

1-бөлім
БОТАНИКА

Раздел 1
БОТАНИКА

Section 1
BOTANY

¹Айменова Ж.Е.,
²Дигель И.Э., ¹Ешибаев А.А.

¹Южно-Казахстанский
государственный университет им.
М. Ауэзова, Казахстан, г. Шымкент
²Аахенский университет прикладных
наук, Германия, г. Юлихъ

**Динамика накопления
лагохирзина в фитомассе
Lagochilus setulosus в течение
вегетационного периода и
особенности возделывания в
условиях типичного серозема**

L.setulosus предлагается для создания биологического препарата с гемостатическим эффектом – «Сетулин», основным действующим веществом которого является дитерпеноид – лагохирзин. Представлены результаты по содержанию и динамике накопления дитерпеноида лагохирзина в различных частях растения лагохилуса щетинистого (*L.setulosus*): в корнях, стеблях, листьях, цветках и чашелистиках в течение вегетационного периода, а также приведены результаты возделывания *L.setulosus* в условиях типичного серозема, ввиду эндемичности данного вида растения. Установлено, что динамика накопления лагохирзина в фитомассе нарастает с начала до середины вегетационного периода. С помощью химического анализа проб *L.setulosus* на предмет исследования локализации лагохирзина в различных органах растения установлено, что максимальное количество лагохирзина накапливается в чашелистиках растений. Выявлено, что *L.setulosus* можно возделывать в условиях типичного серозема, данному виду растений рода *Lagochilus* необходимо минеральное питание, кроме азотных удобрений, поскольку увеличение азотного питания приводит к гибели растений в фазе кушения и образования цветков. Сравнительное изучение дикорастущей и культурной форм *L.setulosus* показало, что в культивируемой фитомассе растений содержание лагохирзина на 17–20% больше, чем в дикорастущей.

Ключевые слова: *Lagochilus setulosus*, дитерпеноиды, лагохирзин, локализация, вегетационный период, Сетулин.

^{1*}Aimenova Zh.E.,
^{2*}Digel I.E., ¹Eshibaev A.A.

¹M. Auezov South Kazakhstan State
University, Kazakhstan, Shymkent
²Aachen University of Applied Sciences,
Germany, Julich

**Dynamics of accumulation
of lagochirzin in *Lagochilus
setulosus* phytomass during the
growing season and also features
of its cultivation in the conditions
of a typical sierozem**

L.setulosus is offered for creation of biopreparation «Setulin», possessing hemostatic action, the basic reactant of biopreparation is diterpen – lagochirzin. Results under the maintenance and dynamics of diterpen lagochirzin accumulation in various parts of *L.setulosus* are presented: in roots, stalks, leaves, flowers and calyx lobes during the growing season, and also results on conditions of cultivation *L.setulosus* in the conditions of a typical sierozem are resulted. From the obtained data is visible, that the given species of a plant is endemic. It is established, that dynamics of accumulation of lagochirzin in phytomass accrues from the beginning to the middle of the growing season. The chemical analysis of *L.setulosus* on a localization of lagochirzin in various organs of a plant, has shown, that the greatest quantity of lagochirzin collects in calyx lobes of the plants. Also it is established, that *L.setulosus* can be cultivated in the conditions of the typical sierozem, a mineral food is necessary for the given species of plants of *Lagochilus* genus, except nitric fertilizers. Comparative studying of wild-growing and cultural forms of *L.setulosus* has shown, that in the cultivated phytomass of plants the maintenance of lagochirzin on 17–20 % higher than in the wild-growing species.

Key words: *Lagochilus setulosus*, diterpenes, lagochirzin, localization, growing season, Setulin.

¹Айменова Ж.Е.,
²Дигель И.Э., ¹Ешибаев А.А.

¹М. Әуезов атындағы Оңтүстік
мемлекеттік университеті,
Қазақстан, Шымкент қ.
²Аахен қолданбалы ғылымдар
университеті, Германия, Юлих қ.

**Вегетациялық кезең
барысында *Lagochilus setulosus*
фитомассасында
лагохирзиннің жинақталу
динамикасы және қалыпты сұр
топырақ жағдайында егудің
ерекшеліктері**

L.setulosus гемостатикалық әсері бар биологиялық препарат – «Сетулинді» жасауға ұсынылады, оның құрамындағы негізгі әсер етуші зат дитерпеноид-лагохирзин болып табылады. Вегетациялық кезең барысында қылшықты лагохилус (*L.setulosus*) өсімдігінің әртүрлі бөліктері: тамыры, сабағы, жапырағы, гүлдерінде және гүл тостағаншаларындағы дитерпеноид лагохирзиннің болуы мен жинақталу динамикасы бойынша нәтижелер ұсынылған, сондай-ақ қалыпты сұр топырақ жағдайындағы *L.setulosus*-ты егу шарттары бойынша нәтижелер берілген, себебі аталған өсімдік түрінің эндемикалық өсімдік болып табылатындығы анықталған. Фитомассада лагохирзиннің жинақталу динамикасы вегетациялық кезеңнің басынан ортасына дейін артатындығы анықталған. *L.setulosus* үлгісін зерттеліп отырған заттың өсімдіктің әртүрлі мүшелерінде орналасуына жүргізілген химиялық сараптама өсімдіктің гүл тостағаншаларында лагохирзин ең жоғары болып анықталған. Сондай-ақ *L.setulosus*-ты қалыпты сұр топырақ жағдайында егуге болатындығы дәлелденді, *Lagochilus* туысының аталған түріне азоттық тыңайтқыштардан бөлек минералдық қорек қажет, себебі азоттық қоректендіруді арттыру өсімдіктің түптену және гүлдеу фазаларында тіршілігін жоюына алып келеді. *L.setulosus*-тың жабайы өсетін және мәдени формаларын салыстырмалы түрде зерттеу жабайы түріне қарағанда өсімдіктің мәденилендірілген фитомассасында лагохирзин мөлшерінің 17–20%-ға көбірек болатындығын көрсетті.

Түйін сөздер: *Lagochilus setulosus*, дитерпеноидтар, лагохирзин, орналасу, вегетациялық кезең, Сетулин.

**ДИНАМИКА
НАКОПЛЕНИЯ
ЛАГОХИРЗИНА
В ФИТОМАССЕ
*LAGOCHILUS SETU-
LOSUS* В ТЕЧЕНИЕ
ВЕГЕТАЦИОННОГО
ПЕРИОДА И
ОСОБЕННОСТИ
ВОЗДЕЛЫВАНИЯ
В УСЛОВИЯХ
ТИПИЧНОГО
СЕРОЗЕМА**

Введение

На сегодняшний день на отечественном рынке производства биопрепаратов наблюдается качественный скачок от эмпирической медицины к натуральной фармацевтике с научно подтвержденными параметрами качества и установленными механизмами действия. Все больше пациентов, врачей и фармацевтов признают преимущества фитопрепаратов, которые по качеству и эффективности не уступают химико-синтетическим медикаментам, а в отношении безопасности и отсутствия побочных эффектов даже превосходят их [1].

В связи с этим, значимость лекарственных средств растительного происхождения для лечения и профилактики различного рода заболеваний находит особое применение [2, 3].

В международном научно-производственном холдинге «Фитохимия» проводятся ширококомасштабные исследования различных лекарственных растений и создаются различные биологические препараты, основу которых составляют растительные соединения. Одним из таких препаратов является мазь «Биалм», разработанная на основе живицы сосны обыкновенной (*PinussilvestrisL.*). Живица, входящая в состав препарата, содержит сумму терпенов, состоящую из моно-, сескви- дитерпенов, их кислородосодержащих производных и смоляных кислот, всего содержится более 100 индивидуальных компонентов [4].

Изучению терпеноидов уделяется все большее внимание, поскольку согласно последним исследованиям терпеноиды могут проявлять противоопухолевые свойства. Так, в работах Лацерус Л.А., Барышникова А.Ю. приводятся данные о противоопухолевой активности различных групп веществ из класса терпеноидов растительного происхождения, в том числе – полученных из хвойных деревьев семейства *Pinaceae* [5].

Растения рода *Lagochilus* также известны своими лечебными свойствами благодаря наличию в них дитерпеноидов. Они издавна входили в список лекарственных растений Востока и широко использовались в народной медицине [6]. Однако, несмотря на ценные и разнообразные фармакологические свойства – гемостатические, седативные, гипотензивные, деаллер-

гизирующие, – большинство видов этого рода по сей день остаются без внимания исследователей. Особенно это касается видов лагохилуса, распространенных в странах Средней Азии [7].

В современной медицине растения рода *Lagochilus* используются в качестве источника гемостатических веществ – дитерпеноидов лагохилина и лагохирзина. Дитерпены из растительного сырья имеют большое значение в связи с их разносторонней высокой физиологической активностью, возможностью использования в качестве основы для получения эффективных кровоостанавливающих препаратов [8]. Известно, что разнообразие и содержание различных дитерпеноидных соединений в растениях *Lagochilus* высоки, однако более детально в химическом отношении они почти не изучены. Литературные данные свидетельствуют, что для многих видов растений рода лагохилус основным по содержанию дитерпеноидом является лагохилин [9]. В то время как, согласно литературным данным, дитерпеноид лагохирзин, содержащийся в *L.setulosus*, превосходит лагохилин по гемостатическим свойствам [10] (рисунок 1).

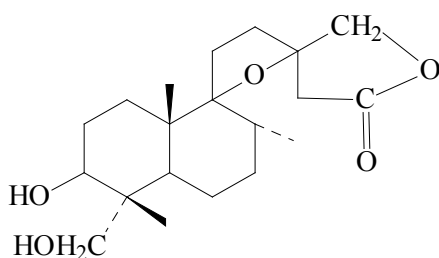


Рисунок 1 – Структурная формула лагохирзина [10]

Результатами наших более ранних исследований было установлено, что высокая гемостатическая эффективность препарата «Сетулин» на основе экстрактов *L.setulosus* связана с наличием в фитомассе растений именно лагохирзина [11]. В связи с этим, целью настоящего исследования являлось изучение содержания лагохирзина в различных частях растений лагохилуса щетинистого и динамики его накопления в течение вегетационного периода. Также следует отметить, что ценность *L.setulosus*, в качестве растительного сырья для создания кровоостанавливающего биопрепарата, подтверждена многочисленными исследованиями его гемостатической активности [9].

Вместе с тем, в ходе флористических исследований установлено, что сырьевая база

L.setulosus в естественных популяциях не является достаточной для систематического сбора сырья на этапе создания биопрепарата [12]. Данный факт обуславливает необходимость изучения условий интродукции данного вида, а также исследование значений содержания дитерпеноида лагохирзина в дикорастущем и культивируемом виде *L.setulosus*.

Материалы и методы

В качестве материала исследования нами были использованы корни, стебли, листья, цветки и чашелистики растений *L.setulosus*, собранные в Ордабасинском районе Южно-Казахстанской области, возле населенного пункта «Монтайтас» на южном склоне холма. Исследование динамики накопления лагохирзина в различных частях вегетативной массы растений проводили на основе проб, собранных в мае, июне, июле, августе и сентябре 2014 года. При этом анализировали общее содержание лагохирзина как в усредненной биомассе всех частей данного растения, так и в его отдельных органах.

Для химического анализа использовали воздушно-сухую измельченную фитомассу названных частей растений. Выделение лагохирзина из фитомассы *L.setulosus* проводили в 2 этапа: первый – удаление лагохилина, второй – обнаружение лагохирзина.

Удаление лагохилина проводилось согласно следующей методике [13]: 100 г мелкоизмельченного *L.setulosus* помещали в колбу Бунзена с тубусом и цилиндрической горловиной, стеклом марки ТС, объемом 2500 мл и заливали 1000 мл хлороформа. Колбу с содержимым, присоединив с обратным холодильником, нагревали на водяной бане в течение 1 часа. Затем экстракт охлаждали и фильтровали. Таким же способом экстракцию хлороформом повторяли 5-6 раз (из одного сырья). Далее хлороформные экстракты объединили и отгоняли хлороформ до получения сухого остатка. К сухому остатку добавляли 100 мл дистиллированной воды и нагревали 5 мин на водяной бане, затем добавили 150 мл 10% NaOH и продолжили нагревание на водяной бане в течение 30 мин. Водно-щелочную смесь, после охлаждения, многократно обрабатывали этиловым эфиром (5-6 раз). Объединенные эфирные экстракты концентрировали до 100 мл и оставляли для кристаллизации лагохилина, который затем отделили фильтрованием через взвешенный фильтр.

Обнаружение лагохирзина проводилось согласно следующей методике [14]: водно-щелочной раствор, после удаления лагохилина нейтрализовали 20%-ным раствором H_2SO_4 до слабокислой реакции ($pH=5$) и смесь 5-6 раз обрабатывали хлороформом. Хлороформные извлечения объединялись, концентрировались и далее хлороформ отгоняли. В результате получили сухой остаток, который пропускали через колонку с 100 г силикагеля SilicaGel диаметром пор от 5 до 10 мкм марки Merck (Германия) (диаметр колонки 2 см, высота 20 см) и элюировали смесью этиловый эфир-петролейный эфир (40:1); получили 20 фракций по 5 мл. Каждую фракцию подвергли хроматографическому анализу методом тонкослойной хроматографии с помощью пластин «Sorbfil» (Россия) типа ПТСХ-АФ-В-УФ.5-12 фракции содержали лагохирзин. Далее фракции объединяли, выпаривали, сухой остаток высушивали с помощью лиофильной сушки Zirbus-technology GmbH (Германия)

модель 100-5 с минимальной температурой $-80^{\circ}C$. Полученный сухой остаток взвешивали на аналитических весах ВСЛ-А (Россия).

Для определения условий интродукции *L.setulosus*, были использованы семена растений, собранные в вегетационный период, отмеченный максимальной локализацией лагохирзина в измельченной фитомассе *L.setulosus*. Первым этапом было инкубирование семян в количестве 100 шт в лабораторном сушевоздушном термостате ТС-1/20 СПУ (Россия) при температуре $28^{\circ}C$ в течение 5 суток (рисунок 2). Далее семена были посажены в 3 керамических сосуда ёмкостью 1,0 литр с использованием смеси почвогрунт, которую составляли перегной, серозем, кварцевый песок в соотношениях 1:1:1 по массе, по 20 семян в каждом сосуде. Оставшиеся 40 семян были посажены в почвенный субстрат для определения полевой всхожести семян – 20 семян осеннего и 20 семян весеннего посева.



Рисунок 2 – Выделение семян из *L.Setulosus*

Для увеличения статистической достоверности исследования данную методику повторяли 8 раз. Полученные данные усреднялись с учетом стандартного статистического отклонения.

Результаты исследования

По результатам химических анализов нами получен чистый лагохирзин в виде белого кристаллического вещества, характеризующееся R_f 0,48 (система V), температурой плавления $141-143^{\circ}C$ (из эфира) и $[\alpha]_D^{20} - 13,82^{\circ}$. Лагохирзин

хорошо растворим в метаноле, ацетоне, плохо в эфире, петролейном эфире, нерастворим в воде. При действии водного раствора едкого натра лагохирзин переходит в раствор и при последующем подкислении выделяется в неизменном виде, что доказывает его принадлежность к группе лактонов [15].

Нами была исследована динамика изменения содержания лагохирзина в наземной части *L. setulosus*, собранной ежемесячно, с мая по сентябрь. Результаты исследований приведены на рисунке 3, из которого видно, что содержание

лагохирзина в растении изменяется в течение вегетационного периода примерно в 3-4 раза и достигает максимального значения в августе.

Для эффективной заготовки фармацевтического сырья немаловажное значение имеет также выяснение локализации лагохирзина в различных органах растения. Изучение особенностей накопления лагохирзина в различных частях растений проводили на пробах, приготовленных из корней, стеблей, листьев, цветков и чашелистиков, собранных в августе и предварительно высушенных в тени. Химический анализ проб показал, что в корневой массе и стеблях растений лагохирзин в детектируемых количествах не накапливается. Низкое содержание это-

го вещества обнаружено и в цветках – не более 0,035% от исследуемой массы проб. Содержание лагохирзина в листьях также оказалось невысоким, не более 0,06%. Как показано на рисунке 4, наибольшее количество лагохирзина было обнаружено в чашелистиках растений – порядка 0,3% от массы проб.

Вероятно, это связано с тем, что *L.setulosus* является типичным ксерофитом. Листья у этих растений формируются только у основания главного стебля, причём только на ранних этапах вегетации (май, июнь). В апикальных частях главного стебля и во всех боковых стеблях листья видоизменены в колючки. Поэтому функцию листьев выполняют более массивные чашелистики.

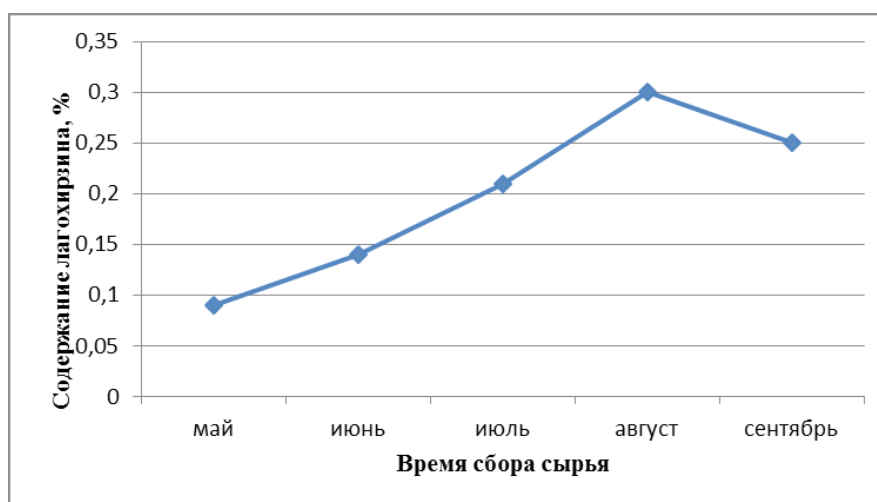


Рисунок 3 – Содержание лагохирзина в измельченной фитомассе *L.setulosus* по месяцам

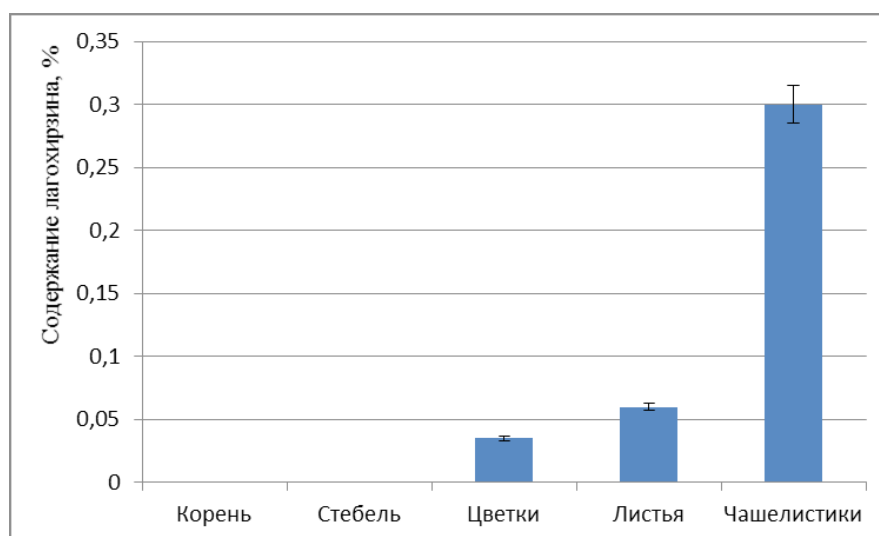


Рисунок 4 – Локализация лагохирзина в различных частях растения *L.setulosus*

Результаты исследования лабораторной всхожести семян *L.setulosus* в течение 3 месяцев показали, что общая всхожесть семян составила всего $7,8 \pm 0,3\%$.

Исследования полевой всхожести семян *L.setulosus*, проведенные в условиях агрофона типичного серозема показали результат в значении $2,9-3,0 \pm 0,1\%$. При этом показатели всхожести семян *L.setulosus* осеннего и весеннего посевов существенно не различались и составили также $2,7-2,9 \pm 0,2\%$. В результате исследований выявлено, что *L.setulosus* хорошо растет в теплице и переносит пересадку в полевые условия рассадой. Установлено, что оптимальной глубиной заделки семян в условиях серозема является 3,5-4 см. Результаты тестирования реакции на уровень минерального питания показали, что они оказывают положительное влияние на *L.setulosus*, за исключением азотного питания. Так, в ходе экспериментальных данных установ-

лено, что оптимальным уровнем фосфорного, калийного и азотного питания являются следующие показатели: P_2O_5 – 50 кг/га; K – 50 кг/га; N – 20 кг/га. Повышение дозы азота до N – 60 кг/га приводит к гибели растений в фазе кущения и образования цветков. Летний полив растений значительно продлевает срок вегетации растений на 35-45 дней, что также способствует повышению всхожести семян. Так, всхожесть семян с полевых опытов урожая 2014 года составила $58,8 \pm 2,4\%$.

Результатами исследований сравнительного содержания лагохирзина в культурной и дикорастущей форме *L.setulosus* было установлено, что содержание дитерпеноида лагохирзина в культивируемом растении на 20% выше, чем в дикорастущем (рисунок 5), что объясняется наличием минерального питания, а также наличием летнего полива, продлившего срок вегетации.

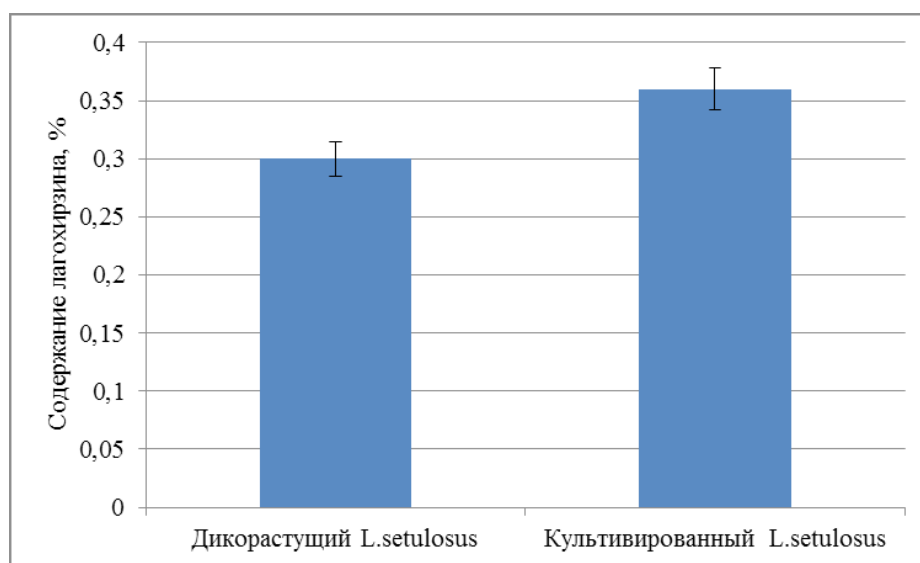


Рисунок 5 – Сравнительное содержание лагохирзина в дикорастущей и культурной формах *L.setulosus*

Обсуждение результатов

Полученные нами результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что в климатических условиях Южно-Казахстанской области наибольшее количество дитерпеноида лагохирзина в фитомассе растений *L.setulosus* накапливается в августе в чашелистиках растения (достигая порядка 0,3% от суховоздушной массы проб).

Результаты интродукции *L.setulosus* позволяют заключить, что данный вид можно возделывать в лабораторных и полевых условиях в целях получения фармацевтического сырья. Растения этого вида хорошо произрастают на типичном сероземе, отзывчивы к минеральному питанию и поливу, но очень чувствительны к высоким дозам азотного питания.

Сравнительное изучение дикорастущей и культурной форм *L.setulosus* в отношении на-

личия дитерпеноида лагохирзина показало, что в культивируемой фитомассе растений содержание лагохирзина на 17-20% больше, чем в дикорастущей. Выявленные закономерности

в динамике накопления лагохирзина, а также в условиях его интродукции использованы в создании биопрепарата гемостатического действия «Сетулин» на этапе выращивания *L.setulosus* [9].

Литература

- 1 Всемирная организация здравоохранения. Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора (GACP) лекарственных растений. -Женева. – 2003.-86 с.
- 2 Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов.). Самара: ООО «Офорт» – 2007. – 840 с.
- 3 Куркин В.А. Основы фитотерапии: учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. – Самара: ООО «Офорт». – 2009. – 963 с.
- 4 Пак Р.Н., Тусупбекова М.М., Батралиева А.К., Жугашева С.К., Снопкова В.А., Рахимов К.Д., Адекенов С.М. Ранозаживляющие и антимикробные свойства нейтральной фракции сосновой живицы // Химико-фармацевтический журнал. – 2003.-№6.-С.40.
- 5 Лацврус Л.А., Барышников А.Ю. Растительные терпеноиды как возможные противоопухолевые агенты // Российский биотерапевтический журнал. – 2010.-№1. – С.3-8.
- 6 Зайнутдинов У.Н. и др. Гемостатическая активность дитерпеноидов группы лагохилина и ее связь со структурой // Химия природных соединений. -2002. – Т. 3.- С. 135-136.
- 7 Зайнутдинов У.Н., Алимов Д.Н., Матчанов А.Д, Исламов А.Х., Тлегенов Р.Т., Бозорова Н.Х., Собирова Ф.А. Сравнительное изучение дикорастущей и культурной форм *Lagochilus inebrians* // Химия растительного сырья.-2011.-№2 -С.189-190.
- 8 Bobokulov Kh.M., Levkovich M.G., Islamov A.Kh., Zainutdinov U.N., Abdullaev N.D. Quantitative determination by pmr spectroscopy of Lagochilin in the substance and tablets of the Medicinal preparation Inebriin // Chemistry of natural compounds.- 2007.-Vol.43., No 2.– P.149-152.
- 9 Aimenova Zh.E., Eshibaev A.A., Elemanova Zh.R., Abil'daeva R.A., Daulbaj A.D. Effect of Setulin Hemostatic Drug Excipient on the Hemostasis in Rabbits with Experimental Hypocoagulation // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2016. – No.1.- P.195.
- 10 Aimenova Zh.E., Eshibaev A.A., Zainutdinov U.N. Research of areas of distribution of valuable medicinal species of plants of *Lagochilus Bunge (Lamiaceae)* genus of South Kazakhstan Territory // IV European conference on biological and medical sciences, Austria. – 2014.-P. 4-9.
- 11 Айменова Ж.Е., Выпова Н.Л., Зайнутдинов У.Н. Сетулин – новый гемостатик на основе сухого экстракта *Lagochilus setulosus* // «Узбекистонда табиий бирик малаар кимёсининг ривожива келажаги» илмий-амалий конференцияси материаллари туплами. – 2016.- С.307-308.
- 12 Айменова Ж.Е., Ешибаев А.А., Зайнутдинов У.Н., Акынова Л.А. Территориальное распространение и биологические свойства растений рода *Lagochilus*, произрастающих в южном регионе Казахстана и Республике Узбекистан // Вестник Семипалатинского государственного университета имени Шакарима – Семей, 2014.-С. 133-137.
- 13 Мараджапова Л.А. Фармакогностическое изучение *Lagochilus Gypsaceus Vved.* – Дисс.... канд. фарм. наук. -Ташкент, 2001 – 120 с.
- 14 Зайнутдинов У.Н. Дитерпеноиды растений рода *Lagochilus*. Дисс. ... доктора хим. наук.- Ташкент, 1993.- 211 с.
- 15 Zainutdinov U.N., Islamov R. and oth. Structure-activity relationship for hemostatic lagochilin diterpenoids // Chemistry of natural compounds.-2002.-Vol.38, №2.- P.161-163.

References

- 1 The World Health Organization (2003) Supervising principles of WHO on appropriate practice of cultivation and gathering of (GACP) herbs [Rukovodjashhie principy VOZ po nadlezhashhej praktike kul'tivirovaniya i sbora (GACP) lekarstvennyh rastenij]. Geneva, pp.86. (In Russian)
- 2 Kurkin VA (2007) Pharmacognosy: the textbook for students of pharmaceutical high schools (faculties) [Farmakognozija: uchebnik dlja studentov farmacevticheskijh vuzov (fakul'tetov)] 2nd edition, Ofort, Samara, pp. 840. (In Russian)
- 3 Kurkin VA (2009) Bases of phytotherapy: Textbook for students of pharmaceutical High Schools [Uchebnoe posobie dlja studentov farmacevticheskijh vuzov] Ofort, Samara, pp.963. (In Russian)
- 4 Pak RN, Tusupbekova MM, Batralieva AK, Zhugasheva SK, Snopkova VA, Rahimov KD, Adekenov SM (2003) Wound healing and antimicrobial properties of neutral fraction of pinepitch, **Chemistry-pharmaceutical journal [Ranozazhivljajushhie i antimikrobnnye svojstva nejtral'noj frakcii osnovnoj zhivicy. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal]** 6: 38-40. (In Russian)
- 5 Lacvrus LA, Barishnikov A (2010) Vegetative terpenes as possible antineoplastic agents, The Russian biotherapeutic journal [Rastitel'nye terpenoidy kak vozmozhnye protivopuholevyje agenty. Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal] 1: 3-8. (In Russian)

- 6 Zainutdinov UN and Nandoth. (2002) Haemostatic activity of diterpenes of lagochilin group and its connection with structure, Chemistry of natural compounds [Gemostaticheskaja aktivnost' diterpenoidov gruppy agohilina i ee svjaz' so strukturoj . Himija prirodnyh soedinenij] 3:135-136. (In Russian)
- 7 Zainutdinov UN, Alimov DN, Matchanov AD, Islamov AH, Tlegenov RT, Bozorova NH, Sobirova FA (2011) Comparative study of wild-growing and cultivated forms of *Lagochilus inebrians*, Chemistry of vegetative raw materials [Sravnitel'noe izuchenie dikorastushhej i kul'turnoj form Lagochilus inebrians. Himija rastitel'nogo syr'ja] 2: 189-190. (In Russian)
- 8 Bobokulov KhM, Levkovich GM, Islamov AKh, Zainutdinov UN, Abdullaev ND (2007) Quantitative determination by pmr spectroscopy of Lagochilin in the substance and tablets of the Medicinal preparation Inebrin, Chemistry of natural compounds, 43 (2): 149-152.
- 9 Aimenova Zh, Eshibaev A, Elemanova Zh, Abil'daeva R, Daulbaj A (2016) Effect of Setulin Hemostatic Drug Excipient on the Hemostasis in Rabbits with Experimental Hypocoagulation, Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 7(1): 1951-1955.
- 10 Aimenova Zh, Eshibaev A, Zainutdinov U (2014) Research of areas of distribution of valuable medicinal species of plants of *Lagochilus Bunge (Lamiaceae)* genus of South Kazakhstan Territory, Proceedings of IV European conference on biological and medical sciences, Vienna, Austria. P. 4-9.
- 11 Aimenova Zh, Vipova NL, Zainutdinov UN (2016) Setulin – new hemostatic on the basis of dry extract of *Lagochilus setulosus*, «Uzbekistonda tabiiy birikmalar kimjosining rivozhiva kelazhagi» ilmiy-amaliy konferencijasi materiallari toplami [Setulin – novii gemostatik na baze suhogo ekstrakta *Lagochilus setulosus*. Uzbekistonda tabiiy birikmalar kimjosining rivozhi va kelazhagi» ilmiy-amaliy konferencijasi materiallari toplami] 2:307-308. (In Uzbek)
- 12 Aimenova ZhE, Eshibaev AA, Zainutdinov UN, Akinova LA (2014) Territorial distribution and biological properties of plants of *Lagochilus* genus growing in South Kazakhstan and Republic of Uzbekistan, Shakarim Semipalatinsk State University Bulletin [Territorial'noe rasprostranenie i biologicheskie svoystva rastenij roda Lagochilus, proizrastajushhih v juzhnom regione Kazahstana i Respublike Uzbekistan. Vestnik Semipalatinskogo gosudarstvennogo universiteta imeni Shakarima] 2:133-137. (In Russian)
- 13 Maradzhapova LA (2001) Pharmacognosy studying of *Lagochilus Gypsaceus* Vved. [Farmakognosticheskoe izuchenie Lagochilus Gypsaceus Vved.] PhD Tesis of pharm.sciences, Tashkent, Uzbekistan, pp.71-73. (In Russian)
- 14 Zainutdinov UN (1993) Diterpenes of *Lagochilus* genus plants [Diterpenoidy rastenij roda Lagochilus] Doctoral Tesis of chem.sciences, Tashkent, Uzbekistan, pp. 125-128. (In Russian)
- 15 Zainutdinov UN, Islamov R and oth. (2002) Structure-activity relationship for hemostatic lagochilin diterpenoids, Chemistry of natural compounds, 38(2): 161-163.