможностями, доступностью и высокой реакционной способностью.

**Цель работы** заключается в разработке путей синтеза сложных эфиров, ацилпроизводных, алкилоксиаминопропиловых эфиров, тозилоксиэфиров и пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот, установлении строения синтезированных продуктов и изучении их биологической активности, а также определении холановых и высших жирных кислот в сыворотке крови больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом методом ГЖХ.

### **Работа включает следующие конкретные задачи:**

- изучение влияния природы алкильных групп в молекуле  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты на выход сложных эфиров соответствующего строения;
- рассмотрение поведения различных сложных эфиров  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты в реакции ацилирования;
- разработка методов синтеза метокси, этокси оксиаминокислотных и дипептидных эфиров  $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты;
- исследование поведения сложных эфиров холановых кислот в реакциях тозилирования;
- изучение реакции образования пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот, исходя из соответствующих натриевых солей;
- использование результатов газохроматографического исследования по содержанию холановых и жирных кислот для диагностики патологии печени и желчного пузыря;
- поиск путей практического применения полученных результатов.

**Научная новизна работы:** разработаны оптимальные условия получения различных сложных эфиров  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой

кислоты и установлено, что выход сложных эфиров падает с использованием в реакции этерификации высших спиртов;

- изучено поведение гидроксильных групп углерода C-3 $\alpha$  и C-7 $\beta$  в молекулах сложных эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты в реакциях ацилирования, а также определена сравнительная реакционная способность ОН-групп в этих положениях и показано, что выход продуктов ацилирования повышается при использовании метилового и этилового эфиров соответствующей кислоты;

- найдены наиболее приемлемые условия взаимодействия глицидного эфира 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты со сложными эфирами различных аминокислот и пептидов, получен ряд метокси, этокси оксиаминокислотных и дипептидных эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты;

- разработаны способы направленного синтеза тозилоксиэфиров и пропандиоловых эфиров различных производных холановых кислот;

- впервые установлено содержание холановых и высших жирных кислот в сыворотке крови больных стеатозом печени на различных стадиях, а также стеатогепатитом и выявлено их диагностическое значение.

**Практическая значимость работы:** синтезированные сложные эфиры 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты, который можно использовать как исходные соединения для синтеза различных гепатопротекторов, катионных амфифилов, а также в качестве эталонных образцов с целью определения концентрации желчных кислот в биологических жидкостях методом ГЖХ;

-газохроматографические оценки содержания холановых и высших жирных кислот можно использовать в диагностике, а также для эффективного лечения различных заболеваний печени и желчевыделительной системы;

-синтезированная 12 $\alpha$ -тозилоксиэфир-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -диацетоксиметил-5 $\beta$ -холановая кислота проявляет низкую токсичность и выраженную антимикробную активность.

-полученный пропан-1,2-диолювый эфир 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты проявляет холилетическое, гипохолестеринемическое, литолитическое и выраженное желчегонное свойство при холелитазе.

**На защиту выносятся:** результаты систематических исследований о порядке проведения различных реакций на основе использованных-СООН, -ОН и глицидных групп некоторых холановых кислот и получение сложных эфиров метокси, этоксиоксиаминопропиловых эфиров, ацилпроизводных, тозилоксиэфиров и пропан-1,2-диолювых эфиров;

- результаты изучения безвредности тозилоксиэфиров и пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот и их противомикробная, холелитолитическая, гипохолестеринемическая и литологическая активность;

- данные проведенного газохроматографического анализа сывороточных холановых и высших жирных кислот здоровых лиц и больных стеатозом печени на различных стадиях, а также стеатогепатитом.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на Международной конференции «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты их применения», посвященной международному году химии и памяти д.х.н., профессора, член-корреспондента АН РТ Кимсанова Б.Х. (Душанбе, 2012); Республиканской научно-теоретической конференции профессорско-преподавательского состава, сотрудников и студентов ТНУ, посвященной 20-летию XVI сессии Верховного совета Республики Таджикистан (Душанбе, 2012); Республиканской конференции «Координационная химия и ее значение в развитии народного хозяйства» с международным участием, посвященной памяти д.х.н., профессора Юсуфова З. Н. (Душанбе, 2011); Республиканской конференции «Перспективы синтеза в области химии и технологии гетеросоединений», посвященной 20-летию кафедры ВМС и химической технологии и научно-исследовательской лаборатории «Химия глицерина» (Душанбе, 2012); 61-62 годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение» с международным участием (Душанбе, 2013-2014). Региональной конференции на тему: «Состояние науки в республике» (Душанбе-2015); Республиканской конференции: «Состояние химической науки и её преподавание в образовательных учреждениях Республики Таджикистан» (Душанбе-2015).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, включенных в список ВАК РФ и получено 6 патентов Республики Таджикистан.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы, включающего 164 источника, изложена на 126 страницах компьютерного набора, содержит 14 рисунков, 12 таблиц.

**Личный вклад автора** в работу состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по синтезу новых производных холановых кислот. Соискатель самостоятельно выполнил описанные в диссертации химические и газохроматографические эксперименты, выделил и очи-

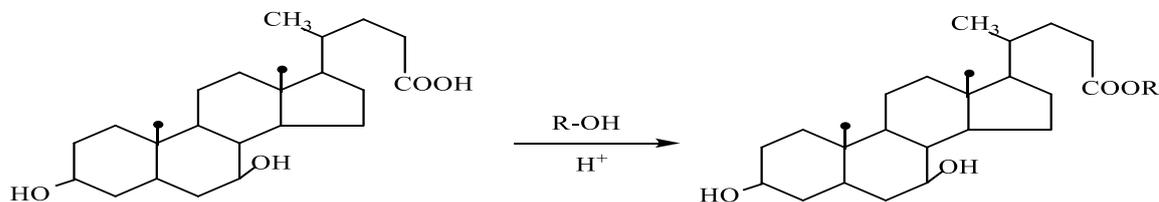
стил конечные соединения, установил строение полученных веществ с помощью физико-химических методов анализа, обработал и интерпретировал полученные результаты, осуществил апробацию работ на конференциях и выполнил работу по подготовке публикаций.

### Основное содержание работы

Для получения достаточно полной информации о поведении холановых кислот в изучаемых реакциях, о влиянии природы гидроксильных, карбоксильных и глицидных групп при различных реакциях замещения, а так же для осуществления в других модификаций с использованием исходных соединений высокой чистоты, исследована возможность применения различных методов очистки холановых кислот и их метиловых эфиров (1-12). Следует отметить, что поведение холановых кислот и их соответствующих метиловых эфиров исследовалось нами, в основном, с позиции изучения их поведения как исходных продуктов в реакциях различного характера. При этом, особое внимание было уделено выявлению условий синтеза биологически активных соединений.

#### 1. Получение некоторых сложных эфиров 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты

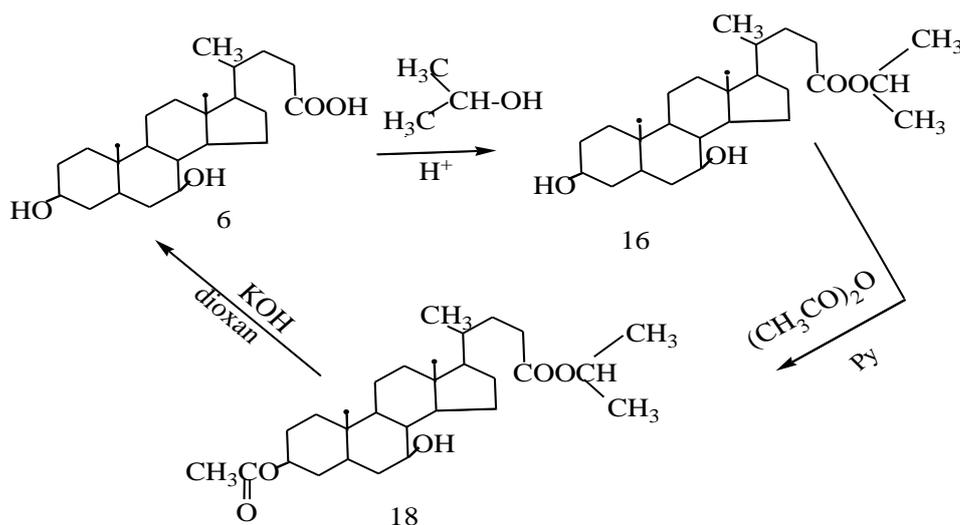
Приступая к поиску более эффективного метилирующего, этилирующего, пропилирующего, изопропилирующего и изобутилирующего агентов для 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты в нашей работе мы использовали метод Фишера. В результате проведения данной реакции этерификации, исходя из вышеназванных спиртов и 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты нами был синтезирован ряд соответствующих сложных эфиров (13-17). Реакцию проводили при кипячении спиртов с 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислотой в присутствии следов концентрированной серной кислоты.



где R = CH<sub>3</sub> (13) R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (14) R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (15) R = изо-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; (16),  
R = изо-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; (17)

Выходы сложных эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты колеблются в пределах 89-92 %. Их ИК-спектральное исследование подтверждает факт протекания реакции, что объясняется появлением в спектрах всех соединений интенсивных полос поглощения в области

1295-1165  $\text{cm}^{-1}$ , характеризующих наличие сложноэфирных групп в исследуемых молекулах. В ИК- спектрах соединений (13-17) обнаружены широкие полосы поглощения в области 3160-3450  $\text{cm}^{-1}$ , которые отнесены к валентным и деформационным колебаниям OH- группы. Индивидуальность их подтверждена методом газожидкостной хроматографии. Для доказательства строения соединения (16), т. е. изопропилового эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты был использован встречный синтез.



Известен изопропиловый эфир 3-ацетокси-7 $\beta$ -гидрокси-5 $\beta$ - холановой кислоты(18). Нами воспроизведен этот синтез, выделено данное соединение, строение которого установлено достаточно убедительно. Для решения этой задачи, нами в первую очередь, была изучена реакция ацилирования по гидроксильной группе в положении С-3 (18), а, затем, последующий гидролиз соединения (18) до (6). После чего соединение (6) изопропилировано по указанной схеме.

## 2. Синтез ацилпроизводных сложных эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ - дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты

В молекулах рассматриваемого стероида, если циклогексановое кольцо жестко связано с другим кольцом, то заместитель в нем, например, гидроксильная группа, может находиться в экваториальном, или в аксиальном положении. Экваториальная гидроксильная группа ацилируется легче, чем аксиальная группа в том же положении, и это правило справедливо для всех насыщенных стероидных спиртов без исключения. Экваториальная группа находится в более доступном положении, а аксиальная группа в эпистере II затруднена, 1,3-взаимодействием с аксиальными 1 $\alpha$  - 5 $\alpha$ - водородными атомами.



В связи с этим, нами было изучено поведение гидроксильных групп атомов углерода С-3 и С-7 в молекулах различных сложных эфиров  $3\alpha$ ,  $7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты в реакциях ацилирования. Реакции их с двукратным количеством уксусного ангидрида показали, что при температуре  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 19-20 часов в бензоле в присутствии пиридина наблюдается образование сложных эфиров  $3\alpha$ ,  $7\beta$ -диацетокси- $5\beta$ -холановой кислоты (19-25), с почти количественным выходом, независимо от строения использованных сложных эфиров. В этих условиях ацилированию были подвергнуты метиловый-, этиловый-, пропиловый-, изопропиловый и изобутиловый эфиры  $3\alpha$ ,  $7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты.

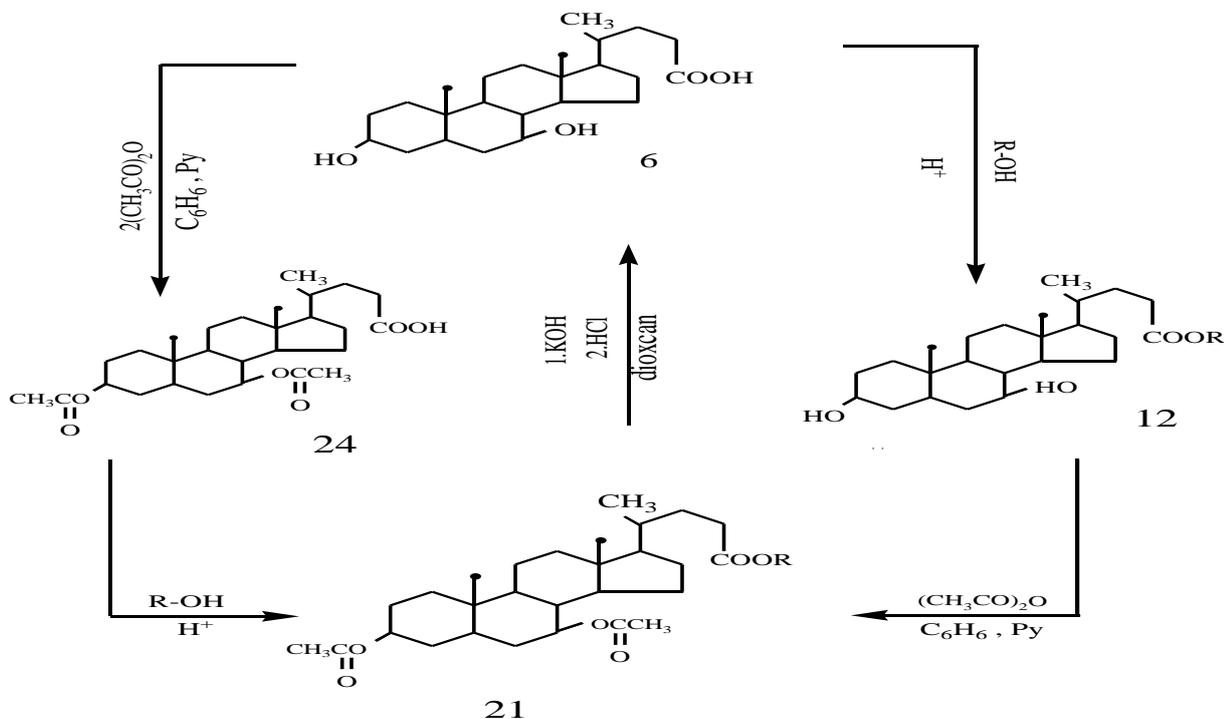
Оказывается, если провести реакции ацилирования различных сложных эфиров  $3\alpha$ ,  $7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты более 20 часов, то независимо от того, где находятся гидроксильные группы, в  $\alpha$  или  $\beta$  положениях, они ацилируются. Таким образом, нам удалось установить, что реакция диацилирования зависит от продолжительности реакции и количества ацилирующего реагента.

Далее, нами была предпринята попытка провести встречный синтез с целью установления строения исходной  $3\alpha$ ,  $7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты (6) и метилового эфира  $3\alpha$ ,  $7\beta$ -диацетокси- $5\beta$ -холановой кислоты (21). Для решения этой задачи нами была изучена реакция гидролиза раствором 30 % едкого калия с последующим подкислением диацетоксихолановой кислоты (21) и реакции прямого ацилирования  $3\alpha$ ,  $7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты (6) с применением двукратного количества ацилирующего агента и пиридина, а также метилированием  $3\alpha$ ,  $7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислотой (12). Полученные различными путями соединения (6, 12 и 21) оказались совершенно идентичными по свойствам, ИК-спектральным характеристикам, а также по отсутствию депрессии их смешанной пробы плавления.

Анализ ИК-спектров, данные элементного анализа ацилпроизводных показывают, что при проведении реакции ацилирования различных сложных эфиров  $3\alpha$ ,  $7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты другие продукты не образуются. В ИК-спектрах, полученных ацилпроизводных соответствующих стероидов (21-25) присутствует характерная полоса поглощения валентного колебания ацетильных групп при  $1743$ -

1350  $\text{cm}^{-1}$ , и интенсивные полосы поглощения COOR-групп в области 1290 и 1250  $\text{cm}^{-1}$ , а также заметно исчезновение полосы поглощения валентного колебания гидроксильных групп при 3150-3450  $\text{cm}^{-1}$ .

Установлено, что выход ацилпроизводных увеличивается при использовании метилового- и изопропилового эфиров в 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты.

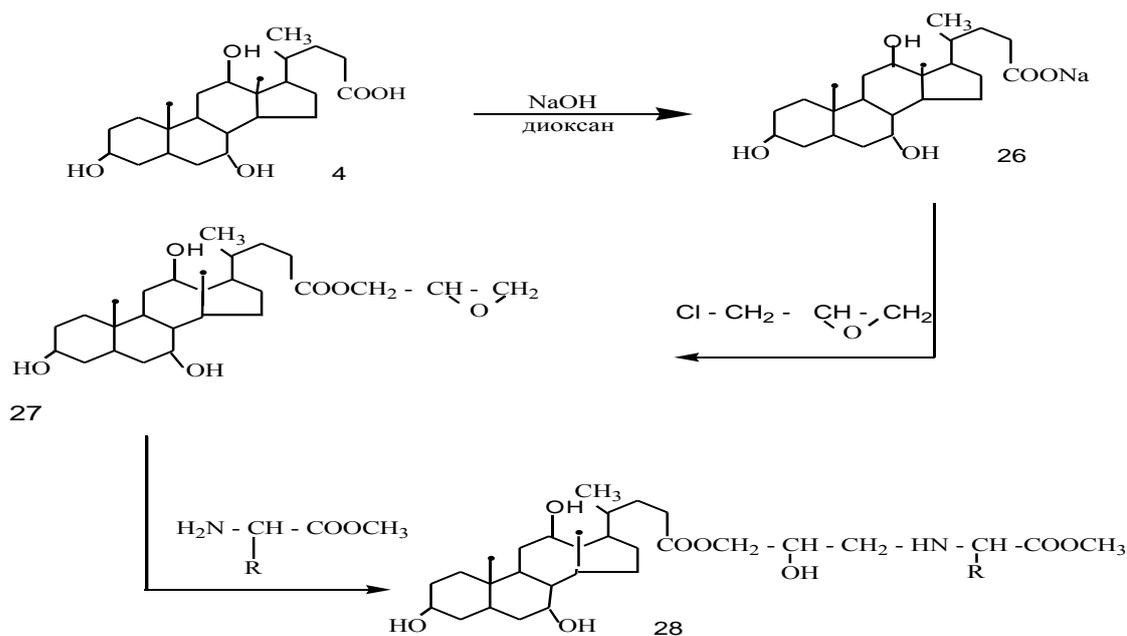


Полученные результаты ИК- спектроскопии и данные элементного анализа свидетельствуют о том, что при таких условиях возможно провести реакции ацилирования.

### 3. Некоторые реакции глицидного эфира 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты

Цель проводимых работ заключается в синтезе и изучении поведения глицидного эфира 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты в реакциях, протекающих по глицидной части молекулы, в синтезе оксиаминокислотных и дипептидных производных вышеназванной кислоты, а также использование полученных результатов для создания новых биологически активных веществ. Для решения данной задачи, в первую очередь, осуществили синтез натриевой соли 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты (26), для чего проводили реакцию соединения(4) с 30% раствором едкого натрия в среде 1,4-диоксана в течение 1,5 часов. Далее была предпринята попытка заменить атом натрия в натриевой соли 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты (26). Для этого соеди-

нение (26) в среде абсолютного этилового спирта и при добавлении 30 мл абсолютного метанола было вовлечено в реакцию с эпихлоргидрином. Выделенный из реакционной смеси с выходом 84% глицидный эфир 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты свидетельствует о том, что осуществление такой реакции возможно. Для реализации этой задачи нами осуществлено взаимодействие глицидного эфира 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ - тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты со сложными эфирами различных аминокислот и пептидов.



где R=(28); CH<sub>3</sub>-(29); CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-(30) и CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-(31)

Было изучено поведение эпоксидной группы в молекуле глицидного эфира 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты(27). Реакции последнего с некоторыми сложными эфирами аминокислот и пептидами показала, что при температуре 40-45<sup>0</sup>С за 4-4,5 часа в среде безводного диоксана наблюдается образование ряда метокси, этокси оксиаминокислотных и дипептидных эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты (27-30).

Выходы метокси и этоксиоксиаминокислотных и дипептидных эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты колеблются в пределах 80-87 %.

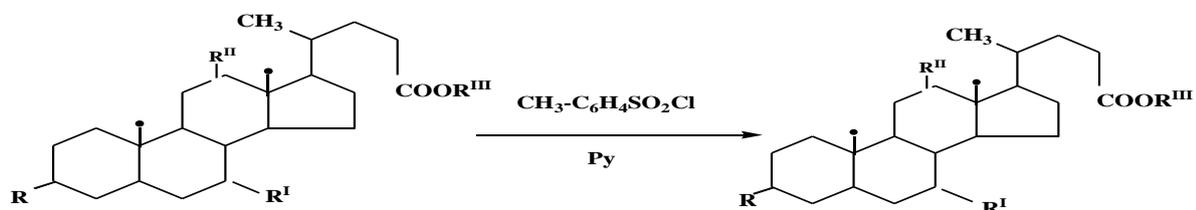
В ИК- спектрах этих соединений обнаружены полос поглощения в области 1290-1160 см<sup>-1</sup>, свидетельствующие о наличии сложноэфирной группы в полученных продуктах. В ИК- спектрах соединений (28-31) обнаружены широкие полосы поглощения в области 3160-3450см<sup>-1</sup>, которые отнесены к валентным и деформационным колебаниям ОН-

группы, кроме того появилась полоса поглощения NH-группы в области 3380-3350см<sup>-1</sup>.

Строение глицидного эфира 3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холановой кислоты-(27) и синтезированных соединений было подтверждено методом ИК-спектроскопии, а также элементным анализом.

#### 4. Синтез тозилоксиэфиров некоторых производных холановых кислот

Фрагмент тозилсульфонила можно обнаружить в составе многих сульфаниламидных препаратов. В связи с этим, нам было интересно ввести тозилсульфонильную группу в молекулы стероидов путём реакции сочетания с некоторыми сложными эфирами холановых кислот, с целью получения тозилоксиэфиров соответствующих холановых кислот, проявляющих антибактериальные свойства. Тозилоксиэфиры некоторых сложных эфиров холановых кислот, нами были получены при нагревании эквимольных количеств сложных эфиров с п-толуолсульфохлоридом в среде сухого пиридина при 80-85<sup>o</sup>С в течение 5-6 часов. По указанной схеме были получены метиловый эфир 3α,7α-диацетокси-12-тозилоксиэфира холановой кислоты (32), метиловый эфир 3α,7α-тозилоксиэфира-12-кето-5β-холановой-кислоты (33), этиловый эфир 3α,7β-тозилоксиэфира-5β-холановой кислоты (34), метиловый эфир 3α-тозилоксиэфира 7β-гидрокси холановой кислоты(35) и метиловый эфир 3α-ацетокси-12α-тозилоксиэфира-5β-холановой кислоты (36).



где R, R<sup>I</sup>, R<sup>II</sup>, R<sup>III</sup>, - соответственно; 32. R=R<sup>I</sup>=Ac, R<sup>II</sup>=Ts, R<sup>III</sup>=CH<sub>3</sub>, 33- R=R<sup>I</sup>=Ts, R<sup>II</sup>=O, R<sup>III</sup>=CH<sub>3</sub>, 34- R=R<sup>I</sup>=Ts, R<sup>II</sup>=H, R<sup>III</sup>=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 35- R=R<sup>I</sup>=Ts, R<sup>II</sup>=H, R<sup>III</sup>=CH<sub>3</sub>, 36- R=Ac, R<sup>I</sup>=H, R<sup>II</sup>=Ts R<sup>III</sup>=CH<sub>3</sub>.

ИК-спектры подтверждают факт протекания реакции, что объясняется наличием в спектрах всех соединений интенсивных полос поглощения в области 1376-1297 см<sup>-1</sup>, характеризующих наличие SO<sub>2</sub> групп в исследуемых молекулах. В ИК-спектрах полученных соединений(32-36) имеются интенсивные полосы поглощения относящиеся к валентным колебаниям сульфоногруппы (1376-1297см<sup>-1</sup>) в отличие от спектров исходных соединений сложных эфиров холановых кислот, отсутствуют

интенсивные полосы поглощения в областях, отнесенных к валентным колебаниям ОН-группы, кроме соединения(35).

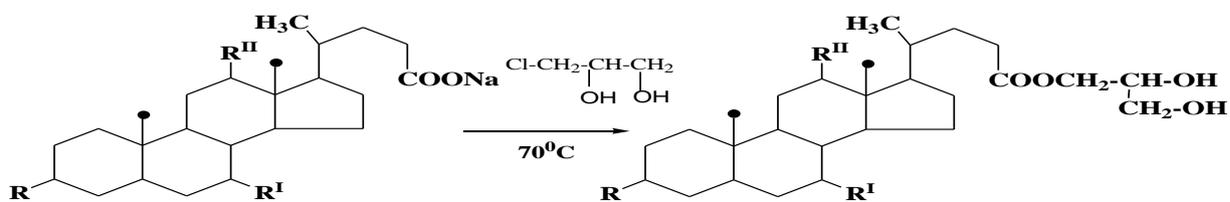
Таким образом, нами было исследовано поведение различных функционалпроизводных холановых кислот в реакции тозилрования и показано, что проведение таких реакций вполне осуществимо и их посредством можно получить ряд тозилоксиэфиров холановых кислот, проявляющих противомикробные средства.

## 5. Получение пропан-1, 2-диоловых эфиров холановых кислот

Продолжая целенаправленные синтезы с целью получения веществ, обладающих холелитолитическими, гипохолестеринемическими и гепато-протективными свойствами, нами осуществлены некоторые реакции холановых кислот с использованием карбоксильной группы. Далее, нами осуществлен синтез пропан-1,2-диоловых эфиров 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-(41), 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-(42), 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-(43) и 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-(44), 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-12кето-5 $\beta$ -холановых кислот (45), путем взаимодействия натриевых солей (37-40) соответствующих холановых кислот с монохлорглицерином по схеме.

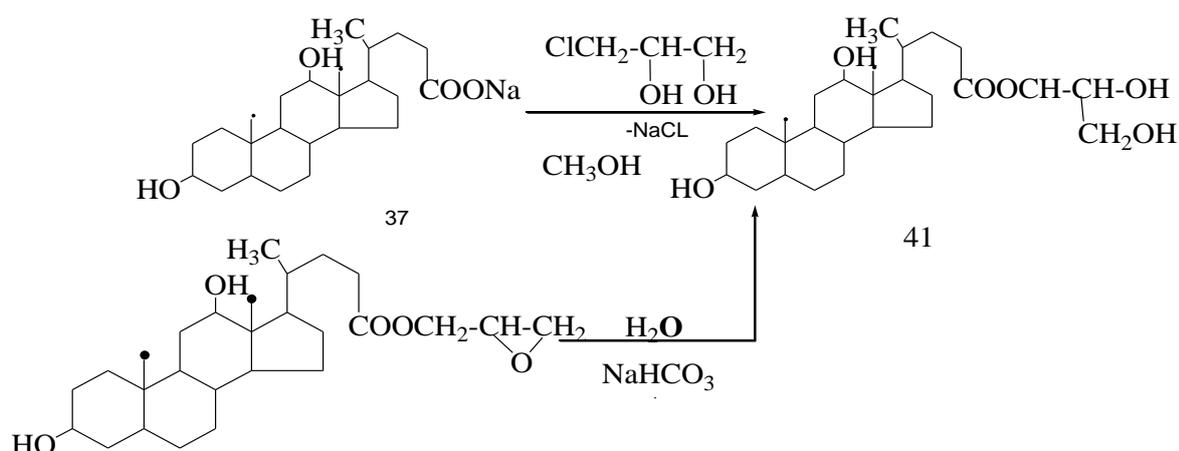
Эксперименты по выявлению наиболее приемлемых условий проведения этой реакции показали, что её следует проводить в среде метанола при 65-70 °С. Продолжительность реакции 6-8 часов. Такие условия обеспечивают хороший выход (88-92 %) пропан-1,2-диоловых эфиров холановых кислот (41-45) и дают продукты с высокой степенью чистоты.

Строение соединений (41-45) было подтверждено методом ИК- и ПМР-спектроскопии, элементным анализом и встречным химическим синтезом. ИК-спектры указанных соединений характеризуются появлением интенсивных полос поглощения в областях, отнесенных к валентным колебаниям гидроксильных групп (3150-3450 см<sup>-1</sup>). В ИК-спектре соединения (45) вместо этого обнаружены интенсивные полосы поглощения в области (1700-1720 см<sup>-1</sup>), свидетельствующие о наличии >C=O групп в положении С-12.



где R=R<sup>II</sup>=OH, R<sup>I</sup>=H (41); R=R<sup>I</sup>=OH (42); R=R<sup>I</sup>=OH, R<sup>II</sup>=H (43); R=R<sup>I</sup>=R<sup>II</sup>=OH (44); R=R<sup>I</sup>=OH; R<sup>II</sup>=O (45)

В дальнейшем нами была предпринята попытка провести встречный синтез с целью установления строения пропан-1,2-дионового эфира  $3\alpha,12\alpha$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты (41). Для решения этой задачи нами была изучена реакция гидролиза моноглицидного эфира  $3\alpha,12\alpha$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты (46), строение которого было доказано достаточно убедительно. Полученный различными путями пропан-1,2-дионовый эфир  $3\alpha,12\alpha$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты (41) оказался совершенно идентичным по свойствам. (ИК-спектральные характеристики, смешанная проба плавления).

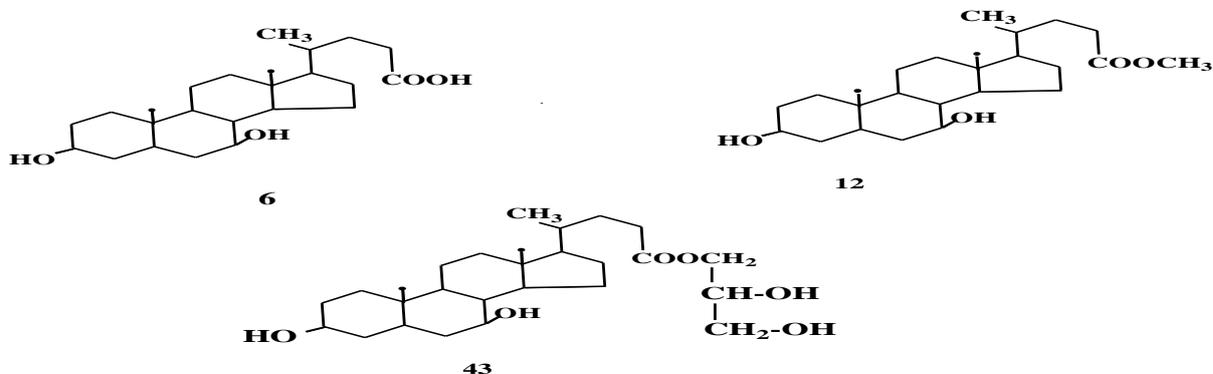


Таким образом, нами было исследовано поведение натриевых солей многофункциональных холановых кислот в реакции образования пропан-1,2-дионовых сложных эфиров (41-45), и показано, что проведение таких реакций вполне осуществимо, а также посредством их можно получать многочисленные производные холановых кислот, проявляющие холелитические, гипохолестеринемические, гиполипидимические и гепатопротекторные свойства.

## 6. Изучение строения некоторых производных $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты

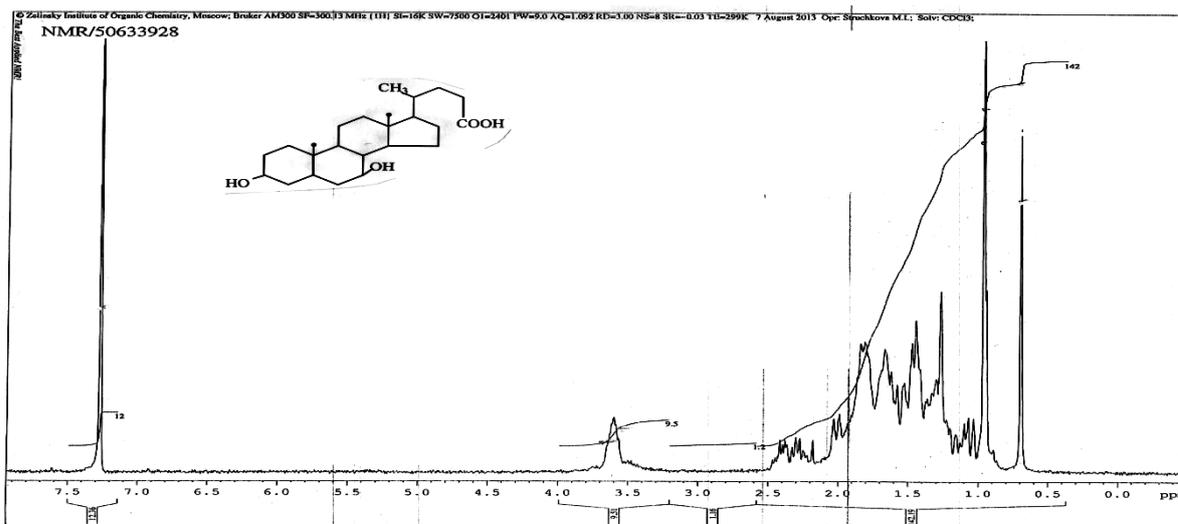
Для подтверждения строения ряда синтезированных соединений помимо методов элементного анализа встречного синтеза были применены ИК- и ПМР-спектроскопия. Ниже приводятся в качестве примера интерпретация некоторых ИК- и ПМР-спектров соединений (6,12,43). Эти спектры характеризуются появлением интенсивных полос поглощения в областях, отнесенных к валентным колебаниям гидроксильных групп ( $3150\text{-}3450\text{ см}^{-1}$ ). В ИК-спектре соединения (12) обнаружены полосы поглощения характерные для групп: в области,  $1290\text{ см}^{-1}$  наблюдаются полосы поглощения сильной интенсивности, соответствующие

эфирному фрагменту, который присутствует в полученном соединении. Как мы отметили, для подтверждения строения некоторых синтезированных производных  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты применялась и ПМР-спектроскопия.

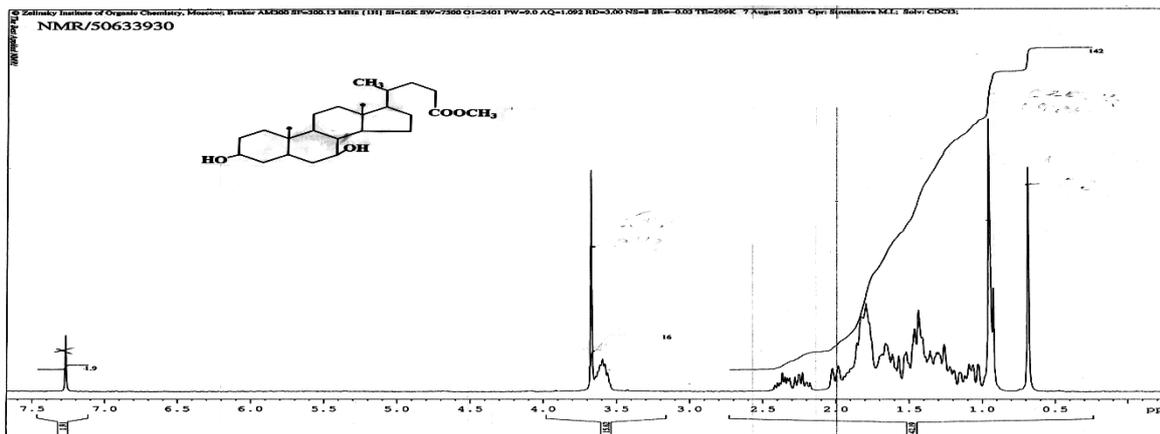


В ПМР-спектрах соединений (6, 12, 43) (рис.1- 3) имеются сигналы в области 0,68-0,70 м.д. и 0,95-1,00 м.д. в виде синглета эквивалентного 3Н и 6Н протонам, которые нами отнесены к 21, 18, 19 метильным группам. Сигналы в виде мультиплета в области 1,0-2,0 м.д. отнесены к циклическим метиленовым протонам. Сигналы алициклических метиленовых протонов С 20-23 наблюдаются в области 2.15-2.50 м.д. в виде такого мультиплета.

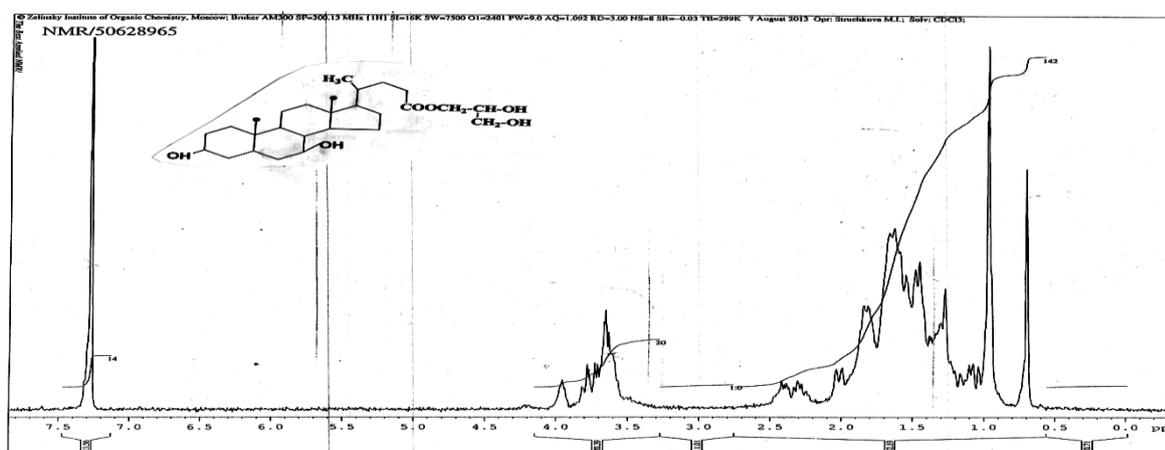
Для соединений (6, 12) сигналы протонов ОН-групп имеются в области 3,6 м.д., а для соединения (6) эти синглеты смещены в область 3,7 и 4,0 м.д., так как метиленовые протоны С-25, 27 обнаружены в области 3,5-3,7 м.д. Таким образом, интерпретация рассмотренных спектров соединений (6, 12, 43) позволяют подтвердить их строение.



**Рисунок 1 - Спектр-ПМР  $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси- $5\beta$ -холановой кислоты (6).**



**Рисунок 2 - Спектр-ПМР метиловый эфир 3α,7β –дигидрокси-5β-холановой кислоты (12).**



**Рисунок 3 - Спектр-ПМР пропан -1,2-диоловый эфир 3α,7β – дигидрокси-5β-холановой кислоты (43).**

## **7. Изучение холелитолитических, и гипохолестеринемических и литолитических свойств пропан-1,2-диоловый эфир 3α, 7β-дигидрокси-5β-холановой кислоты**

Пропан-1,2-диоловый эфир 3α,7β-дигидрокси-5β-холановой кислоты («Урсослит») в соответствии с настоящей работой представляет собой новое, неопианное в литературе производное 3α,7β-дигидрокси-5β-холановой кислоты, которое проявляет лучшее холелитолитическое, литолитическое, желчегонное, гепатопротективное, гипохолестеринемическое и гиполлипид-имическое действие. Эти качества проявляются за счёт сложноэфирной группы. С целью изучения холелитических, гипохолестеринемических и литолитических свойств «Урсослит»-а нами были проведены эксперименты на 20 хомяках обоего пола, с массой тела 55-70 г. Животные были разделены на следующие группы: 1-животные интактные, находящиеся на обычном рационе питания в ви-

вари; 2-нелеченные хомяки, получившие в течение 6 месяцев ХГЛД; 3 – опытные, которым наряду с ХГЛД в течение 6 месяцев ежедневно внутривентрикулярно вводили пропан -1,2 –диолювый эфир 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты в дозе 50 мг/кг массы; 4-хомяка параллельно получили ХГЛД\* и «Урсофальк» в дозе 50 мг/кг массы. Об эффективности изучаемых препаратов судили:

1. По количеству и проценту оставшихся в живых в течение 6 месяцев хомяков.

2. По числу и проценту животных с наличием конкрементов.

3. По изменению содержания основных холановых кислот.

4. По состоянию химизма собранной пузырной желчи у экспериментальных и контрольных хомяков.

5. По результатам концентрации холановых кислот, которые установлены методом ГЖХ.

С этой целью, после забоя животных методом декапитации, вскрывали брюшную полость, затем после сбора желчи производили подсчет и измерение конкрементов. Подсчет песка в составе желчи производился под лупой, а измерение размеров конкрементов с помощью миллиметровой бумаги.

В результате проведенных экспериментов было установлено: в желчном пузыре у 4 (80 %) из 5 хомяков, получавших в течение 6 месяцев сухую ХГЛД, были обнаружены конкременты разного размера. Их среднее число на 1 животное составляло  $5.6 \pm 0.13$  ( $P < 0.001$ ) против  $0.25 \pm 0.04$  штук у интактных животных (табл.1.рис.4.). При дифференцировании конкрементов желчного пузыря, сообразных у опытных и контрольных животных в зависимости от цвета их окраски, были обнаружены следующее закономерности: все (100 %) конкременты желчного пузыря интактных животных имели чёрную окраску (рис. 4). Конкременты желчного пузыря хомяков, получавших в течении 6 месяцев сухую ХГЛД, в 85 % случаев имели бледно-желтую окраску. Конкрементов с коричневой окраской было 9,6 %. В группе животных, ежедневно получавших в течение 6 месяцев наряду с сухой ХГЛД ещё «Урсослит» в дозе 50 мг/кг массы, только в желчном пузыре 1 животного из 5 был обнаружен 1 камень размером 2,5 мм. Песок и мелкие камни во всех случаях отсутствовали. У животных, получавших по той же схеме 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты в дозе 50 мг/кг массы, конкременты в желчном пузыре были обнаружены в 2 из 5 случаев, что составляло 60 %.

Таблица 1.

Темп развития холелитаза и характера конкрементов желчного пузыря у интактных и опытных хомяков, получавших в течение 6 месяцев холелитогенногиперлипидемическую диету (ХГЛД\*)

№ п/н	Серия опытов и дозы в мг/кг массы (число животных)	Число и % животных с конкрементами в желчн. пуз.	Среднее число конкрементов на 1 животное, в т.ч.		
			Всего:	Каменей 2-6 мм	песка
1	Интактные (обычная диета) (5)	1 (20%)	0,25±0,04	0,125±0,2	_____
2	Контроль +ХГЛД (5)	4 (80%)	$\frac{5,6 \pm 0,13}{0,005}$	$\frac{3,8 \pm 0,08}{0,003}$	2,2±0,2
3	ХГЛД+«Урсослит» 50 мг/мл 1-раз в день в течение 6 месяцев (5)	1 (20%)	0,025	0,025	_____
4	ХГЛД+УДХК в дозе 50мг/кг 1раз в день в теч 6 месяцев (5)	2 (60%)	$\frac{1,45 \pm 0,01}{0,005}$	$\frac{2,1 \pm 0,3}{0,003}$	$\frac{1,1 \pm 0,3}{0,01}$

Таким образом, «Урсослит» в дозе 50 мг/кг массы в среднем в 3-4 раза активнее предупреждал возникновение холелитаза у подопытных хомяков, чем Урсофальк в таких же дозах. Биохимическими исследованиями установлено, что у хомяков, получавших в течение 6 месяцев в качестве корма холелитогенную диету, резко нарушается химизм желчи в сторону повышения её литогенности. Повышались концентрация холестерина и особенно билирубина ( $P < 0,001$ ) в желчи.

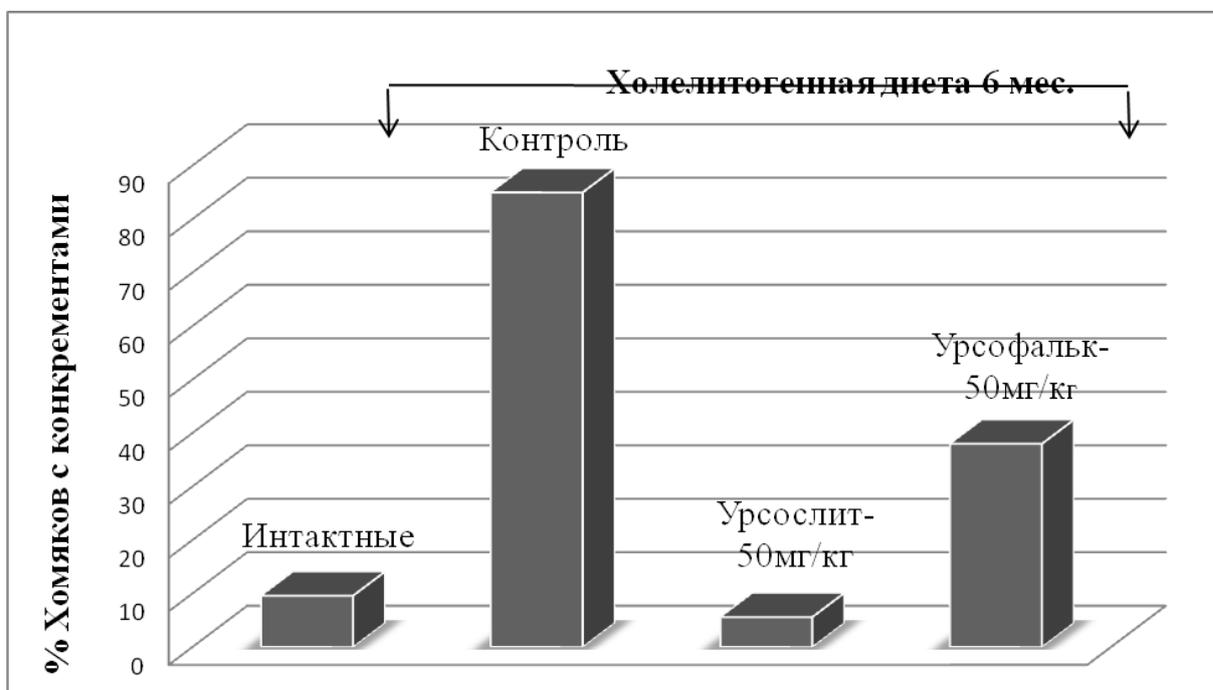
Содержание холановых кислот (желчных кислот) уменьшалось в 3 раза ( $P < 0,001$ ), а концентрация фосфолипидов почти в 3,5 раза ( $P < 0,001$ ), ХХК у контрольных животных уменьшалось в 2,5 раза ( $P < 0,001$ ). Урсослит в дозе 50 мг/кг массы, введенный 1 раз в день в течение 6 месяцев, по всем изучаемым параметрам биохимических показателей предупреждал возникающее в результате приёма ХГЛД нарушение химизма желчи.

Таким образом, предположенная сухая холелитогенная диета при длительном введении способствовала развитию холелитиаза более, чем у 80 % хомяков. Механизм образования желчных камней связан с повышением синтеза холестерина и билирубина, а также с резким снижением секреции суммарных желчных кислот и фосфолипидов в желчи.

Из проведенных исследований можно сделать следующее заключение.

Пропан-1,2-диолювый эфир  $3\alpha,7\beta$ -дигидроксихолановой кислоты «Урсослит» проявляет выраженное холеретическое, гипохолестерини-

мическое, литолитическое действия, повышая содержание суммарных желчных кислот, особенно  $3\alpha,7\alpha$ -дигидрокси $5\beta$ -холановой кислоты и фосфолипидов, уменьшая высокую литогенность желчи, восстанавливая химизм желчи, проявляющиеся в уменьшении содержания холестерина на 30 %.



**Рисунок 4 - Лечебное действие «Урсослит»-а при экспериментальном холелитиазе.**

### **8. Противомикробная активность $12\alpha$ -тозилоксифира $3\alpha,7\alpha$ -диацетокси- $5\beta$ -метилхолановой кислоты (32)**

Наше исследование в данном направлении посвящено изучению противомикробной активности  $12\alpha$ -тозилоксифира  $3\alpha,7\alpha$ -диацетокси- $5\beta$ -метилхолановой кислоты (32). Проведенные эксперименты по определению токсичности и переносимости полученного соединения проводили на лабораторных животных. Эксперименты проводили в трех повторностях. Опыты показали, что максимально переносимая доза (МПД) соединения (32) для белых мышей равна  $LD_{50}$  820 мг/кг,  $LD_{50}$  965 мг/кг. Смертельная доза  $LD_{100}$  составляет 1370 мг/кг. Подкожное введение соединения (32) однократно в течение 7 дней морским свинкам в дозе 0,018 г/кг живой массы не вызывает каких-либо изменений от физиологических норм. При патологоанатомических вскрытиях макроскопических исследований в печени, селезенке, почках, мышцах, надпочечнике

и лимфатических узлах не зарегистрировано. Из данных эксперимента видно, что соединение (32) является нетоксичным.

В таблице 2 приведены данные об острой токсичности соединения сравнительно с препаратом этонием при подкожном введении мышам. Противомикробную активность 12 $\alpha$ -тозилоксиэфира 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -диацетокси-5 $\beta$ -метилхолановой кислоты определяли *in vitro* методом серийных разведений по отношению к половым культурам: стафилакокку, нокардии, коринбакерии, пастареллам, выделенным из больных респираторным заболеванием животных.

Таблица 2.

**Характеристика острой токсичности соединения (32) и сравнительного препарата этония**

Соединение	Параметры токсичности, мг/кг		
	МПД	ЛД <sub>50</sub>	ЛД <sub>100</sub>
12 $\alpha$ -тозилоксиэфира 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ , - диацетокси-5 $\beta$ -метилхолановой кислоты (32)	820	965	1370
Этоний	265	510	990

Подавляющая концентрация активности исследуемых соединений составляла по отношению к стафилакокку-35,2-60,3; нокардии- 145-238, коринбакерии -138-159, и пастареллам - 95-110 мкг/мл. Надо отметить, что соединение (32) обладает выраженным бактерицидным действием к полевым штаммам: стафилакокку, нокардии, коринбакерии, пастареллам и не уступает известному препарату этонии.

**9. Газохроматографическая оценка сывороточных высших жирных и холановых кислот у больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом**

Известно, что в условиях гиперинсуленемии в жировой ткани нарастает липолиз с высвобождением большого количества свободных жирных кислот в печени, снижение скорости окисления которых приводит к отложению триглицеридов в гепатоцитах, что способствует развитию её жировой болезни. Морфология жировой болезни печени не позволяет конкретно определить степень участия насыщенных жирных кислот в развитие этого процесса. Результаты определения содержания высших жирных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом представлены в таблице 3. На рисунке 5 приведена контрольная хроматограмма высших жирных кислот. На основе проведенных исследований можно отметить, что у больных жировой болезнью печени по сравнению с кон-

трольной группой значительно возросло содержание насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот.

На основе полученных данных (таблица 3) построен график зависимости уровня жирных кислот от стадии заболевания (рис.6). Это явление можно охарактеризовать следующим образом: при снижении скорости окисления содержание свободных насыщенных жирных кислот в печени увеличивается, что приводит к отложению избыточного количества триглицеридов в гепатоцитах, и в результате этого происходит накопление большого количества липопротеидов очень низкой плотности.

**Таблица 3.**

**Содержание высших жирных кислот в сыворотке крови здоровых лиц, больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом (в % от общего содержания,  $M \pm m$ ).**

Жирные кислоты	Практически здоровые (n=22)	СТЕАТОЗ			Стеатогепатит (n=21)
		I ст. (n=21)	II ст. (n=39)	III ст. (n=39)	
Пальмитиновая	19,50±0,70	22,90±0,78	18,61±0,64	18,57±0,63	47,93±1,71
Стеариновая	9,50±0,55	13,41±0,78	12,52±0,73	16,26±0,94	25,49±1,47
Олеиновая	24,05±0,94	32,2±1,25	29,63±1,15	38,11±1,4	57,23±2,24
Линолевая	22,80±0,31	8,35±0,10	11,45±0,14	10,41±0,12	13,65±0,17
Линоленовая	6,62±0,09	7,28±0,09	7,08±0,09	3,55±0,047	16,50±0,22
Арахидоновая	8,80±0,27	15,80±0,49	11,77±0,36	7,77±0,24	33,29±1,10
Сумма:					
∑ Насыщенных	29±1,41	36,31±1,74	31,13±1,48	34,83±1,66	73,42±3,57
∑ Мононенасыщенных	24,05±1,04	32,2±1,25	29,63±0,88	38,11±1,49	57,23±2,24
∑ Полиненасыщенных	38,22±1,69	31,43±1,37	30,03±1,31	21,73±0,95	63,44±2,79

В этом случае, отложившиеся триглицериды образуются в основном из насыщенных жирных кислот.

Избыточное поступление жирных кислот в печень приводит к усилению синтеза в ней триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности, увеличивая их содержание в крови.

Эти процессы способствуют развитию жировой болезни печени

Таким образом, представленные данные является достоверными и их можно использовать в качестве дополнительного теста с целью постановки точного диагноза и эффективного лечения больных стеатозом и стеатогепатитом.

Все это показывает перспективность развития всесторонних исследований по выявлению существующей связи между химией холестерина, холановых и жирных кислот, а также, других компонентов желчи и сыворотки, включая их трансформацию и методы определения.

Разработка оптимальных условий определения холановых кислот и использование этих результатов для диагностики стеатоза на различных стадиях и стеатогепатита в соответствии с настоящим исследованием, представляет собой важное значение, неопианное в литературе.

Целью нашего исследования является нахождение дополнительного метода и подхода, которые по сравнению с другими существующими методами были бы более точными и информативными в определении содержания холановых кислот (на примере 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -тригидрокси-, 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -дигидрокси-, 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-, 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -трикето- и 3 $\alpha$ -гидроксихолановых кислот) будучи в тоже время нетрудоёмкими и простыми.

Преобразование холестерина в холановые кислоты осуществляется гепатоцитами и считается одной из важных и специфических функций печеночных клеток. Следовательно, уровень холановых кислот в сыворотке при различных поражениях печени отражает степень нарушения их синтеза печенью, а данные об их количественном составе могут служить ценной информацией о функциональном состоянии гепатоцитов. Преимущество данного подхода к диагностике жировой болезни печени заключается в том, что сдвиги в содержании холановых кислот в сыворотке крови у больных стеатозом на различных стадиях и стеатогепатитом наступают раньше, чем другие показатели изменения функционального потенциала печени, в связи с чем, они являются более чувствительными тестами.

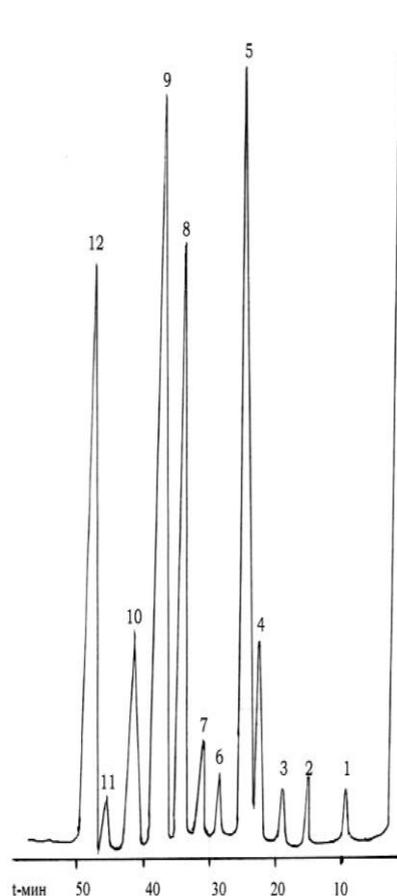


Рисунок 5 - Хроматограмма метиловых эфиров жирных кислот в сыворотке крови у здоровых людей.  
1 - C<sub>10:0</sub>, 2 - C<sub>14:0</sub>, 3 - C<sub>15:0</sub>, 4 - C<sub>16:1</sub>, 5 - C<sub>16:0</sub>, 6 - C<sub>17:1</sub>, 7 - C<sub>17:0</sub>, 8 - C<sub>18:0</sub>, 9 - C<sub>18:1</sub>, 10 - C<sub>18:2</sub>, 11 - C<sub>18:3</sub> и 12 - C<sub>20:4</sub>

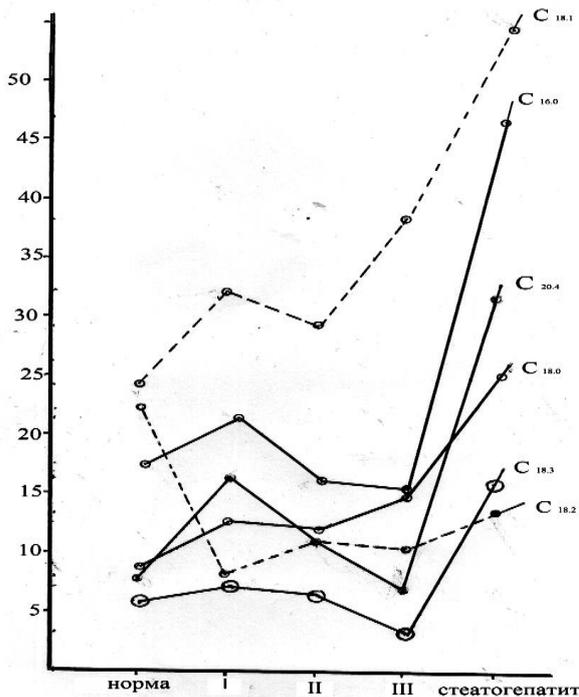


Рисунок 6 - График зависимости содержания высших жирных кислот в сыворотке крови здоровых лиц, больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом.

Холановые кислоты являются конечным продуктом метаболизма холестерина и одним из самых важных путей его выведения из организма. Все результаты газохроматографического анализа холановых кислот приведены в таблице 4.

Полученные результаты показывают, о том, что у больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом значительно возрастало суммарное содержание холановых кислот. На основе полученных результатов построили график содержания холановых кислот в зависимости от стадии болезни печени.

Известно, что холановые кислоты соединяются с высшими жирными кислотами, образуя растворимые в воде комплексы (холиеновые кислоты), которые поступают в стенку кишечника и в эпителиальные клетки кишечных ворсинок, вновь распадаются на желчные и жирные кислоты.

зую растворимые в воде комплексы (холиеновые кислоты), которые поступают в стенку кишечника и в эпителиальные клетки кишечных ворсинок, вновь распадаются на желчные и жирные кислоты.

Таблица 4.

Содержание холановых кислот в сыворотке крови здоровых людей, больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом (в мг/мл)

№	Холановые кислоты	Практически здоровые люди (n=24)	СТЕАТОЗ			Стеатогепатит
			I стадия n=24	II стадия n=39	III стадия n=13	
1	3α-гидрокси-	0,0010±0,0002	0,019±0,0003	0,028±0,0005	0,031±0,0005	0,076±0,0012
2	3α,12α-дигидрокси-	0,0033±0,0003	0,041±0,007	0,0048±0,009	0,089±0,010	0,11±0,08
3	3α,7α-дигидрокси-	0,0066±0,0005	0,095±0,010	0,088±0,009	0,093±0,010	0,29±0,02
4	3α,7α,12α-тригидрокси	0,0068±0,0005	0,55±0,10	0,60±0,11	0,13±0,02	1,48±0,11
5	3α,7α,12α-трикето-	-----	0,009±0,002	0,022±0,005	0,085±0,0013	0,019±0,002
6	∑-холановых кислот	0,017±0,003	0,71±0,012	0,74±0,13	0,42±0,07	1,97±0,34

*n* = количество здоровых и больных людей

Желчные и жирные кислоты входят в состав растворимых молекулярных комплексов в различных соотношениях, т. е. на каждую молекулу жирной кислоты приходится не менее 2 и не более 4 молекул холановых кислот.

Таким образом, показано, что при газохроматографическом анализе холановых кислот в сыворотке крови больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом значительно возрастало содержание холановых кислот, чем в норме и установлено, что это происходит за счет активации процесса гидролиза холеиновых кислот.

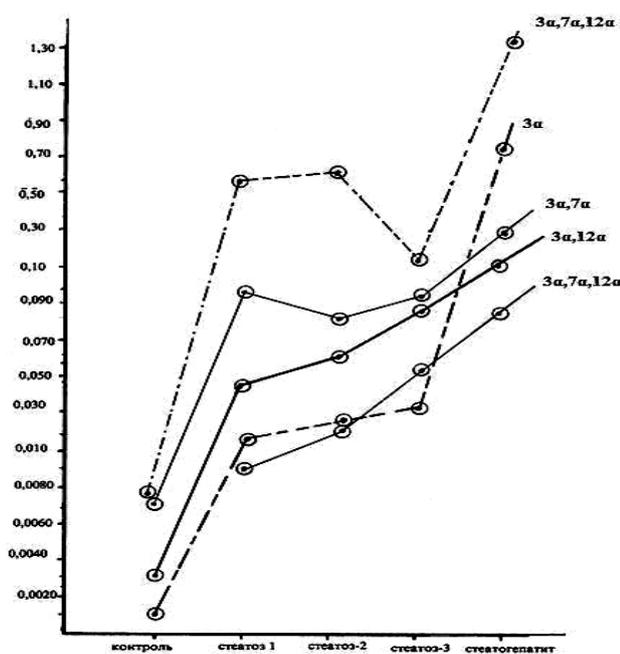


Рисунок 7. График зависимости содержания холановых кислот в сыворотке крови здоровых лиц, больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом.

## ВЫВОДЫ

1. Изучено поведение холановых кислот и их различных производных в реакциях различного характера, на основе использования карбоксильных, гидроксильных и глицидных групп в полученных сложных эфирах, метокси, этоксиаминопропиловых эфиров, ацилпроизводных, тозилоксиэфиров и пропан-1,2-диоловых эфиров, которые позволили синтезировать новые биологически активные соединения с комплексом практически ценных свойств.

2. Найден оптимальные условия синтеза ацилпроизводных сложных эфиров 3α, 7β-дигидрокси-5β-холановой кислоты и показано, что выход продуктов ацилирования повышается при использовании метилового и этилового эфиров соответствующей кислоты. Установлено, что при использовании двухкратного избытка ацилирующего агента и продолжения времени и повышения температуры реакции, гидроксильная группа находящиеся в 7β-положении подвергается ацилированию.

3. Исследовано поведение глицидного эфира 3α,7α,12α-тригидрокси-5β-холановой кислоты в реакциях взаимодействие со сложными эфирами различных аминокислот и пептидов, в результате чего был получен ряд метокси, этоксиоксиаминокислотных и дипептидных эфиров соответствующих кислот.

4. Изучены химические свойства метиловых эфиров холановых кислот и выявлены оптимальные условия взаимодействия гидроксильных групп с п-толуолсульфохлоридом, приводящие к получению соответствующих тозилоксиэфиров, проявляющих антимикробные свойства.

5. Найдены оптимальные условия синтеза пропан-1,2-диолевых эфиров холановых кислот исходя из натриевых солей соответствующих кислот и  $\alpha$ -монохлоргидрином глицерина, с целью получения литолитических и гепато-протективных средств.

6. Впервые предложена модифицированная методика определения содержания холановых и высших жирных кислот в сыворотке крови методом ГЖХ у больных стеатозом печени на различных стадиях и стеатогепатитом, результаты которых можно использовать для диагностики и эффективного лечения различных патологий печени.

7. Синтезировано и установлено строение более 50 новых производных холановых кислот, среди которых выявлены вещества, обладающие сильным антибактериальным, холелитолитическим и гипохолестеринемическим свойствами по сравнению с известными средствами аналогичного назначения.

#### **Основные результаты диссертации отражены в следующих публикациях:**

1. **Самандаров, Н.Ю.** Синтез на основе глицидного эфира  $3\alpha,7\beta$ -дигидроксихолановой кислоты. / Н. Ю. Самандаров., А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов. //Республиканская конференция «Координационная химия и ее значение в развитии народного хозяйство» с международным участием, посвященная памяти д,х,н., прфессора Юсуфова Зухуриддина Нуриддиновича. -2011г. Душанбе - С.158-161

2. **Самандаров, Н.Ю.** Некоторые реакции глицидного эфира  $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидроксихолановой кислоты. /Н.Ю. Самандаров. А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов. // №1/3 (85),-2012г. Душанбе. С. 208-210.

3. Кадыров А.Х. Газохроматографическое оценки сывороточное высших жирных кислот у больных жировой болезни печени/ А.Х. Кадыров, С. С. Саидов, М.К. Абдурахимова, **Н.Ю. Самандаров.** //Международный научно-исследовательский журнал №4(11) Часть1 2013 С. 50-53.

4. **Самандаров, Н.Ю.** Получение некоторых сложных эфиров  $3\alpha,7\beta$ - дигидроксихолановой кислоты. / Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Вестник №1/1 (102),-2013г. С. 142-144.

5. **Самандаров, Н.Ю.** Синтез на основе глицидного эфира 3 $\alpha$ ,7 $\beta$  – дигидроксихолановой кислоты. / Н. Ю. Самандаров, А. Х. Кадыров, С.И. Раджабов. // Международная конференция «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты их применения», посвященная международному году химии и памяти д.х.н., профессора член-корреспондента АН РТ Кимсанова Б.Х. Душанбе, 2011г. ТНУ (28-29 октября 2011г.) С. 68-70.

6. **Самандаров, Н.Ю.** Синтез сложных эфиров 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ – дигидрохолановой кислоты./ Н. Ю. Самандаров., А.Х. Кадыров., С.И. Раджабов. // Международная конференция «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты их применения», посвященная международному году химии и памяти д.х.н., профессора член-корреспондента АН РТ Кимсанова Б.Х. Душанбе, 2011г. ТНУ (28-29 октября 2011 г) С. 70-71.

7. Кадыров, А.Х. Синтез ацилпроизводных сложных эфиров 3 $\alpha$ , 7 $\beta$  – дигидроксихолановой кислоты. /А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов, **Н.Ю. Самандаров.** // Журнал научных публикации аспирантов и докторантов, -2012. №11. С. 107-110).

8. **Самандаров, Н.Ю.** Синтез и изучение строения некоторых производных 3 $\alpha$ ,7 $\beta$  –дигидроксихолановой кислоты./ Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов, М.К. Абдурахимова, Э. Пулатов. //Вестник ТНУ, 2014г №1/1 (126), С 145-148.

9. Кадыров, А.Х. Синтез тозилоксиэфиров некоторых производных холановых кислот./ А. Х. Кадыров, Б. Х. Махкамова, **Н. Ю. Самандаров**, С. П. Султонмамадова, С. И. Раджабов. // Вестник ТНУ, 2013. №1/3 (110), С. 145-147.

10. Кадыров, А.Х. Исследование гепатопротективных и холелитолитических свойств «Урсослит»-а /А.Х. Кадыров., **Н.Ю. Самандаров.**, Ш.А. Кодиров., Б.Х. Махкамова.// «Медицинская наука и образование» материалы 62- ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибн Сино, посвященной 20-летию Конституции Республики Таджикистан. Душанбе, 2014г – С. 218-219.

11. Самандаров, Н.Ю. Поведение сложных эфиров 3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси холановой кислоты в реакциях ацилирования. /**Н.Ю. Самандаров**, А.Х. Кадыров, Б.Х. Махкамова, П.Ш. Сухробов.// Достижения и перспективы развития медицинской науки. Материалы IX годичной научно практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. Душанбе, 2013г. – С. 272.

12. Кадыров, А.Х. Разработка технологии получения 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -тригидрокси-5 $\beta$ -холановой кислоты из желчи крупного рогатого скота./ Кадыров А.Х., Кодиров Ш.А., **Самандаров Н.Ю.**// Сборник научных статей региональной конференции на тему «Состояний науки в Республике» Душанбе, 2015 – С. 109-116.

13. Кадыров, А.Х. Синтез, свойства пропан-1,2-диолевых эфиров холановых кислот /Кадыров А.Х., **Самандаров Н.Ю.** Кодиров Ш.А., //Материалы республиканской конференции: «Состояние химической науки её преподавание в образовательных учреждениях Республики Таджикистан» Душанбе, 2015. -С. 99-104.

### Изобретения:

1. Патент РТ № ТЈ 525. Способ диагностики жировой болезни печени / Кадыров А.Х., Мироджов Г.К., Худжамуродов М.Н., **Самандаров Н.Ю.**, Кодиров А.А., Абдурахимова М.К., Султонмамадова М.П.// Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 4.09.2011 г.

2. Патент РТ № ТЈ 583. 3-хлорбензо (В) тиофен-2-карбоксии гидразид- 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -дигидрокси-12-кетохолановой кислоты, обладающий антибактериальной активностью /Кадыров А.Х., Мироджов Г.К., Назарова З. Дж., Махкамова Б. Х., **Самандаров Н.Ю.**, Султонмамадова М.П., Абдурахимова М.К., //Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 12. 07. 2013г.

3. Патент РТ № ТЈ 643. Настойка «Фитосуман», обладающая бактериостатическим действием. /Кадыров А.Х., Махкамова Б. Х., **Самандаров Н.Ю.**, Холов Ё. К., Кадыров Ш. А.// Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 14. 05. 2014 г.

4. Патент РТ № ТЈ 524. Способ диагностики жировой болезни печени /Кадыров А. Х., Мироджов Г.К., Худжамуродов М.Н., **Самандаров Н.Ю.**, Кодиров А.А., Абдурахимова М.К., Султонмамадова М.П.// Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 4. 09. 2011 г.

5. Патент РТ № ТЈ 662. 12 $\alpha$ -тозилоксиэфир -3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -диацетокси -5 $\beta$ -метилхолановой кислоты в качестве противомикробной средства. Кадыров А.Х., Махкамова Б. Х., **Самандаров Н.Ю.**, Назарова З. Дж, Кадыров Ш. А. // Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 09. 06. 2014г.

6. Патент РТ № 583. ТЈ Пропан 1,2-диолевый эфиров 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -дигидроксихолановой кислоты в качестве холелилитического и гипохол-

лестеринемического средства /Кадыров А.Х., Мироджов Г.К., Махкамова Б. Х., **Самандаров Н.Ю.**, Султонмамадова М, П., Абдурахимова М.К. // Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 12. 07. 2013г.

Поступило в печать 30.01.2016. Подписано в печать  
30.01.2016. Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная.  
Гарнитура литературная. Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 1,7. Тираж 100 экз. Заказ № \_\_\_\_\_

---

Отпечатано в типографии ООО «Эр-граф».  
734036, г. Душанбе, ул. Р. Набиева 218.