

## XINOLIN ALKOLOIDI EVOKSIN VA UNING HOSILALARINING TOKSIKLIGINI GUSAR ONLINE PLATFORMASIDA O'RGANISH

<https://doi.org/10.70728/tech.v3.i05.002>

**Sunnatillo Salimov**

*Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy Universiteti Kimyo fakulteti magistranti. Tel: +998917984818, E-mail: salimovsunnatillo0@gmail.com*

**Sherzod Jo'raqulov**

*O'zR FA S.Yu. Yunusov nomidagi O'simlik moddalari kimyosi instituti alkaloidlar laborotiriyasi mudiri, k.f.d. katta ilmiy xodim*

**Xoliqov Tursunali**

*Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy Universiteti Kimyo fakulteti, Organik va neft-gaz kimyo kafedrası professori, k.f.d.*

**Sherzod Turayev**

*Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy Universiteti Kimyo fakulteti, Organik va neft-gaz kimyo kafedrası katta o'qituvchisi, PhD*

**Annotatsiya:** Bugungi kunda kimyoda yangi moddalar sintez qilinishi bilan birgalikda biologik faolligini tekshirish ham muhim ahamiyat kasb etmoqda. Biologik faolligini o'rganishga esa juda ko'p mablag' va vaqt kerak. Pass online va Gusar online kabi platformalar orqali moddalarning biologik faolligi va toksikligi kabi xossalari haqida nazariy ma'lumot olish mumkin. Ushbu tadqiqot davomida xinolin alkaloidi evoksin hamda hosilasini Gusar online platformasi orqali toksiklik xususiyatlari o'rganildi.

**Kalit so'zlar:** In Silico, Pass online, Gusar online. Pa qiymat, Pi qiymat, toksiklik, Acute Rat Toxity, LD50 qiymat, in AD va out of AD.

## ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ХИНОЛИНОВОГО АЛКАЛОИДА ЭВОКСИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЛАТФОРМЫ GUSAR ONLINE

**Аннотация:** В современной химии наряду с синтезом новых соединений важное значение приобретает изучение их биологической активности. Исследование биологической активности требует значительных ресурсов и времени. Теоретические данные о свойствах, таких как биологическая активность и токсичность, можно получить с помощью платформ PASS Online и Gusar Online. В рамках настоящего исследования токсичность хинолинового алкалоида эвоксина и его производных была изучена с использованием платформы Gusar Online.

**Ключевые слова:** In Silico, PASS Online, Gusar Online, значение Pa, значение Pi, токсичность, Acute Rat Toxicity, значение LD50, in AD, out of AD.

Hozirgi kunda zamonaviy tibbiyotda yangi, samarali, sifatli, xavfsiz, biologik faol birikmalarni yaratish, ularni turli kasalliklarga qarshi muvaffaqiyatli qo'llash yuzasidan dunyo olimlari tomonidan ilmiy izlanishlar olib borilmoqda. Bugungi kunda kimyoda

yangi moddalar sintez qilingani sari moddaning fizik-kimyoviy xossalrigina qolmay uning biologik faolligini tekshirish talab darajasida bo'lmoqda. Biologik faolligini o'rganishga esa juda ko'p mablag' va vaqt kerak. In Silicoda esa bu muammoni kam xarajat va qisqa vaqt ichida hal qilish mumkin. "In silico" – bu biologik yoki kimyoviy jarayonlarni kompyuter modellari, algoritmlar va dasturlar yordamida simulyatsiya qilish usuli. Moddalarning biologik faolligini In Silico (kompyuter yordamida) usullar bilan o'rganishda PASS Online va GUSAR kabi platformalardan foydalanish mumkin. PASS Online (Prediction of Activity Spectra for Substances) - tekshirilayotgan moddaning qaysi kasalliklarga qarshi samaradorligini taxmin qilish imkonini beradi. GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) - Moddaning toksikligi (LD50), farmakokinetikasi (ADSME) va biologik ta'siri haqida bashorat qilish imkonini mavjud.

### **Adabiyotlar tahlili**

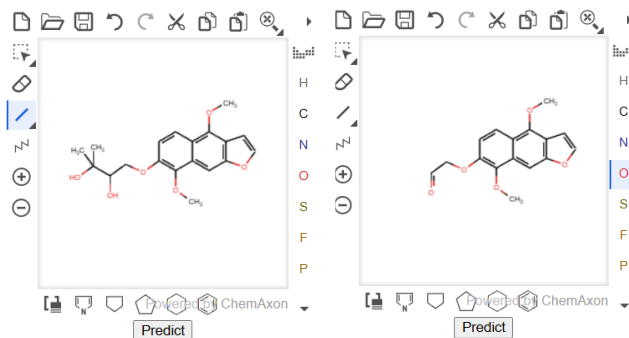
Biologik faol moddalar orasida alkaloidlar, jumladan xinolin alkaloidlari ularning hosilalari, biologik faol birikmalarning asosiy manbalari ekanligi va bugungi farmatsevtika va tibbiyot sohalarida alohida ahamiyat kasb etayotganligini ko'rishimiz mumkin. Jumladan, saraton hujayralariga, zamburug'larga, bakteriyalarga, viruslarga va hokazo[1-4]. Dori vositalarini yaratishning klassik usuli biologik faol birikmalarni qidirish, sintez qilish, farmakologik va klinik sinovlarni o'z ichiga oladi, ammo katta resurslar va vaqt talab etadi. Shu sababli, biologik faollikni In Silico usullari bilan o'rganishda PASS Online, GUSAR, SwissADME kabi platformalardan foydalanish samarali hisoblanadi. Toksiklikni aniqlashda GUSAR va ProTox-II dasturlari yordamida tajribasiz o'lchanadi, bu LD<sub>50</sub> (50% hayvonlarni o'ldiradigan doza, mg/kg), LC<sub>50</sub> (havo/suv konsentratsiyasi) va IC<sub>50</sub> (50% ingibirlash) ko'rsatkichlari bilan baholanadi. GUSAR'da toksiklik in AD (yuqori ishonchlik) va out of AD (past ishonchlik) holatlari bilan belgilanadi. [5-7]

### **Tadqiqot metodologiyasi**

Tadqiqot davomida tanlangan birikmalarning toksiklik ko'rsatkichlarini (LD<sub>50</sub>, LC<sub>50</sub>) aniqlashda **GUSAR** dasturiy ta'minotidan foydalanildi. Metodologiya "tuzilish – o'tkir toksiklik" miqdoriy bog'liqlik modellariga (**QSAR**) asoslangan bo'lib, unda moddalarni organizmga kiritishning 4 xil usuli bo'yicha LD<sub>50</sub> ko'rsatkichlarining kompyuter bashorati orqali amalga oshirildi. Ushbu *in silico* yondashuv bioetika tamoyillariga amal qilgan holda, moddalarning toksiklik darajasini yuqori aniqlikda va qisqa muddatda baholash imkonini berdi.

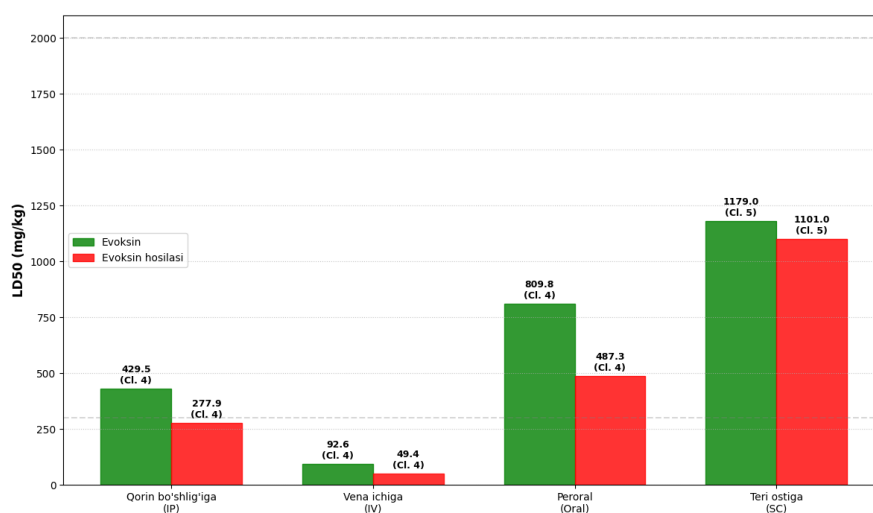
### **Tahlil va natijalar**

Tadqiqot davomida xinolin alkaloidi evoksin hamda uning oksidlanishidan hosil bo'lgan hosilasi 2-(4,8-dimetoksinafto[2,3-b]-furan 7-iloksi)atsetaldegid (keyingi o'rinlarda aldegid deb keatiladi) ning toksikligi Gusar online platformasida o'rganildi. Boshlang'ish modda evoksin va uning hosilasi aldegidning tuzilishi va dastur interfeysini 1-rasmda ko'rish mumkin.



Rasm 1. Evoksin va hosilasi (2-(4,8-dimetoksinafto [2,3-b]-furan 7-iloksi(atsetaldegid)ning Gusar interfaysidagi ko'rinishi

Toksiklikni baholashda moddalarni organizmga kiritishning to'rtta asosiy usuli (IP, IV, Oral, SC) tahlil qilindi va olingan natijalar OECD tashkiloti klassifikatsiyasiga muvofiq guruhlandi (2-rasm).



Rasm 2. Evoksin va hosilasi (2-(4,8-dimetoksinafto [2,3-b]-furan 7-iloksi(atsetaldegid)ning LD<sub>50</sub> qiymatlari bo'yicha taqqoslanishi

Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, evoksinidagi vitsinal diolning oksidlanib aldegidga o'tishi barcha yuborish usullarida toksiklikning ortishiga (ya'ni LD<sub>50</sub> qiymatining pasayishiga) sabab bo'lgan. Eng keskin farq peroral (Oral) yuborish usulida kuzatildi: Evoksin uchun ushbu ko'rsatkich 809.8 mg/kg ni tashkil etgan bo'lsa, uning hosilasida bu qiymat deyarli ikki barobar kamayib, 487.3 mg/kg ga tushgan. Shunga qaramay, ikkala birikma ham ushbu yo'nalishda OECD tasnifi bo'yicha 4-klass (o'rtacha zaharli) birikmalar guruhida saqlanib qoldi.

Vena ichiga (IV) yuborish usuli ikkala modda uchun ham eng yuqori toksiklik xavfini ko'rsatdi. Xususan, Evoksin hosilasining IV yo'li orqali LD<sub>50</sub> qiymati 49.4 mg/kg ga teng bo'lib, bu uni 4-klassga mansubligini belgilaydi. Taqqoslash uchun, asosiy Evoksin birikmasida bu ko'rsatkich qariyb ikki barobar yuqori (92.6 mg/kg) ekanligi aniqlandi. Moddalarning eng xavfsiz yuborish usuli sifatida teri ostiga (SC) yuborish qayd etildi. Ikkala birikma ham ushbu usulda 1100 mg/kg dan yuqori ko'rsatkichlarni namoyon qilib, OECD tasnifi bo'yicha 5-klass (kam toksik) birikmalar qatoriga kirdi.

## Xulosa

Xulosa qilib shuni aytish mumkinki xinolin alkaloidi evoksin va aldegid hosilasi (2-(4,8-dimetoksinafto [2,3-b]-furan 7-iloksi(atsetaldegid) uchun moddani kiritishning 4 usuli (og'iz orqali, ichak ichiga, vena ichiga, teri ostiga) bo'yicha LD<sub>50</sub> qiymatini *in silico* usulda baholandi. *In silico* tahlillar shuni ko'rsatadiki, molekula strukturasi kiritilgan modifikatsiyalar moddaning biologik faolligini o'zgartirish bilan bir qatorda uning toksiklik xususiyatlariga ham ma'lum darajada ta'sir ko'rsatadi. Natijalar shuni ko'rsatadiki evoksin va uning aldegid hosilasi toksikologik jihatdan qulay bo'lib farmakologik tadqiqotlar uchun yuqori salohiyatga ega ekanligini ko'rish mumkin. Tadqiqot davomida foydalanilgan birikmalar OECD tasnifining asosan 4 va 5-klasslariga mansubligi ularning kam toksik moddalar qatoriga kirishidan va amaliy tibbiyot uchun xavfsizlik chegarasining yuqoriligidan dalolat beradi. Ushbu olingan bashoratli natijalar birikmalarning keyingi bosqichdagi *in vivo* sinovlari uchun ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi hamda hayvonlarda o'tkaziladigan tajribalar davomida xavfsiz va samarali dozalarni aniqlashda metodologik yo'nalishni belgilab beradi.

## FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Shang X. F. et al. Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I //Medicinal research reviews. – 2018. – T. 38. – №. 3. – C. 775-828.
2. Eastwood, FW; Hughes, GK; Ritchie, E. (1954). "Alkaloids of the Australian Rutaceae: *Evodia xanthoxyloides* F.Muell. IV. The structures of Evoxine and Evoxidine". Australian Journal of Chemistry. 7 (1): 87–98.
3. Waffo, AF; Coombes, PH; Crouch, NR; Mulholland, DA; El Amin, SM; Smith, PJ (2007). "Acridone and furoquinoline alkaloids from *Teclea gerrardii* (Rutaceae: Toddalioideae) of southern Africa". Phytochemistry. 68 (5): 663–7.
4. Kumar S., Bawa S., Gupta H. Biological activities of quinoline derivatives //Mini reviews in medicinal chemistry. – 2009. – T. 9. – №. 14. – C. 1648-1654
5. Askerova U. F. Prediction of acute toxicity for (Z)-3-(2-phenylhydrazinylidene) benzofuran-2 (3H)-one and its derivatives for rats using GUSAR program //New Materials, Compounds and Applications. – 2023. – T. 7. – №. 1. – C. 50-56.
6. Utaganovich F. S. et al. *in silico* and *in vivo* study of acute toxicity of the substance of the mee series //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2023. – T. 1. – №. 8. – C. 46-48.
7. 4. D.J. Bekchanov, R.A. Eshchanov, A.X. Xaitboyev, A.G. Eshimbetov. Kompyuter kimyo. Toshkent – 2020
8. Zakharov, A.B., Filimonov, D.A., Lagunin, A.A., & Poroikov, V.V. (2006). Certificate of official registration of the computer program GUSAR (General Unrestricted Structure Activity Relationships), №. 2006613591, Moscow, Federal Service for Intellectual Property, Patents and Trademarks