

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

РАХИМОВА ГУЛРУХ ҚЎРҚМАСОВНА

**ЎЗБЕКИСТОНДА ЎСАДИГАН ТОРБАРГЛИ ИВАН-ЧОЙ
ЎСИМЛИГИНИ ФАРМАКОГНОСТИК ЎРГАНИШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2019

УДК: 615.453.4-07(575.1)

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD)

Рахимова Гулрух Қўркмасовна

Ўзбекистонда ўсадиган торбаргли Иван-чой ўсимлигини

фармакогностик ўрганиш..... 3

Рахимова Гулрух Қўркмасовна

Фармакогностическое изучение Иван-чая узколистного,

произрастающего в Узбекистане..... 21

Rahimova Gulruh Kurkmasovna

Pharmacognostic study of Chamaenerium angustifolia L. growing in

Uzbekistan..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 43

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

РАХИМОВА ГУЛРУХ ҚЎРҚМАСОВНА

**ЎЗБЕКИСТОНДА ЎСАДИГАН ТОРБАРГЛИ ИВАН-ЧОЙ
ЎСИМЛИГИНИ ФАРМАКОГНОСТИК ЎРГАНИШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В.2017.1.PhD/Far8 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.pharmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Комилов Хожнасрор Масудович**
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Аминов Сабиржон Нигматович**
кимё фанлари доктори, профессор
Нишанбаев Сабир Зарипбаевич
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

Етакчи ташкилот: **ЎЗР ССВ ҳузуридаги “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази”. ДУК**

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017. Far.32.01 рақамли Илмий кенгашининг 2019 йил «___»_____ соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871) 256-37-38; факс: (99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2019 йил «___»_____ куни тарқатилди
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

И.И.Алимджанов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Ё.С.Кариева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, фарм.ф.д., профессор

Ф.Ф.Урманова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги Илмий семинар раиси, фарм.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долбзарблиги ва зарурати. Простата беги касалликлари – простатит, аденома, простата безининг саратони эркаклар орасида энг кўп тарқалган касалликлар қаторига киради. Меҳнат ёшидаги инсонлар орасида урологик касалликларнинг ортиши ишга лаёқатлиликини вақтинча йўқотиш ҳолатларининг кўпайишига олиб келмоқда. БЖССТнинг маълумотларига кўра, простата касаллигига чалинган эркаклар сони аҳолининг 5-8% ни ташкил қилади; 35-40% ҳолатларда сурункали простатит 20-40 ёш оралигида бўлган эркакларда учрайди.

Ҳозирги кунда жаҳон миқёсида простата беги касалликларини даволаш учун юқори самарадорликка эга, безарар дори воситаларни ишлаб чиқиш мақсадида доривор ўсимликларнинг фармакогностик кўрсаткичларини аниқлаш бўйича илмий тадқиқотларга катта эътибор қаратилмоқда. Синтетик препаратлар қўллаш натижасида ножўя асоратлар кўпайганлиги сабабли доривор ўсимликлар билан даволаш йўлга қўйилмоқда, айниқса кекса ва ёши катталарда. Ҳозирги кунда простата безининг касалликларида ишлатиладиган дори препаратларни яратиш учун доривор ўсимликларни излаш, уларни ҳар томонлама ўрганиш катта аҳамият касб этади.

Республикамызда аҳолини соғлиғини сақлаш, патологияларни олдини олиш ва даволаш, кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини юқори даражага кўтариш каби ижтимоий-иқтисодий соҳадаги муҳим масалаларнинг ечимига қаратилган тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш, дори-дармонлар нархларининг асоссиз ўсишига йўл қўймалик бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш»¹ муҳим вазибалардан бири сифатида белгиланган. Ушбу масалаларни ечиш мақсадида бир қатор эркин иқтисодий ишлаб чиқариш зоналарини ташкил этилиши фармацевтика соҳасини ривожлантиришнинг устувор йўналиши сифатида катта аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони, 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон «Дори воситаларини ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2018 йил 12 октябрдаги ПҚ-3968-сон «Ўзбекистон Республикасида ҳалқ таоботи соҳасини тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2015 йил 20 апрелдаги

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» Фармони

32-сон «Доривор ўсимликлар асосидаги дори воситаларини ва биологик фаол қўшимчаларни (БФҚ) маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқаришни ривожлантиришнинг чора-тадбирлари» тўғрисидаги баёни, шунингдек, мазкур соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур илмий тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мазкур диссертация иши маҳаллий ўсимлик торбаргли Иван-чой (*Chamaenerium angustifolium L.*) ер устки қисми асосида простата беши касалликларини комплекс даволаш учун янги дори воситалар ва биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқиш бўйича биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

Ҳозирги вақтда Х.У.Алиев, Х.М.Комилов, С.Н.Аминов, Ф.Ф.Урманова, Х.М.Юнусова каби олимларимизнинг ялғиланишга қарши таъсирли доривор ўсимликларни ўрганиш ва улар асосида самарали дори воситаларни ишлаб чиқиш бўйича ишлари маълум.

Шунингдек, дунё миқёсида олиб борилаётган ялғиланишга қарши ўсимлик воситаларни ишлаб чиқиш бўйича Ашис Чавл, Т.Йоханс, Хеверхаген, М.Шрадер, Т.Гассер, М.К.Штелинг, Б.Джавани, К.Вюльфинг, Р.Ганцер, П.Хаммерер, Л.М.Гориловский, М.М.Доброхотов, А.А.Полунин, В.Н.Крупин, И.А.Колмацуй, А.Т.Терешин, В.А. Смирнов ва бошқа олимларни тадқиқотларини таъкидлаш лозим.

Ўзбекистонда ўсадган торбаргли Иван-чойни фармакогностик жиҳатдан ўрганилмаган ўсимликлар қаторига киритиш лозим.

Ҳозирги кунгача махсулотнинг чинлиги ва сифатини аниқ белгиловчи меъёрий ҳужжат мавжуд эмас. Торбаргли Иван-чой ер устки қисмини чинлигини аниқлаш учун унинг морфологик ва анатомик ташхиси очиқ қолган; махсулотнинг асосий таъсир этувчи моддаларни аниқлаш усуллар ҳамда унинг асосида дори воситалар ишлаб чиқилмаган. Баён этилганларга асосланган ҳолда, Ўзбекистонда ўсадиган торбаргли Иван-чой ер устки қисмини мажмуавий ўрганиш долзарбдир.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг “Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш” мавзусидаги илмий - тадқиқот ишлари режасига ҳамда АТСС-34.2 №232 “Маҳаллий ўсимлик хомашёси асосида простатит касаллигини даволаш учун ўсимлик йиғмасини яратиш ва стандартлашни ишлаб чиқиш” доирасида ИТД-12 илмий-тадқиқот иш дастурига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади торбаргли Иван-чай ер устки қисмини фитокимёвий усулларда аниқлаш ва стандартлаш ҳамда унинг асосида простата беши касаликларини даволаш учун яллиғланишга қарши композицияни яратишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

адабиётларни таҳлили асосида простата беши касаликларини даволаш учун янги дори воситаларни ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш ва стандартлашнинг мақсадга мувофиқлигини асослаш;

асосий таъсир этувчи моддаларни аниқлаш мақсадида торбаргли Иван-чай ер устки қисмини кимёвий таркибини ўрганиш;

торбаргли Иван-чайнинг асосий таъсир этувчи моддалари – флавоноидларни ажратиб олиш ва идентификация қилиш;

флавоноидларни тўпланиш динамикасини ўрганиш ва олинган маълумотлар асосида хомашё тайёрлашнинг мўътадил муддатларини аниқлаш;

хомашёни стандартлаш учун зарур бўлган чинлик ва сифат кўрсаткичларининг мезонларини ишлаб чиқиш;

тавсия этилаётган хомашёни сақлаш мумкин бўлган муддатларини тажрибавий асослаш;

простата беши касаликларини даволаш учун торбаргли Иван-чай ва ер бағирлаган темиртикан ер устки қисмлари асосида шартли равишда «Трибулепил» деб номланган яллиғланишга қарши композицияни ишлаб чиқиш ва стандартлаш;

«Трибулепил» йиғмаси қуруқ экстракти ва унинг асосидаги биологик фаол қўшимчани чинлиги ва сифат кўрсаткичларини аниқлаш;

тадқиқот натижаларини умумлаштириш ва уларнинг асосида тавсия этилаётган хомашё, «Трибулепил» йиғмаси ҳамда унинг қуруқ экстракти асосидаги биологик фаол қўшимчага меъерий ҳужжатлар лойиҳаларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ўсимликнинг кўп ўсадиган жойларидан ботаник ишончли намуналардан тайёрланган торбаргли Иван-чайнинг ер устки қисми қўлланилган.

Тадқиқотнинг предмети торбаргли Иван-чай ўсимлигининг биологик фаоллигини таъминловчи биологик фаол моддаларининг мажмуасини ўрганиш, шунингдек, торбаргли Иван-чай ер устки қисми, «Трибулепил» ўсимлик композицияси ва унинг қуруқ экстракти асосида яратилган биологик фаол қўшимчани стандартлаш ва тиббиёт амалиётига жорий қилиш билан боғлиқ масалаларни ҳал қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Ишни бажаришда табиий бирикмаларни таҳлил қилишнинг замонавий физик-кимёвий (қоғоз ва юпқа қатлам хроматография, ЮССХ, ГХ, индуктив-боғланган плазмали масс-спектрометрия, УВ- ва ИҚ-спектроскопия, газ-суюқлик хроматографиси, гамма-спектрометрия) ҳамда анъанавий фармакогностик таҳлил усуллари қўлланилган. Стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш Давлат фармакопеяси

XI нашри талаблари, «Дори воситаларининг сифати стандартлари» тармоқ стандарти (Тошкент, 2002), ЖССТ ва дори воситаларни қайд этиш учун техник шартларни уйғунлаштириш халқаро конференция (ICH) тавсияномаларига мувофиқ хомашёни бешта партиясида, унинг асосидаги йиғма ва унинг қуруқ экстрактини бешта сериясида олиб борилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистонда ўсадиган торбаргли Иван-чой ер устки қисмини кимёвий таркиби аниқланган, унинг биологик фаол моддаларининг асосий гуруҳларини табиати ва миқдори белгиланган;

Иван-чой ер устки қисмидан 7 та флавоноидли бирикма - кемпферол, кверцетин, мирицетин, изорамнетин, гиперозид, изорамнетин-7-о-β-рутинозид, рутин, кумаринлар-герниарин, умбеллиферон, дезоксикумар ва о-оксикумар фенилкарбон кислоталари ажратиб олинган ва идентификация қилинган;

тегишли меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқиш учун тавсия этилаётган хом ашё, «Трибулепил» композицияси ва унинг асосидаги қуруқ экстрактни стандартлаш мақсадида зарур бўлган чинлик ва сифат кўрсаткичларининг илмий асосланган мезонлари аниқланган;

хомашё тайёрлашнинг мўътадил муддатларини, шунингдек хомашё ва унинг асосида яратилган доривор ўсимлик воситасининг сақланиш муддатлари аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тиббиёт амалиёти учун янги яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган тор баргли Иван-чой ўсимлиги асосида «Трибулепил» йиғмаси яратилган.

Иван-чой ўсимлиги хомашёси, «Трибулепил» йиғмаси ҳамда «Узкимёфарм» АЖ билан ҳамкорликда яратилган «Ивтикан» биологик фаол қўшимчасини стандартлаш учун зарур бўлган чинлик ва сифат кўрсаткичларининг илмий асосланган мезонлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишонччилик даражаси замонавий физик-кимёвий, фармакогностик, биологик таҳлил усулларидан фойдаланилганлиги, шунингдек, уларни саноат-тажриба шароитда синови билан белгиланади. Тадқиқот натижаларини статистик ишлашда Вилкоксон-Манн-Уитнинг U-мезони ва Стъюдентнинг t-мезонидан фойдаланилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти расмий тиббиётда маҳаллий флоранинг янги истиқболли доривор ўсимлиги - торбаргли Иван-чойни қўллаш имкониятини илмий асосланганлиги билан изоҳланади. Торбаргли Иван-чой ўти яллиғланишга қарши алоҳида дори воситаси сифатида ҳамда «Трибулепил» янги ўсимлик йиғмаси ва унинг қуруқ экстракти асосида фаоллиги бўйича хорижий аналоглардан кам бўлмаган «Ивтикан» биологик фаол қўшимчасини яратиш учун тавсия этилган. Соғлиқни сақлаш амалиётига янги ўсимлик воситаларини киритиш учун хомашё - субстанция – биологик фаол қўшимча қаторида, сифатни баҳолашнинг меъёр ва усулларини ягоналаштириш имконини берувчи ягона “туташ” стандартлаш

тамойили асосида стандартлаштиришнинг илмий асосланган тизими ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган натижалар асосида «Узкимёфарм» АЖ билан ҳамкорликда торбаргли Иван-чой ўти ва «Трибулепил» йиғмаси учун ВФМ лойиҳалари ишлаб чиқилгани ва “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази” ДУКга кўриб чиқиш учун тақдим этилганлиги шунингдек, «Ивтикан» биологик фаол кўшимчага Техник шартлар ва уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома лойиҳалари тиббиёт амалиётида фойдаланишга рухсат олиш учун ваколатли ташкилотларга тақдим этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Торбаргли Иван-чойнинг кимёвий таркибини аниқлаш, хомаше, «Трибулепил» йиғмаси ҳамда унинг қуруқ экстракти асосида яратилган «Ивтикан» биологик фаол кўшимчасини стандартлаш усуллари ишлаб чиқиш бўйича илмий натижалар асосида:

торбаргли Иван-чой ер устки қисми ва унинг асосидаги яллиғланишга қарши таъсирга эга «Трибулепил» йиғмасига ВФМ лойиҳалари ишлаб чиқилган ва тиббиёт амалиётида фойдаланиш учун рухсат олиш мақсадида «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази» ДУКга тақдим этилган (2019 йил 1 июндаги 29/01-347-сон хати, Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Ушбу ҳужжатларнинг тасдиқланиши натижасида маҳаллий доривор ўсимликдан ва ундан тайёрланган йиғма ёрдамида простат бези патологияларни даволаш имконияти яратилади;

«Ивтикан» биологик фаол кўшимча учун Техник шартлар “Ўзстандарт” агентлиги томонидан тасдиқланган («Ts 00481330-004:2018»). Уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 00481330-004:2018). Натижада фармацевтика саноати учун «Трибулепил» йиғмаси қуруқ экстракти асосида «Ивтикан» биологик фаол кўшимчани ишлаб чиқариш имкони яратилди;

«Ивтикан» биологик фаол кўшимчани ишлаб чиқариш ва қўллашга Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг рухсати олинган (№ 000442; 01.04.2019г.). Ушбу биологик фаол кўшимчани ишлаб чиқарилиши натижасида хорижий давлатлардан импорт қилинаётган кўшимчалар улушини камайтириш, маҳаллий БФҚ ассортиментини кенгайтириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 43 та илмий иш чоп этилган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD)

илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларни чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан 10 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 123 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида танланган мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг усуллари, илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Биринчи боб торбаргли Иван-choй ҳақидаги умумий маълумотлар, *Chamaenerium Adans.* авлоди вакилларининг кимёвий таркиби ва қўлланилиши, флавоноидлар тавсифи, таҳлил усуллари ва тиббий-биологик аҳамияти бўйича адабиётлар шарҳини қамраб олган.

Иккинчи боб «**Торбаргли Иван-choйнинг кимёвий таркибини ўрганиш**» деб номланиб унда ўрганилаётган ўсимликдаги биологик фаол моддаларнинг асосий гуруҳларини аниқлаш, идентификация қилиш ва миқдорини аниқлаш бўйича маълумотлар баён этилган.



1-расм. Торбаргли Иван-choйнинг ер устки қисмидан биологик фаол моддаларни ажратиш олиш чизмаси

Торбаргли Иван-чойнинг ер устки қисмидан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш ишлари 1-расмда келтирилган чизма бўйича босқичма-босқич селектив экстракция ёрдамида амалга оширилди.

Олинган фракциялар янги биологик фаол моддаларнинг асосий гуруҳлари маълум реакциялар ва таҳлилнинг хроматографик усулларини қўллаган ҳолда текширилди (1-жадвал).

1-жадвал

Торбаргли Иван-чой ер устки қисмини дастлабки фитокимёвий ўрганишнинг натижалари

Экстрактив моддаларнинг ўрганилган фракциялари	Аниқланган биологик фаол моддалар
Бензинли фракция	Каротиноидлар, стероидлар
I, II, III- эфирли фракциялари	Флавоноидлар, кумаринлар, фенолкарбон ва бошқа кислоталар
IV- эфирли фракция	Стероидлар
Этилацетатли, бутанолли фракциялар	Флавоноидлар, фенолкарбон кислоталар
I -сувли фракция	Сувда эрувчи полисахаридлар, пектин моддалар, ошловчи моддалар, органик кислоталар, қандлар
II-сувли фракция	Сувда эрувчи полисахаридлар, ошловчи моддалар

Олинган натижаларни тасдиқлаш ва аниқланган моддаларни идентификация қилиш учун уларни таркибида сақлаган фракциялар “тувоҳ”ларнинг ишончли намуналари билан солиштирган ҳолда таҳлил қилинди (2-жадвал).

2-жадвал

Торбаргли Иван-чой ер устки қисмининг кимёвий таркиби

Аниқланган биологик фаол моддалар гуруҳлари	Идентификация қилинган бирикмалар
Моносахаридлар	Глюкоза, фруктоза, сахароза, галактоза, арабиноза, ксилоза, галактурон кислота
Витаминлар	Аскорбин кислота, β-каротин
Органик кислоталар	Вино, лимон, олма, оксалат кислоталар
Ошловчи моддалар	Конденсацияланувчи танидлар
Кумаринлар	Герниарин, умбеллиферон
Фенолкарбон кислоталар	Дезоксикумар, о-оксикумар кислоталар
Стероид моддалар	β-ситостерин

Махсулотда аниқланган аминокислоталарни хроматографик усулда идентификация қилиш имкони бўлмаганлиги сабабли, ушбу мақсадда дастурий бошқарувли Т-339 (Mikroetchna-Prague) маркали аминокислоталар анализаторидан фойдаланилди.

Олинган хроматограммаларни интегратор ёрдамида ҳисоб-китоби ва интерпретациясидан сўнг торбаргли Иван-чай ўти эркин ва боғланган аминокислоталарнинг специфик тўплами 16 таркибий қисмдан иборатлиги, улардан, 9 таси (юлдузча билан белгиланган) алмашиб бўлмайдиган аминокислоталар эканлиги аниқланди (3-жадвал).

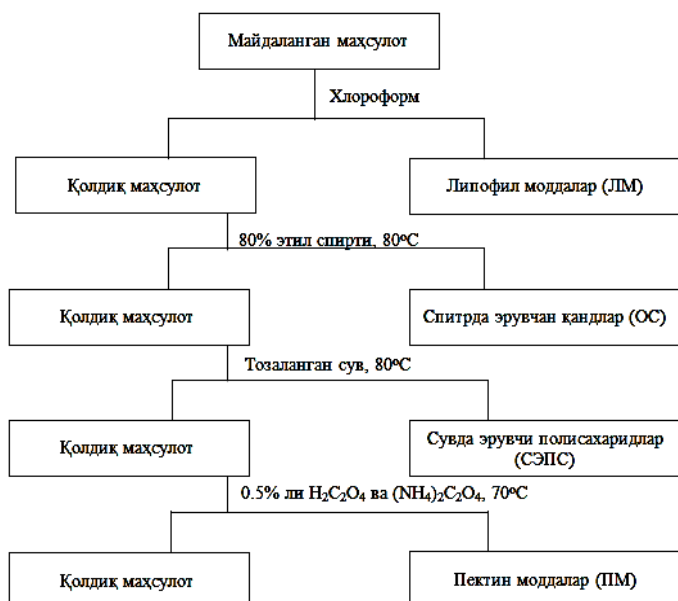
3-жадвал

Торбаргли Иван-чай ер устки қисмидаги аминокислоталар таркиби

Аминокислоталар	Гидролиздан сўнг эркин ва боғланган аминокислоталарнинг йиғиндиси	
	n/mol	аминокислоталарнинг умумий йиғмасига нисбатан, %
Аланин	9,6	8,48
Валин*	7,3	6,44
Глицин	10,4	9,18
Изолейцин*	3,9	3,44
Лейцин*	9,5	8,39
Метионин	0,1	0,08
Серин	7,8	6,89
Тирозин*	3,0	2,65
Треонин*	5,3	4,68
Финилаланин*	3,6	3,18
Пролин	8,2	7,24
Аспарагин	9,9	8,74
Глутамин	15,8	13,95
Аргинин*	9,4	8,3
Лизин*	5,7	5,03
Гистидин*	3,7	3,26
Алмашиб бўлмайдиган аминокислоталар миқдори		45,4%

Маълум бўлишича, аминокислоталар аралашмасининг биологик қимматлигининг кўрсаткичларидан бири, бу алмашиб бўлмайдиган аминокислоталар йиғиндиси миқдори 45-50% бўлиши. Торбаргли Иван-чай ўти учун ушбу кўрсаткич 45.4% ни ташкил қилади.

Торбаргли Иван-чай ер устки қисмидан полисахаридларни ажратиб олиш 2-расмда келтирилган чизмага асосан олиб борилди.



2-расм . Торбаргли Иван-чой ўтидан полисахаридларни ажратиб олиш чизмаси

Хроматографик ўрганиш кўрсатиши бўйича спиртда эрувчан қандлар таркиби глюкоза, фруктоза ва сахароза билан ифодаланган.

Ажратиб олинган полисахаридларнинг гидролиздан кейин моносахарид таркиби 4- жадвалда келтирилган.

4- жадвал

Торбаргли Иван чой ер устки қисмидан ажратиб олинган полисахаридларнинг моносахарид таркиби

Ажратиб олинган полисахаридлар	Глюкоза	Галактоза	Арабиноза	Ксилоза	Галактурон кислота	Фруктоза	Сахароза
Сувда эрувчан полисахаридлар	+	+	+	(излари)	+	-	-
Пектин моддалар	+	+	+	(излари)	+	-	-

Индуктив боғланган плазмали масс-спектрометрия усулида торбаргли Иван-чой ер устки қисмида 44та минерал элементларнинг мавжудлиги аниқланди.

Аниқланган элементларни улар миқдорини камайиши бўйича қуйидаги кетма-кетликда жойлаштириш мумкин:

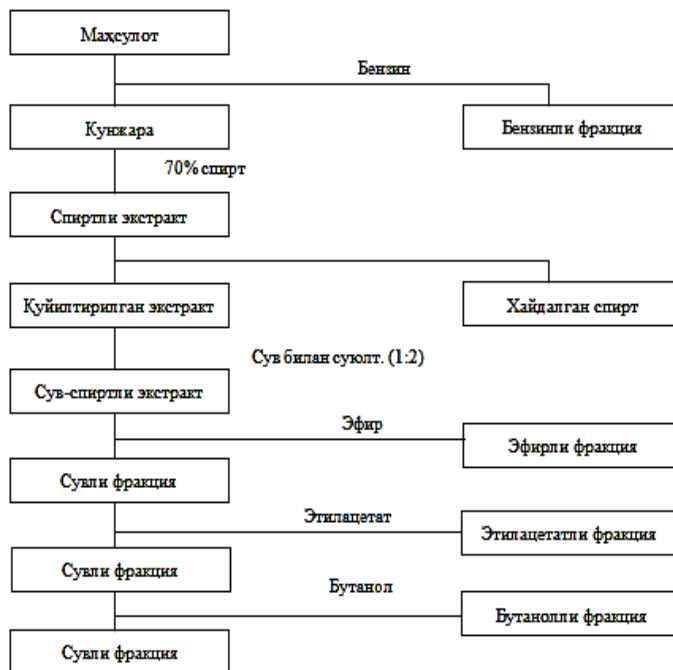
Li>Be>Na>Mg>Al>P>S>K>-Ca>Sc>Ti>V>Cr>Mn>Fe>Co>Ni>-Cu>Zn>As>Se>Rb>Sr>-Zr>Nb>Mo>Pd>Ag>Cd>Sn>Sb>Cs>Ba>Ta>W>Pt>Au>Hg>-Tl>Pb>Bi>U.

Ўрганилаётган хом ашё таркибида организмнинг фаолиятига ижобий таъсир кўрсатадиган темир, кальций, кобальт, магний, марганец, мис, молибден, фосфор, хром ва рухнинг мавжудлиги маълум даражада унинг фармакологик қийматини оширади.

Торбаргли Иван-чой ер устки қисмида аниқланган биологик фаол моддалар орасида хомашёнинг ўзига хос биологик фаоллигини флавоноидлар таъминлайди, шу сабабли биз бу бирикмалар гуруҳини чуқурроқ ўргандик.

Флавоноидларни ўрганиш бўйича тажриба натижалари диссертациянинг «Торбаргли Иван-чой флавоноидларини ўрганиш» деб номланган учинчи бобида келтирилган.

Флавоноид бирикмаларни ажратиб олиш 3-расмда келтирилган чизма асосида олиб борилди.



3-расм.Флавоноидларни ажратиб олиш чизмаси

Флавоноидлар асосан этилацетатли ва бутанолли фракцияларига ўтишини инобатга олган ҳолда, айнан улар индивидуал моддаларни адсорбцион ва препаратив хроматография усулида ажратиб олиш учун қўлланилди.

Этилацетатли фракция моддаларни градиент элюирлаш йўли билан КСК маркали силикагелли колонкада аввал экстракцион бензин-хлороформ (6:1) эритувчилар аралашмаси ёрдамида хлороформ концентрациясини ошириш

билан сўнг тоза хлороформ ва этанол миқдорини ошириш билан хлороформ-этанол 95: 5 аралашмаси билан хроматография қилинди.

Колонкани хлороформ-этанол (95:5) аралашмаси билан элюирлашда I модда ва сўнг ушбу аралашма билан (90:10) нисбатда – II, III моддалар ҳамда (85:15) нисбатда IV ва V моддалар десорбция қилинди.

Бутанолли фракция полиамид билан тўлдирилган колонкадан ўтказилди. Сувда эрийдиган моддалардан тозалаш учун колонка аввал сув (ювилган сувда флавоноидлар аниқланмади), сўнг этанол концентрациясини оширган ҳолда сув-этанол (19:1) градиент аралашмаси билан ювилди. Колонкани 20% этил спирти билан элюирланганда VI модда, сўнг 25-30% спирт билан элюирланганда эса - VII модда ажратиб олинди.

Ажратиб олинган флавоноидларнинг физик-кимёвий хоссалари б-жадвалда келтирилган.

б -жадвал

Торбаргли Иван-чой ер устки қисмидан ажратиб олинган флавоноидларнинг физик-кимёвий тавсифи

Моддалар	Умумий формула	Суюқланиш харорати, °C	α_D^{20}	CH ₃ COOH: H ₂ O (6:4) системадаги Rf
Кемпферол	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	281-282	-	0.50
Кверцетин	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	310-312	-	0.78
Мирицетин	C ₁₅ H ₁₀ O ₈	350-353	-	0.31
Изорамнетин	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	305-308	-	-
Гиперозид	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	235-237	59	0.55
Изорамнетин-7-О-β-рутинозид	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	165-168	-	0.55
Рутин	C ₂₇ H ₂₀ O ₁₆	188-191	36	0.42

I- IV моддалар Бриант бўйича ижобий реакция берди, бу эса уларни флавоноидли агликонларга таалуқлилигини кўрсатди. Ушбу моддаларнинг ИҚ-спектрида уларнинг флавоноидли табиатини исботловчи ютиш соҳалари аниқланди: 3400-3310 см⁻¹ (фенол оксигуруҳлар), 1670-1665 см⁻¹ (γ-пирон ҳалқасининг карбоксил гуруҳи), 1624-1508 см⁻¹ (ароматик ҳалқалар тебраниши). Ионловчи ва комплекс ҳосил қилувчи реагентларни қўллаган ҳолда ўтказилган тўғри ва дифференциал УБ-спектроскопия натижалари асосида I, IV моддаларда - 3,5,7 ва 4' ҳолатларда, II моддада - 3,5,7,3' ва 4' ҳолатларда ҳамда III моддада- 3,5,7,3', 4' ва 5' ҳолатларда эркин оксигуруҳлар мавжудлиги аниқланди.

Ажратиб олинган агликонлар физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш ва ишончли намуналар билан таққослаш натижасида қуйидагича тавсифланган:

I-3,5,7,4'-тетрагидроксифлавоон (кемпферол), II-3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавоон (кверцетин), III-3,5,7,3',4',5'-гексагидроксифлавоон (мирицетин), IV-3,5,7,4'-тетрагидрокси-3'-метоксифлавоон (изорамнетин).

V-VI моддалар Бриант бўйича салбий натижалар бергани сабабли флавоноидли гликозидларга киритилди.

V-модданинг микдорий кислотали гидролизи эквимолекуляр микдордаги агликон ва қандли таркибий қисмини ҳосил бўлишига олиб келди, бу эса унинг монозид табиатини белгилайди. Кислотали гидролиз маҳсулотларда кверцетин агликони ва D-галактоза аниқланган ҳамда физик-кимёвий хоссалари асосида идентификацияланган. Ионловчи ва комплекс ҳосил қилувчи реагентларни қўллаган ҳолда ўтказилган УБ-спектроскопия ёрдамида ОН-гурухи бўйича углеводли компонентнинг C-3даги жойи аниқланган. V-модданинг ИҚ спектрида гликозид боғнинг β -конфигурациясини белгиловчи 880см^{-1} да ҳамда углеводли қолдиқнинг пираноз окисли цикли учун хос бўлган $1100-1000\text{см}^{-1}$ да ютиш соҳалари белгиланмоқда. Олинган натижалар ва ишончли намуналар билан солиштириш асосида модда V 5,7,3,4'-тетрагидрокси 3-O- β -D-галактопиранозидфлавонол (гиперозид) сифатида тавсифланди.

VI-VII-моддалар микдорий кислотали гидролиз асосида флавоноидларнинг биозидларига таалуқлилиги аниқланган. Уларнинг кислотали гидролиз маҳсулотларида изорамнетин (VI модда) ва кверцетин (VII-модда) агликонлари ҳамда қанднинг таркибий қисми сифатида D-глюкоза ва L-рамноза аниқланган. УБ-спектроскопия натижаларига асосан углевод қолдиқлар C-3га қўшилиши аниқланди. Моносахаридларнинг биозиддаги жойлашувини юмшоқ шароитдаги кислотали гидролиз йўли билан аниқлаш натижасида биоза-рутиноза олинган ва идентификацияланган. VI ва VII модданинг ферментатив гидролизида рутинозани енгил ажралиши ҳамда уларнинг ИҚ- спектрида 880см^{-1} да ютиш соҳанинг мавжудлиги гликозид боғнинг β -конфигурациясини тавсифлайди.

Олиб борилган тадқиқотлар натижалари ва ишончли намуналар билан таққослаш асосида VI модда изорамнетин-7-O- β -рутинозид сифатида, VII – модда кверцетин-3-O- β - рутинозид ёки рутин сифатида идентификация қилинди.

Торбаргли Иван чой ўтини тиббиёт амалиётига татбиқ этиш мақсадида хомашёни стандартлаш учун зарур бўлган чинлик ва сифат кўрсаткичларни аниқлаш билан боғлиқ тадқиқотлар ўтказилган. Ушбу масалаларнинг ечими диссертация ишининг «**Торбаргли Иван чой ер устки қисмини стандартлаш**» деб номланган тўртинчи бобида ўз аксини топган.

Хомашёнинг чинлиги унинг ташқи ва анатомик-диагностик белгиларини ўрганиш, асосий таъсир этувчи моддаларни сифат реакциялари билан аниқлаш натижалари бўйича белгиланди. Макроскопик таҳлил ёрдамида аниқланган хомашёнинг ташқи белгилари адабиётлардан олинган маълумотларга мос келди.

Торбаргли Иван чой ер устки қисмини микроскопик ўрганиш натижасида қуйидаги диагностик белгилар:

- кўп бурчакли, юпка деворли юқори эпидермиснинг хужайралари;
- ёш баргларнинг йирик томирларига жойлашган бир хужайрали юпка

деворли сўгалсимон юзали тукчалар;

-юпқа деворли эгри бугри контурли пастки эпидермиснинг хужайралари;

-фақат пастки томонда жойлашган кўп сонли оғизчалар;

-томирнинг иккала томонида учрайдиган шиллик моддалар ва рафидлар сакловчи узунчоқ хужайралар идобластлар;

-кўндаланг кесими дорзовентрал кўринишда;

-биколлатерал шаклдаги ўтказувчи тўқима боғламлари.

Торбаргли Иван- чой ер устки қисмининг специфик биологик фаоллиги авваламбор флавоноидлар билан боғлиқ бўлганлиги сабабли, хомашёни кимёвий стандартлаш жараёнида улар махсулотнинг чинлиги ва сифатлигини белгиловчи асосий мезон сифатида қабул қилинган. Флавоноидларни махсулотда аниқлаш учун алюминий хлорид билан ўтказиладиган классик реакция тавсия этилди. Ушбу реакция флавоноидларни миқдорий таҳлилида қўлланилган фармакопоя спектрофотометрик усулининг асосини ташкил қилади.

Республиканинг турли ҳудудларида тайёрланган хомашёнинг 5 та партиясида флавоноидлар миқдорини аниқлаш натижаларини инобатга олган ҳолда уларнинг хомашёдаги миқдори 0.7% кам бўлмаслиги белгиланди.

Торбаргли Иван чой ер устки қисмида флавоноидларни тўпланиш динамикасини ўрганиш ўсимлик ривожлангани сайин сезиларли ўзгаришларга учрашини кўрсатди: гуллаш даврида флавоноидлар максимал даражада тўпланиши (0.75%), сўнгра камайишини аниқланган. Шу сабабли хомашёни тайёрлашнинг оптимал муддати этиб ўсимлик гуллаган даври белгиланди. Олинган натижаларни биз торбаргли Иван чой хомашёни йиғиш ва қуритиш бўйича йўриқномани ишлаб чиқишда қўлладик.

Таъсир этувчи модда билан бирга, тавсия этилаётган хомашёнинг сифатини белгиловчи бошқа кўрсаткичлар ҳам (намлик, умумий кул ва хлорид кислотанинг 10%ли эритмасида эримайдиган кул, майдаланганлик даражаси, аралашмалар миқдори) аниқланди. Доривор ўсимлик воситаларнинг сифатига ва таҳлил усулларига қўйилган ҳалқаро талабларни ҳисобга олган ҳолда, унинг таркибидаги экотоксикантлар-токсик оғир металлар, радионуклидлар ва пестицидларнинг қолдиқ миқдорлари ҳам аниқланди. Изланишлар натижасида торбаргли Иван чой ер устки қисмининг экологик тозаллиги ва қўлланилишининг хавфсизлиги аниқланди.

Шу билан бирга, у микробиологик тозаллиги нуқтаи-назаридан ўсимлик хомашёсига қўйиладиган талабларга тўлиқ мослиги кўрсатилди.

Табиий сақлаш шароитида торбаргли Иван чой ер устки қисмини турғунлигини ўрганиш асосида унинг ташки белгилари ва сифат кўрсаткичлари 3-5 йил мобайнида деярли ўзгармагани белгиланди. Буни ҳисобга олган ҳолда, торбаргли Иван-чой ер устки қисмини тайёрланган вақтидан бошлаб 3 йил ичида қўллаш тавсия этилади.

Диссертациянинг «Торбаргли Иван чой асосида дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш ва стандартлаш» номли

бешинчи бобида торбаргли Иван-чой асосида дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш билан боғлиқ амалий масалалар ечими келтирилган. Маълумки, терапевтик фаолликни тўлиқ ва тезда намоён бўлишини таъминлаш учун бир вақтнинг ўзида бир нечта ўсимлик компонентларини қўллаш мақсадга мувофиқ. Доривор ўсимликлар композицияларини терапевтик самарадорлиги таъсир этувчи ва йўлдош моддаларнинг синергизми, уларнинг фармакологик таъсирларини жамланиши ва потенциаланишининг умумий қонуниятларига боғлиқ деб ҳисобланади. Юқоридагиларни инobatга олган ҳолда, простата аденомасини даволаш учун торбаргли Иван-чой ва ер бағирлаган темиртикан ер устки қисмини сақлаган, шартли равишда «Трибулепил» деб номланган композициянинг мўътадил таркиби ишлаб чиқилди.

Клиник олди фармакологик тадқиқотлар кўрсатиши бўйича, ишлаб чиқилган йиғма деярли токсик бўлмаган ва организмга ножўя таъсир кўрсатмаган ҳолда, «Простамол-уно» препарати каби андроген гормоннинг ҳайвонларни уруғ суюқлигини ишлаб чиқарилишини ва простата безига таъсирини кучайтиради ҳамда ушбу таъсири бўйича «Верона» препаратига яқинлашади.

Янги яллиғланишга қарши «Трибулепил» йиғмасини тиббиёт амалиётига жорий қилиш мақсадида уни стандартлаш бўйича тадқиқотлар олиб борилди. ДФ XI талабларига асосан хомашёнинг чинлиги ташқи, анатомик ва диагностик белгилар ва асосий таъсир этувчи моддаларга сифат реакциялари натижалари бўйича аниқланди.

«Трибулепил» йиғмасининг стандартлаш ишлари хомашё каби флавоноидлар бўйича амалга оширилди, яъни хомашё – тайёр дори воситаси қаторида “туташ” стандартлаш усули қўлланилди.

«Трибулепил» йиғмасининг кимёвий ва товаршунослик таҳлил натижалари асосида унинг сифатини белгиловчи сон кўрсаткичларнинг меъёрлари аниқланди (7-жадвал).

7- жадвал

«Трибулепил» йиғмасининг сифатини меъёрлаштирувчи сон кўрсаткичлари

Кўрсаткичларнинг номланиши	Йиғма учун меъёр
Кверцетинга нисбатан флавоноидлар миқдори, %, кам эмас	0,4
Намлик, %, кўп эмас	10,0
Умумий кул, %, кўп эмас	9,0
Хлорид кислотанинг 10% ли эритмасида эримайдиган кул, %, кўп эмас	1,0
Тешиклар ўлчами 7 мм бўлган элакдан ўтмаган заррачалар, %, кўп эмас	5,0
Тешиклар ўлчами 0,25 мм бўлган элакдан ўтган заррачалар, %, кўп эмас	3,0
Органик аралашмалар, %, кўп эмас	2,0
Минерал аралашмалар, %, кўп эмас	1,0

Йиғмани сақлаш жараёнида флавоноидлар миқдори ва бошқа сон кўрсаткичлар 2,5 йил мобайнида деярли ўзгармади. Шу сабабли йиғмани тайёрланган вақтидан бошлаб 2 йил ичида қўллаш тавсия этилади.

Шунингдек, янги «Трибулепил» ўсимлик йиғмаси микробиологик тозалиги, экотоксикантлар-токсик оғир металллар, радионуклидлар ва пестицидларнинг қолдиқ миқдорлари бўйича талабларга тўлиқ жавоб бериши аниқланди.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқотлар натижасида торбаргли Иван-чой ер устки қисми ва унинг асосидаги «Трибулепил» йиғмасининг сифат кўрсаткичларига қўйиладиган талабларнинг даражасини асослаш учун маълумотлар олинди.

Улар асосида «Ўзкимёфарм» АЖ билан биргаликда кўрсатилган ўсимлик воситаларига Вақтинча фармакопея мақолалари (ВФМ) лойиҳалари ишлаб чиқилиб, тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш мақсадида ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш давлат маркази» ДУКга кўриб чиқиш учун тақдим этилди.

Доривор ўсимлик хомашёсининг индивидуал турларини ва уларнинг комбинацияларини кейинчалик тайёр дори шакллари субстанциялари сифатида қўллаш ҳамда биологик фаол қўшимчаларни олиш учун курук экстрактлар кўринишига ўтказишнинг мақсадга мувофиқлигини эътиборга олган ҳолда, «Ўзкимёфарм» АЖ билан ҳамкорликда ялғиғланишга қарши «Трибулепил» йиғма асосида флавоноидларнинг юқори миқдорини таъминловчи ва бошланғич хомашёнинг физиологик фаоллигини сақлаб қолувчи мураккаб бўлмаган, кам харажатли ва хавфсиз технологияни қўллаган ҳолда «Трибулепил» курук экстракти ҳамда унинг асосида «Ивтикан» биологик фаол қўшимчаси олинди.

«Ивтикан» БФҚ учун унинг хавфсизлиги ҳамда ишлаб чиқиш ва қўллаш мумкинлиги ҳақида ЎзР ССВ Давлат санитария-эпидемиология назорати марказининг токсико-гигиеник хулосаси олинган.

Ишлаб чиқилган ўсимлик воситаларни стандартлаш хомашё каби флавоноидлар бўйича олиб борилган, яъни хомашё-субстанция-биологик фаол қўшимча қаторида меъёр кўрсаткичлари ҳамда сифат усуллари унификацияси таъминланган. Шунингдек, торбаргли Иван чой курук экстрактининг сифат кўрсаткичлари фармакопея талабларига жавоб бериши аниқланди.

Олинган маълумотлар асосида «Ўзкимёфарм» АЖ билан ҳамкорликда «Ивтикан» биологик фаол қўшимча учун тузилган Техник шартлари (Ts 00481330-004:2018) ва уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 00481330-004:2018) «Ўзстандарт» агентлигининг стандартлаштириш, давлат назоратини мувофиқлаштириш ва ахборот технологияларини жорий этиш бошқармаси ҳамда Ўзбекистон Республикаси Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган. Озуқага янги «Ивтикан» БФҚ ни ишлаб чиқиш ва қўллаш учун ЎзР ССВнинг 2019 йил 1

апрелдаги 000442-сон рухсати олинган.

«Узкимёфарм» АЖ уни саноат миқёсида ишлаб чиқаришга розилик берган.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор маҳаллий флоранинг янги истиқболли доривор ўсимлиги – торбаргли Иван- чой чукур фармакогностик ўрганилди.

2. Комплекс тадқиқотлар натижасида торбаргли Иван-чойнинг қўлланилиши илмий асосланди ва тиббиёт амалиётига яллиғланишга қарши янги самарали дори воситаси сифатида тавсия этилди.

3. Торбаргли Иван-чой ер устки қисмининг ўзига хос фаоллигини белгиловчи биологик фаол моддалар мажмуаси моно- ва полисахаридлар, аминокислоталар, каротиноидлар, органик кислоталар, ошловчи моддалар, флавоноидлар, кумаринлар, фенолкарбон кислоталар, стероид бирикмалар ва минерал моддалардан иборат эканлиги ҳамда хомашёдаги биологик фаол моддаларнинг асосий гуруҳлари таркиби ва миқдори белгиланган.

4. Ўсимликнинг асосий таъсир этувчи моддалари – флавоноидлар бўйича чукур кимёвий тадқиқотлар олиб борилди. Торбаргли Иван-чой ер устки қисмидан илк бор флавоноид табиатли 7та индивидуал модда : 3,5,7,4'-тетрагидроксифлавонон (кемферол), 3,5,7,3'4'-пентагидроксифлавонон (кверцетин), 3,5,7,3'4'5'-гексагидроксифлавонон (мирицетин), 3,5,7,4'-тетрагидрокси-3'-метоксифлавонон (изорамнетин), изорамнетин-7-О-β-рутинозид ва кверцетин-3-О-β-рутинозид (рутин) ажратиб олинди ва идентификация қилинди.

5. Тавсия этилаётган махсулотни стандартлаш тизими таклиф этилди: асосий таъсир этувчи моддалар – флавоноидларни сифат ва миқдорини аниқлаш усуллари ишлаб чиқилди, хомашёнинг чинлиги ва сифат кўрсаткичлари тавсифлари аниқланди, тажрибада уни тайёрлаш ва сақлашнинг мўътадил муддатлари белгиланади.

6. Торбаргли Иван-чой ер устки қисми асосида яллиғланишга қарши янги «Трибулепил» йиғмаси, унинг қуруқ экстракти асосида капсула шаклидаги «Ивткан» биологик фаол қўшимчасини яратиш ва стандартлашнинг амалий жиҳатлари ҳал қилинди.

7. Олинган маълумотлар асосида тиббиёт амалиётида фойдаланишга рухсат олиш мақсадида торбаргли Иван чой ўти ва «Трибулепил» йиғмасига вақтинча фармакопея мақолалари лойиҳалари ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВнинг “Дори воситалари, тиббий ашё ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази” ДУКга кўриб чиқиш учун тақдим этилди.

8.«Ивткан» биологик фаол қўшимчаси учун Техник шартлар ва уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома ишлаб чиқилди ва тасдиқланди. «Ивткан» биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш ва қўллаш учун ЎзР ССВнинг рухсати олинди. «Узкимёфарм» АЖ “Ивткан” биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқаришга розилик берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.FAR.32.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

РАХИМОВА ГУЛРУХ КУРКМАСОВНА

**ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ИВАН- ЧАЯ
УЗКОЛИСТНОГО, ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В УЗБЕКИСТАНЕ**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В 2017.1. PhD /Far8.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: **Комилов Хожиасрор Масудович**
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Аминов Сабирджан Нигматович**
доктор химических наук, профессор

Нишанбаев Сабир Зарипбаевич
Кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация: **ГУП “Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники” МЗ РУз**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017. Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38, факс: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер __) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года
(реестр протокола рассылки №__ от «__» _____ 2019 г.).

И.И.Алимджанов

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

Ё.С.Кариева

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, д.фарм.н., профессор

Ф.Ф.Урманова

Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, д.фарм.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Заболевания предстательной железы – простатит, аденома, рак предстательной железы относятся к числу наиболее распространенных у мужчин заболеваний. Рост урологической заболеваемости населения среди лиц трудоспособного возраста приводит к росту численности случаев с временной утратой трудоспособности. Согласно данным ВОЗ, численность мужчин с заболеваниями простаты составляет 5-8% от мужского населения земли. В 35-40% случаев хронический простатит выявляется у мужчин в возрасте 20-40 лет.

В настоящее время все большее внимание уделяется научным исследованиям по определению фармакогностических показателей лекарственных растений с целью разработки высокоэффективных, безопасных лекарственных средств для лечения заболеваний предстательной железы. Ввиду большого количества нежелательных последствий, возникающих в результате применения синтетических препаратов, востребовано лечение лекарственными растениями, особенно, при лечении лиц пожилого и старческого возраста. На сегодняшний день поиск лекарственных растений для создания лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях предстательной железы, их всестороннее изучение имеет важное значение.

В республике проводятся мероприятия, направленные на решение таких важных задач в социально-экономической сфере как охрана здоровья населения, профилактика и лечение патологий, повышение качества оказываемой медицинской помощи. В четвертой главе Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в качестве одной из основных задач определено «осуществление мероприятий по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений недорогими качественными лекарственными средствами и медицинскими изделиями, недопущению бесосновательного роста цен на лекарства»¹. Создание ряда свободных **экономических** производственных зон для решение этих задач оказывает большое влияние на развитие фармацевтической отрасли в качестве приоритетного направления.

Примечание [S1]:

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», ПП-3968 от 12 октября 2018 года «О мерах по упорядочению сферы народной медицины», протоколом Кабинета Министров Республики Узбекистан №32 от

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

20 апреля 2015 года «О мерах по развитию производства лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД) на основе лекарственных растений на местных предприятиях», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Настоящая диссертационная работа является первым научным исследованием по разработке новых растительных лекарственных средств и биологически активной добавки для комплексного лечения заболеваний предстательной железы на основе местного растительного сырья- травы Иван-чая узколистного (*Chamaenerium angustifolium L.*).

В настоящее время широко известны работы по изучению лекарственных растений противовоспалительного действия и созданию на их основе эффективных лекарственных средств таких отечественных ученых, как Х.У.Алиев, Х.М.Комилов, С.Н.Аминов, Ф.Ф.Урманова, Х.М.Юнусова.

Необходимо также отметить исследования, проводимые в мировом масштабе, по разработке противовоспалительных растительных средств Ашиса Чавла, Т.Йоханса, Хеверхагена, М. Шрадера, Т. Гассера, М.К. Штелинга, Б. Джавани, К.Вюльфинга, Р.Ганцера, П. Хаммерера, Л.М.Гориловкого, М.М.Доброхотова, А.А.Полунина, В.Н.Крупина, И.А.Колмацуй, А.Т.Терешина, В.А. Смирнова и др.

Иван-чай узколистный, произрастающий в Узбекистане, следует отнести к числу практически неизученных в фармакогностическом отношении растений. До настоящего времени отсутствовала нормативная документация, регламентирующая подлинность и качество его сырья: осталась открытой морфолого-анатомическая диагностика надземной части Иван-чая узколистного для объективной оценки ее подлинности; не были разработаны методики качественного и количественного определения основных действующих веществ сырья, а также лекарственные средства на его основе.

Исходя из изложенного, комплексное исследование Иван-чая узколистного, произрастающего в Узбекистане, является актуальным.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений», а также программой научно-исследовательской работы ИТД-12 в рамках АДСС-34.2 №232 “Создание и разработка стандартизации растительного сбора для лечения простатита на основе местного растительного сырья”.

Целью исследования является определение фитохимическими методами и стандартизация надземной части Иван-чая узколистного и создание на ее

основе композиции противовоспалительного действия для лечения заболеваний предстательной железы.

Задачи исследования:

на основании анализа литературных данных обосновать целесообразность создания и стандартизации новых лекарственных средств и биологически активных добавок для лечения заболеваний предстательной железы;

изучить химический состав надземной части Иван-чая узколистного с целью выявления основных действующих веществ;

выделить и идентифицировать флавоноиды-основные действующие вещества Иван-чая узколистного;

изучить динамику накопления флавоноидов и с учетом полученных данных определить оптимальные сроки заготовки сырья;

разработать показатели подлинности и доброкачественности сырья Иван-чая узколистного, необходимые для его стандартизации;

экспериментально обосновать допустимые сроки хранения предлагаемого сырья;

разработать и стандартизовать композицию противовоспалительного действия для лечения заболеваний предстательной железы под условным названием «Трибулепил» на основе надземных частей Иван-чая узколистного и якорцев стелющихся;

определить характеристики подлинности и показатели качества сухого экстракта сбора «Трибулепил» и биологически активной добавки на его основе;

обобщить результаты исследования и разработать на их основе проекты нормативных документов на предлагаемое сырье, сбор «Трибулепил», а также биологически активную добавку на основе его сухого экстракта.

Объектом исследования служила надземная часть Иван-чая узколистного, заготовленная с ботанически достоверных растений в местах их массового произрастания.

Предметом исследования было изучение комплекса биологически активных веществ Иван-чая узколистного, обуславливающих его биологическую активность, а также решение вопросов, связанных со стандартизацией и внедрением в медицинскую практику надземной части Иван-чая узколистного, растительного компонента композиции «Трибулепил» и созданной на основе ее сухого экстракта биологически активной добавки.

Методы исследования. При выполнении работы использованы современные физико-химические методы анализа природных соединений (хроматография на бумаге и в тонком слое сорбента, ВЭЖХ, ГХ, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, УФ- и ИК- спектроскопия, газожидкостная хроматография, гамма-спектрометрия), а также традиционные методы фармакогностического анализа. Разработку методов стандартизации проводили на пяти партиях сырья пяти сериях, сбора на его основе и его сухого экстракта в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XI издания, отраслевого стандарта «Стандарты качества лекарственных средств» (Ташкент, 2002), рекомендациями ВОЗ и международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств

(ICN).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определен химический состав надземной части Иван-чая узколистного, произрастающего в Узбекистане, установлены природа и количественное содержание основных групп его биологически активных веществ;

из надземной части Иван-чая выделены и идентифицированы 7 флавоноидных соединений: кемпферол, кверцетин, мирицетин, изорамнетин, гиперозид, изорамнетин-7-о- β -рутинозид, рутин, кумарины – герниарин, умбеллиферон, две фенолкарбоновые кислоты – дезоксикумаровая и о-оксикумаровая;

для разработки соответствующей нормативной документации с целью стандартизации предлагаемого сырья, композиции «Трибулепил» и сухого экстракта на его основе определены научно-обоснованные критерии подлинности и качественных показателей;

определены оптимальные сроки заготовки сырья, а также сроки хранения сырья и созданного на его основе лекарственного растительного средства.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

для медицинской практики создан сбор «Трибулепил» противовоспалительного действия на основе нового растения Иван-чая узколистного;

Разработаны научно обоснованные критерии подлинности и доброкачественности, необходимые для стандартизации Иван-чая узколистного, сбора «Трибулепил» и созданной совместно с АО «Узхимфарм» биологически активной добавки «Ивтикан».

Достоверность результатов исследования. Степень достоверности полученных результатов определяется использованием современных физико-химических, фармакогностических, биологических методов анализа, а также апробацией их в опытно-промышленных условиях.

Статическую обработку результатов исследования проводили с использованием U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что научно обоснована возможность использования в официальной медицине нового перспективного лекарственного растения отечественной флоры - Иван-чая узколистного. Трава Иван-чая узколистного рекомендована в качестве самостоятельного лекарственного средства противовоспалительного действия, а также для создания нового растительного сбора «Трибулепил» и биологически активной добавки «Ивтикан» на основе его сухого экстракта, не уступающей по своей активности зарубежным аналогам. Для введения новых растительных средств в практику здравоохранения предложена научно-обоснованная система их стандартизации на основе принципа «сквозной» стандартизации, обеспечивающего унификацию показателей, норм и методов оценки качества в ряду: сырье - субстанция – биологически активная добавка.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что на основании полученных результатов совместно с АО «Узхимфарм» разработаны и представлены на рассмотрение в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз проекты ВФС на траву Иван-чая узколистного, сбор «Трибулепил», а также проекты Технически условий на биологически активную добавку «Ивтикан» и Технологической инструкции по ее производству, представленные в соответствующие уполномоченные органы для получения разрешения на использование в медицинской практике.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при определении химического состава Иван-чая узколистного, разработке методов стандартизации сырья, сбора «Трибулепил», а также созданной на основе его сухого экстракта биологически активной добавки «Ивтикан»:

разработаны и представлены на рассмотрение в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз с целью получения разрешения на использование в медицинской практике проекты ВФС на надземную часть Иван-чая узколистного и сбор противовоспалительного действия «Трибулепил» на ее основе (письмо № 29/01-347 от 1 июня 2019 года, письмо Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года). В результате утверждения этих документов будет создана возможность для лечения патологий предстательной железы новым отечественным растением и сбором на его основе;

Технические условия на биологически активную добавку «Ивтикан» утверждены агентством «Узстандарт» («Ts 00481330-004:2018»). Технологическая инструкция по ее производству утверждена Центром Государственного санитарно-эпидемиологического контроля Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (ТИ 00481330-004:2018). В результате для фармацевтической промышленности открыта возможность производства биологически активной добавки «Ивтикан» на основе сухого экстракта сбора «Трибулепил»;

получено разрешение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (№ 000442 от 01 апреля 2019 года) на производство и применение биологически активной добавки «Ивтикан». В результате производства данной биологически активной добавки будет предоставлена возможность уменьшения доли импортируемых из зарубежных стран добавок, расширения ассортимента отечественных БАД.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 43 научные работы, из них 11 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени

доктора философии (PhD), в том числе 10 статей опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежном журнале.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 123 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность избранной темы, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, изложены методы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, внедрение их в практику, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава охватывает обзор литературы, включающий общие сведения об Иван-чае узколистом, химическом составе и применении представителей рода *Chamaenerium* Adans., характеристику, методы анализа и медико-биологическое значение флавоноидов.

Во второй главе «**Изучение химического состава Иван-чая узколистного**» изложены материалы по обнаружению, идентификации и количественному определению основных групп биологически активных веществ изучаемого растения.

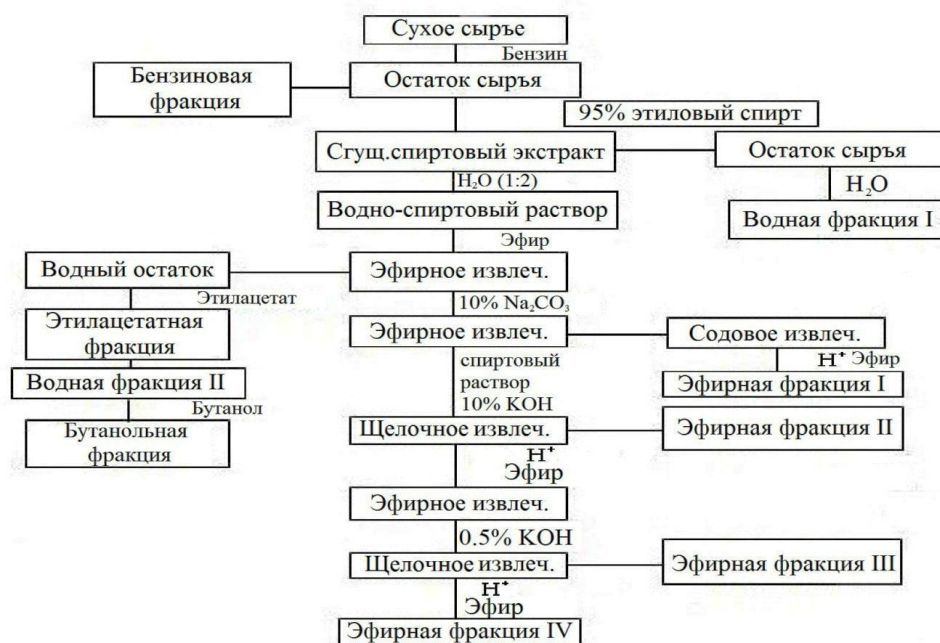


Рис.1.Схема выделения и разделения биологически активных веществ надземной части Иван-чая узколистного

Выделение биологически активных веществ из надземной части Иван-чая узколистного и их последующее разделение проводили поэтапной селективной экстракцией по схеме, представленной на рисунке 1.

Полученные фракции были исследованы на содержание основных групп биологически активных веществ с использованием известных реакций и хроматографических методов анализа (табл. 1.).

Таблица 1

Результаты предварительного фитохимического исследования надземной части Иван-чая узколистного

Исследованные фракции экстрактивных веществ	Обнаруженные биологически активные компоненты
Бензиновая фракция	Каротиноиды, стероиды
Эфирные фракции I, II, III	Флавоноиды, кумарины, фенолкарбоновые и другие кислоты
Эфирная фракция IV	Стероиды
Этилацетатная, бутанольная фракции	Флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты
Водная фракция I	Водорастворимые полисахариды, пектиновые вещества, дубильные вещества, органические кислоты, сахара
Водная фракция II	Водорастворимые полисахариды, дубильные вещества

Для подтверждения полученных результатов и идентификации обнаруженных веществ проведено хроматографическое изучение фракций, где эти вещества были выявлены, в сопоставлении с достоверными образцами “свидетелей” (табл.2).

Таблица 2

Химический состав надземной части Иван-чая узколистного

Обнаруженные группы биологически активных веществ	Идентифицированные соединения
Моносахариды	Глюкоза, рамноза, фруктоза, сахароза, галактоза, арабиноза, ксилоза
Витамины	Аскорбиновая кислота, β-каротин
Органические кислоты	Лимонная, яблочная, щавелевая
Дубильные вещества	Конденсированные таниды
Кумарины	Герниарин, умбеллиферон
Фенолкарбоновые кислоты	Дезоксикумаровая, о-оксикумаровая
Стероидные соединения	β-ситостерин

Поскольку обнаруженные в сырье аминокислоты идентифицировать хроматографически не удалось, для этой цели использовали аминокислотный анализатор марки T339 (Mikroetchna-Prague) с программным управлением.

После обсчета и интерпретации полученных хроматограмм с помощью интегратора установлено, что специфический набор свободных и связанных

аминокислот травы Иван – чая узколистной включает 16 компонентов, из которых 9, отмеченных звездочкой, являются незаменимыми аминокислотами (табл. 3).

Таблица 3

Аминокислотный состав надземной части Иван-чая узколистного

Аминокислоты	Сумма свободных и связанных аминокислот после гидролиза	
	n/mol	% от общей суммы аминокислот
Аланин	9,6	8,48
Валин*	7,3	6,44
Глицин	10,4	9,18
Изолейцин*	3,9	3,44
Лейцин*	9,5	8,39
Метионин	0,1	0,08
Серин	7,8	6,89
Тирозин*	3,0	2,65
Треонин*	5,3	4,68
Финилаланин*	3,6	3,18
Пролин	8,2	7,24
Аспарагиновая	9,9	8,74
Глутаминовая	15,8	13,95
Аргинин*	9,4	8,3
Лизин*	5,7	5,03
Гистидин*	3,7	3,26
Содержание незаменимых аминокислот		45,4%

Как известно, одним из показателей биологической ценности смеси аминокислот является содержание в ней незаменимых аминокислот, которых должно быть 45-50%. Для травы Иван-чая узколистного этот показатель составляет 45,4%.



Рис 2. Схема выделения и разделения полисахаридов из травы Иван-чая узколистного

Выделение полисахаридов из надземной части Иван-чая узколистного проводили по схеме, представленной на рисунке 2.

Хроматографическое изучение показало, что состав спирторастворимых сахаров представлен глюкозой, фруктозой и сахарозой.

Для определения моносахаридного состава выделенных полисахаридов проводили их гидролиз. (табл.4).

Таблица 4

Моносахаридный состав полисахаридов, выделенных из надземной части Иван-чая узколистного

Выделенные полисахариды	Глюкоза	Галактоза	Арабиноза	Ксилоза	Галактуроновая кислота	Фруктоза	Сахароза
Водорастворимые полисахариды	+	+	+	(сл.)	+	-	-
Пектиновые вещества	+	+	+	(сл.)	+	-	-

Методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в надземной части Иван-чая узколистного установлено содержание 44 минеральных элементов.

Обнаруженные элементы по степени убывания их количеств можно представить в виде следующего ряда:

Li>Be>Na>Mg>Al>P>S>K>-Ca>Sc>Ti>V>Cr>Mn>Fe>Co>Ni>Cu>Zn>-As>Se>Rb>Sr>-Zr>Nb>Mo>Pd>-Ag>Cd>Sn>Sb>Cs>Ba>Ta>W>Pt>Au>Hg>-Tl>Pb>Bi>U.

Содержание в изучаемом сырье железа, кальция, кобальта, магния, марганца, меди, молибдена, фосфора, хрома и цинка, положительно влияющих на жизнедеятельность организма, в определенной степени повышает его фармакологическую ценность.

Поскольку среди обнаруженных в надземной части Иван-чая узколистом биологически активных веществ основную ответственность за биологическую активность сырья несут флавоноиды, эта группа природных соединений подвергнута нами более глобальному изучению.

Экспериментальные данные по исследованию флавоноидов приведены в третьей главе диссертационной работы, названной «Исследование флавоноидов Иван-чая узколистного».

Выделение и разделение флавоноидных соединений проводили по схеме, представленной на рисунке 3.

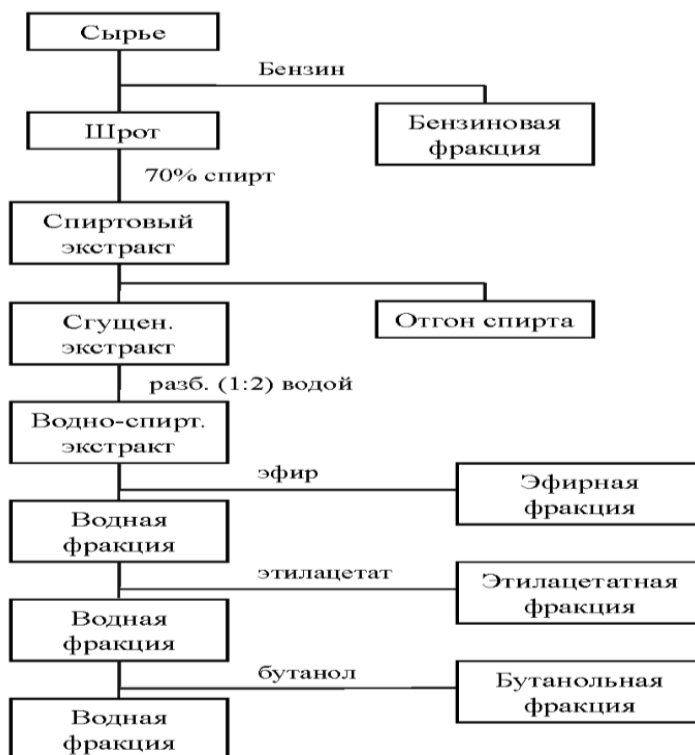


Рис. 3. Схема выделения и разделения флавоноидов

Принимая во внимание, что флавоноиды переходят преимущественно в этилацетатную и бутанольную фракции, именно они были использованы для выделения индивидуальных веществ методом адсорбционной и препаративной хроматографии.

Этилацетатную фракцию хроматографировали на колонке с силикагелем марки КСК путем градиентного элюирования веществ сначала смесью растворителей экстракционный бензин-хлороформ 6:1 с увеличением концентрации хлороформа, затем чистым хлороформом и смесью хлороформ-этанол 95:5 с возрастающим содержанием этанола.

При элюировании колонки смесью хлороформ-этанол (95:5) десорбировали вещество I и далее той же смесью в соотношении (90:10) вещества II, III и в соотношении 85:15- вещества IV и V.

Бутанольную фракцию пропускали через колонку, заполненную полиамидом. Колонку сначала промывали водой для удаления водорастворимых сопутствующих веществ (в промывных водах флавоноиды не обнаружены), затем градиентной смесью вода-этанол (19:1) с увеличением концентрации последнего. При элюировании колонки 20% этиловым спиртом выделили вещество VI и далее 25-30% спиртом – вещество VII.

Физико-химические свойства выделенных флавоноидов приведены в таблице 6.

Таблица 6.

Физико-химические характеристики флавоноидов, выделенных из надземной части Иван-чая узколистного

Вещества	Общая формула	Температура плавления	α_D^{20}	Значение RF в системе CH ₃ COOH: H ₂ O (6:4)
Кемпферол	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	281-282	-	0.50
Кверцетин	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	310-312	-	0.78
Мирицетин	C ₁₅ H ₁₀ O ₈	350-353	-	0.31
Изорамнетин	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	305-308	-	-
Гиперозид	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	235-237	59	0.55
Изорамнетин-7-О-β-рутинозид	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	165-168	-	0.55
Рутин	C ₂₇ H ₂₀ O ₁₆	188-191	36	0.42

Вещества I- IV дают положительную реакцию по Брианту, что позволяет отнести их к флавоноидным агликонам. В ИК-спектре этих веществ отмечаются полосы поглощения в области 3400-3310 см⁻¹ (фенольные оксигруппы), 1670-1665 см⁻¹ (карбоксильная группа γ-пиронового кольца), 1624-1508 см⁻¹ (колебания ароматических колец), подвержающие их флавоноидную природу. На основании данных прямой и дифференциальной УФ-спектроскопии с применением ионизирующих и комплексообразующих реагентов установлено наличие свободных оксигрупп в положениях 3,5,7 и 4' у веществ I, IV 3,5,7,3' и 4'- у веществ II и 3,5,7,3', 4' и 5'-у вещества III.

В результате изучения физико-химических свойств и сравнения с достоверными образцами выделение агликоны охарактеризованы как:

I-3,5,7,4'-тетрагидроксифлавонон (кемпферол), II-3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавонон (кверцетин), III-3,5,7,3',4',5'-гексагидроксифлавонон (мирицетин), IV-3,5,7,4'-тетрагидрокси 3'-метоксифлавонон (изорамнетин).

Вещества V-VI по отрицательным результатам пробы по Брианту отнесены к флавоноидным гликозидам.

Количественный кислотный гидролиз вещества V приводит к получению эквимолекулярных количеств агликона и сахарного компонента, что указывает на его монозидную природу. В продуктах кислотного гидролиза обнаружены и на основании физико-химических свойств идентифицированы агликон кверцетин и D-галактоза. УФ-спектроскопией с ионизирующими и комплексообразующими реагентами определено место углеводного компонента по ОН-группе при С-3. В ИК-спектре веществ V отмечается полоса поглощения при 880см⁻¹ указывающая на β-конфигурацию гликозидной связи, а также полосы в области 1100-1000 см⁻¹, характерные для пиранозного окисного цикла углеводного остатка. На основании полученных данных и сравнения с достоверным образцом веществ V охарактеризовано как 5,7,3,4'-тетрагидрокси 3-О-β-D-галакто пиранозидфлавонон (гиперозид).

Вещества VI-VII на основании количественного кислотного гидролиза отнесены к биозидам флавоноидов. В продуктах их кислотного гидролиза обнаружены агликоны изорамнетин (вещества VI) и кверцетин (вещество VII) и сахара-Д-глюкоза и L-рамноза качестве сахарного компонента. По данным УФ-спектроскопии установлено, что углеводные остатки присоединяются при С-3. При выяснении положения моносахаридов в биозиде путем кислотного гидролиза в мягких условиях получена и идентифицирована биоиза-рутиноза. Легкое отщепления рутинозы при ферментативном гидролизе веществ VI, VII и наличие в их ИК-спектре полосы поглощения при 880 см^{-1} характеризует β -конфигурацию гликозидной связи.

На основании результатов проведенного исследования и сравнения с достоверными образцами вещество VI идентифицировано как изорамнетин-7-О- β -рутинозид, а вещество VII-как кверцетин-3-О- β -рутинозид или рутин.

Для введения травы Иван-чая узколистного в медицинскую практику проведены исследования, связанные с определением показателей подлинности и доброкачественности сырья, необходимые для его стандартизации. Решение этих вопросов нашло свое отражение в четвертой главе диссертационной работы, названной **«Стандартизации надземной части Иван-чая узколистного»**.

Подлинность сырья устанавливали на основании изучения внешних, анатомо-диагностических признаков и проведения качественных реакций на основные действующие вещества. Внешние признаки сырья, установленные нами на основании макроскопического анализа, соответствовали литературным данным.

В результате микроскопического анализа травы Иван-чая узколистного установлены следующие диагностические признаки:

- многоугольные клетки верхнего эпидермиса с мелкочетковидными тонкими стенками;
- одноклеточные тонкостенные волоски со слабо бородавчатой поверхностью по крупным жилкам и краю молодых листьев;
- тонкостенные более извилистым контуром клетки нижнего эпидермиса;
- многочисленные устица, располагающиеся только на нижней стороне;
- идиобласты – продолговатые клетки, содержащие слизь и пучки рафидов, преимущественно вдоль жилок на обеих сторонах листа,
- сосочковидный клетки эпидермиса и гидатоды по краю листа ;
- дорзовентральное строение листа на поперечном разрезе;
- проводящие пучки биколлатерального типа.

Поскольку специфическая биологическая активность надземной части Иван-чая узколистного обусловлена прежде всего флавоноидами, последние были приняты в качестве основного критерия подлинности и доброкачественности сырья при его химической стандартизации. Для качественного обнаружения флавоноидов в сырье предлагается классическая реакция с алюминия хлоридом. Она же лежит в основе использованной нами

фармакопейной спектрофотометрической методики количественного определения флавоноидов.

Исходя из результатов количественного определения флавоноидов в пяти партиях сырья из различных регионов республики, норма содержания их в сырье установлена не менее 0,7%.

Изучение динамики накопления флавоноидов в надземной части Иван-чая узколистного показало, что содержание их претерпевает существенные изменения по мере развития растения, достигая максимума в период массового цветения (0,75%), после чего снижается. Поэтому оптимальным сроком заготовки сырья следует считать период массового цветения растения. Полученные данные использованы нами при разработке инструкции по сбору и сушке сырья Иван-чая узколистного.

Наряду с содержанием действующих веществ нами определены и другие показатели (влажность, содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, измельченность, содержание примесей), характеризующие качество предлагаемого сырья. Учитывая международные требования к качеству и методам испытания лекарственных растительных средств, в нем определено также содержание экотоксикантов – токсичных тяжелых металлов, радионуклидов и остаточных количеств пестицидов. В результате исследования установлены экологическая чистота и возможность безопасного использования надземной части Иван-чая узколистного.

Кроме того, показано, что она в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к растительному сырью в отношении его микробиологической чистоты.

На основании изучения стабильности сырья Иван-чая узколистного в условиях естественного хранения установлено, что его внешние признаки и показатели качества не изменяются существенно в течение 3-5 лет. С учетом этого надземную часть Иван-чая узколистного рекомендуется использовать в течение 3 лет со времени заготовки.

В пятой главе диссертационной работы **«Разработка и стандартизация лекарственных средств и биологически активных добавок на основе Иван-чая узколистного»** представлено решение практических вопросов, связанных с разработкой лекарственных средств и биологически активных добавок на основе Иван-чая узколистного. Как известно, для обеспечения более полного и быстрого терапевтического эффекта целесообразно использовать одновременно несколько растительных компонентов. Считается, что терапевтическая эффективность сочетаний лекарственных растений обусловлена проявлением общих закономерностей синергизма действующих и сопутствующих веществ, суммирования и потенцирования их фармакологических эффектов. Принимая во внимание отмеченные обстоятельства, нами разработан оптимальный состав композиции под условным названием «Трибулепил» для лечения аденомы простаты, включающей надземную часть Иван-чая узколистного и якорцев стелющихся. Доклинические фармакологические исследования показали, что

разработанный сбор будучи практически нетоксичным и не проявляя побочного действия на организм, подобно препарату «Простамол-уно» потенцирует действие андрогенного гормона на продукцию семенной жидкости и предстательную железу животных, приближаясь в этом отношении к препарату «Верона».

С целью внедрения нового противовоспалительного сбора «Трибулепил» в медицинскую практику проведены исследования по его стандартизации. В соответствии с требованиями ГФ XI подлинность сбора определяли по внешним, анатомо-диагностическим признакам и результатам качественных реакции на основные действующие вещества.

Стандартизация сбора «Трибулепил» проведена нами, как и в случае сырья по флавоноидам, то есть использован метод “сквозной” стандартизации в ряду сырье-готовое лекарственное средство.

Исходя из результатов химического и товароведческого анализов сбора «Трибулепил», нами установлены нормы числовых показателей, регламентирующих его качество (табл. 7).

Таблица 7

Числовые показатели, нормирующие качество сбора «Трибулепил»

Наименование показателей	Норма для сбора
Суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин, %, не менее	0,4
Влажность, %, не более	10,0
Золы общей, %, не более	9,0
Золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, % не более	1,0
Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 7мм, %, не более	5,0
Частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0,25 мм, %, не более	3,0
Органической примеси, %, не более	2,0
Минеральной примеси, %, не более	1,0

В процессе хранения сбора содержание флавоноидов и других числовых показателей в течение 2,5 лет существенно не изменяется. Поэтому рекомендуется использовать сбор в течение 2 лет со временем приготовления.

Установлено также, что новый растительный сбор «Трибулепил» полностью соответствует требованиям, в отношении микробиологической чистоты и содержанию экотоксикантов-токсичных тяжелых металлов, радионуклидов и остаточных количеств пестицидов.

Таким образом, в результате проведенных исследований получены данные для обоснования уровня требований к показателям качества надземной части Иван-чая узколистного и сбора «Трибулепил» на ее основе. На основании их совместно с АО «Узхимфарм» разработаны проекты Временных фармакопейных статей (ВФС) на указанные растительные средства, представленные на рассмотрение в ГУП «Государственный центр экспертизы и

стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз с целью получения разрешения на использование в медицинской практике.

Принимая во внимание целесообразность перевода, индивидуальных видов лекарственного растительного сырья и их сочетаний в сухие экстракты для использованных в последующим в качестве субстанции готовых лекарственных форм, а также для получения биологически активных добавок, нами совместно с АО «Узхимфарм» получен сухой экстракт «Трибулепил» на основе противовоспалительного сбора «Трибулепил» с использованием несложной, экономичной и безопасной технологии, позволяющей обеспечить достаточно высокое содержание флавоноидов и сохранить физиологическую активность исходного сырья, и биологически активная добавка «Ивтикан» на его основе.

Для БАД «Ивтикан » получено токсико-гигиеническое заключение Центра Государственного санитарно-эпидемиологического надзора МЗ РУз о ее безопасности и возможности производства и использования.

Стандартизация разработанных растительных средств проведена нами, как и в случае сырья, по флавоноидам, т.е. обеспечена унификация показателей норм и методов качества в ряду сырья – субстанция – биологически активная добавка. Установлено также, что показатели качества сухого экстракта Иван-чая узколистного отвечает фармакопейным требованиям.

На основании полученных данных Управлением по стандартизации координации государственного контроля и внедрению информационных технологий агентства «Узстандарт» и Центром Государственного санитарно-эпидемиологического контроля Республики Узбекистан утверждены разработанные нами совместно с АО «Узкимфарм» Технические условия на биологически активную добавку «Ивтикан» (Ts 00481330-004:2018) и Технологическая инструкция по ее производству (ТИ 00481330-004:2018). Получено разрешение МЗ РУз № 000442 1 апреля 2019 г на производство и использование новой БАД к пище - «Ивтикан».

АО «Узкимфарм» дало согласие на производство ее в промышленном масштабе.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено углубленное фармакогностическое изучение нового перспективного лекарственного растения отечественной флоры – Иван-чая узколистного.

2. В результате комплексного исследования Иван-чай узколистный получил научное обоснование своего применения и рекомендован в медицинскую практику в качестве нового эффективного лекарственного средства противовоспалительного действия.

3. Установлено, что комплекс биологически активных веществ наземной части Иван-чая узколистного, обуславливающий ее специфическую активность, представлен моно- и полисахаридами, аминокислотами, каротиноидами,

органическими кислотами, дубильными веществами, флавоноидами, кумаринами, фенолкарбоновыми кислотами, стероидными соединениями и минеральными веществами. Определены состав и количественное содержание основных групп биологически активных веществ сырья.

4. Подвергнуты глубокому химическому исследованию основные действующие вещества растения-флавоноиды. Из надземной части Иван-чая узколистного впервые выделены и идентифицированы 7 индивидуальных соединений флавоноидной природы: 3,5,7,4'-тетрагидроксифлаван (кемпферол), 3,5,7,3'4'- пентагидроксифлаван (кверцетин), 3,5,7,3'4'5'- гексагидроксифлаван (мирицетин), 3,5,7,4'-тетрагидрокси-3'-метоксифлаван (изорамнетин), изорамнетин-7-О-β-рутинозид и кверцетин-3-О-β-рутинозид (рутин).

5. Предложена система стандартизации предлагаемого сырья: разработаны методические приемы качественного и количественного определения основных действующих веществ – флавоноидов, определены характеристики подлинности и показатели качества сырья, экспериментально установлены оптимальные сроки его заготовки и хранения.

6. Решены практические вопросы создания и стандартизации нового противовоспалительного сбора «Трибулепил» на основе надземной части Иван-чая узколистного, его сухого экстракта и биологически активной добавки «Ивтикан» в форме капсул на его основе.

7. На основании полученных данных разработаны и представлены на рассмотрение в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз проекты Временных фармакопейной статей на траву Иван-чая узколистного и сбора «Трибулепил» на его основе целью получения разрешения на использование в медицинской практике.

8. Разработаны и утверждены Технические условия на биологически активную добавку «Ивтикан» и Технологическая инструкция по ее производству. Получено разрешение МЗ РУз на производство и применение биологически активной добавки «Ивтикан». АО «Узкимёфарм» дало согласие на ее производство.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.FAR.32.01
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

RAKHIMOVA GULRUH KHURKHMASOVNA

**PHARMACOGNOSTIC STUDY OF CHAMERION ANGUSTIFOLIUM
GROWING IN UZBEKISTAN**

15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

**ABSTRACT OF DOCTOR'S DISSERTATION OF PHILOSOPHY OF
PHARMACEUTICAL SCIENCES (PhD)**

Tashkent - 2019

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2017.1.PhD /Far8

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.pharmi.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and education portal: www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Komilov Khodzhasror Masudovich**
Doctor of sciences in pharmacy, professor

Official opponents: **Aminov Sabir Nigmatovich**
Doctor of sciences in chemistry, professor

Nishanbaev Sabir Zaripbaevich
Candidate of chemical sciences

Leading organization: **“State Center of Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment” State Unitary Enterprise**

Defense will take place on « ____ » _____ 2019 at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ ____). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on « ____ » _____ 2019.

(Protocol at the register № ____ dated « ____ » _____ 2019).

I.I.Alimdzhonov

Chairman of scientific council on awarding scientific degrees, D.M.Sc., professor

Yo.S.Karieva

Acting scientific secretary of scientific council on award of scientific degrees, D.Ph.Sc., professor

F.F.Urmanova

Chairman of scientific seminar Under scientific council on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

INTRODUCTION (dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD))

The aim of the study is to develop a phytochemical study and standardization of the aerial part of the Ivan tea narrow-leaved (*Chamerion angustifolium*) growing in Uzbekistan, and its anti-inflammatory composition for the treatment of prostate gland diseases.

The object of the study: was the aerial part of Ivan tea narrow-leaved, harvested from botanically reliable plants in places of their mass growth.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, the chemical composition of the aerial parts of Ivan tea narrow-leaved, growing in Uzbekistan, was determined, the nature and quantitative content of the main groups of its biologically active substances were established;

7 flavonoid compounds were isolated and identified from the aerial part of Ivan Tea: kempferol, quercetin, myricetin, isoramnetin, hyperoside, isoramnetin-7-o- β -rutinoside, rutin, coumarins - herniarin, umbelliferone, two phenolcarboxylic acids - deoxycumaric acid ;

for the development of appropriate regulatory documentation with the aim of standardizing the proposed raw materials, the composition “Tribulepil” and the dry extract based on it, scientifically based criteria of authenticity and quality indicators have been determined;

the optimal terms for the procurement of raw materials, the storage periods for raw materials and the herbal medicine created on its basis were determined.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained when determining the chemical composition of Ivan tea narrow-leaved, developing methods for standardizing raw materials, the «Tribulepil» collection, as well as the «Ivtikan» biologically active additive based on its dry extract:

developed and submitted for consideration to the State Unitary Enterprise “State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment” of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan with the aim of obtaining permission to use in medical practice VFS projects on the aerial part of Ivan tea narrow-leaved and collecting the anti-inflammatory effect “Tribulepil” on its basis (letter No. 29 / 01-347 of June 1, 2019, letter of the Ministry of Health No. 8n-3/280 of October 15, 2018). As a result of the approval of these documents, an opportunity will be created for the treatment of prostate pathologies with a new domestic plant and collection based on it;

the technical specifications for the Ivtikan dietary supplement are approved by the Uzstandard Agency (Ts 00481330-004: 2018). The technological instruction for its production is approved by the Center for State Sanitary and Epidemiological Control of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (TI 00481330-004: 2018). As a result, the pharmaceutical industry has opened up the possibility of producing the Ivtikan dietary supplement based on the dry extract of the Tribulepil collection;

the permission of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (No. 000442 dated April 01, 2019) for the production and use of the Ivtikan dietary

supplement was obtained. As a result of the production of this biologically active additive, it will be possible to reduce the share of additives imported from foreign countries and expand the range of domestic dietary supplements.

The structure and volume of dissertation. The structure of the thesis consists of introduction, literature review, three chapters, conclusions, list of references and appendices. The volume of the thesis is 123 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Анатомическая диагностика листьев Иван-чая узколистного // Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2010.- №2. - С.17-18 (15.00.00; 24.12.2009 й.; 160/5; №5).
2. Рахимова Г.К., Болтаева.К.Ш. Изучение антимикробной активности сухого экстракта, приготовленного из *Epilobium angustifolium* L // Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2010.-№3-4.- С.115-117. (15.00.00; 24.12.2009 й.; 160/5; №6).
3. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Аминокислотный состав Иван-чая узколистного // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2011.- №2. -С.36-38. (15.00.00; 1.07.2011 й.; №4).
4. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Изучение полисахаридов листьев *Chamaenerium angustifolium* L. // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2011. - № 3. -С.18-19 (15.00.00; 1.07.2011 й.; №4).
5. Рахимова Г.К., Умарова Г.К., Комилов Х.М. Определение содержания основных биологически активных соединений сухого экстракта “Трибулепил” // Фармацевтический журнал.- Ташкент, 2012. - № 2. -С.21-23 (15.00.00; 1.07.2011 й.; №4).
6. Рахимова Г.К., Комилов Х.М., Умарова Г.К. Аминокислотный и элементный состав сбора «Трибулепил» //Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2014.-№2-С.28-31 (15.00.00; 30.12.2013 й.; 201/3; №5).
7. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Флавоноиды надземной части Иван-чая узколистного // Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2014.-№4.– С.14-20 (15.00.00; 30.12.2013 й.; 201/3; №5).
8. Рахимова Г.К. Стандартизация травы Иван-чая узколистного произрастающего в Узбекистане // Фармацевтический журнал. - Ташкент,2015.-№3.– С.15-19. (15.00.00; №2).
9. Рахимова Г.К. Определение остаточного содержания пестицидов и радионуклидов в траве Иван-чая узколистного и сбора «Трибулепил» // Фармацевтический журнал. -Ташкент, 2017.-№1.-С.21-23 (15.00.00; №2).
10. Рахимова Г.К., Файзиева З.Т., Комилов Х.М., Муллажонова М.Т., Пулатова Д.К. Изучение острой токсичности и противовоспалительной активности препарата «Трибулепил» //Фармацевтический вестник Узбекистана.-Ташкент, 2017.-№2-С.81-86 (15.00.00; №4).
11. Rakhimova G.Q. and Komilov X.M. Study the carbohydrate complex of herbal tea «Tribulepil» // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. –India, 2019. – Vol.8, Issue 5. – P.122-128. (ISSN:2278-4357, RG Journal Impact 0.13).

II бўлим (II часть; part II)

12. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Трибулепил –простатит касаллигига қарши дори воситага доир // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2008.- 202 Б.

13. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Тор баргли кипрей ўсимлиги ер устки қисмини фармакогностик ўрганиш // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2009.- Б.202.

14. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Тор баргли кипрей махсулот таркибидаги флавоноидлар миқдорини аниқлаш//«Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2009.-203 Б.

15. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Тор баргли кипрей ер устки қисмини товаршунослик тахлилига доир// «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент,2009.- Б. 204.

16. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Тор баргли кипрей махсулоти таркибидаги ошловчи моддаларни миқдорини аниқлашга доир // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2009.-205 Б.

17. Рахимова Г.К., Алиев Х.У. Простатитни даволаш учун тузилган янги йиғманинг яллиғланишга қарши таъсири ҳақида// «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2009.-323 Б.

18. Рахимова Г.К., Алиев Х.У. Кипрей дамламасининг яллиғланишга қарши таъсирини ўрганиш // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2009.-324 Б.

19. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Элементный состав травы Иван-чая узколистного// Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». -Ташкент, 2010. – С. 213.

20. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Тор баргли кипрей махсулоти таркибидаги флавоноидлар миқдорини спектрофотометрик усулда аниқлаш//«Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2010.- 263 Б.

21. Рахимова Г.К., Шарипов Ш.М., Комилов Х.М., Юнусова Х.М., Зуфарова З.Х. Подбор метода экстракции биологически активных веществ из кипрея узколистного// Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». -Ташкент, 2010. – С.285.

22. Рахимова Г.К., Шарипов Ш.М., Юнусова Х.М. Разработка

технологии препарата для лечения простаты и аденомы простаты // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». -Ташкент, 2010. – С.286.

23. Рахимова Г.К., Шарипов Ш.М., Юнусова Х.М. Разработка технологии препарата для лечения простаты и аденомы простаты на основе кипрея узколистного // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». -Ташкент, 2010. – С.286.

24. Рахимова Г.К., Шарипов Ш.М., Комилов Х.М., Зуфарова З.Х. Исследование в области создания лекарственных форм из кипрея узколистного // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». -Ташкент, 2010. – С.354

25. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Флавоноиды *Chamaenerium angustifolium* L.// Институт химия растительных веществ. АН РУз им. акад. С.Ю.Юнусова. -2011.-С.118.

26. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. *Chamaenerium angustifolium* L ер устки кисмини флавоноидлар тўпланиш динамикасини ўрганиш // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари»мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2011.-272 Б.

27. Рахимова Г.К., Комилов Х.М., Мухитдинова М.К. Иван-чай (кипрей) махсулотни биофаол моддаларини ўсимлик қисмларида тўпланиш миқдори //«Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент, 2011.-273 Б.

28. Рахимова Г.К., Комилов Х.М., Мухитдинова М.К., Болтаева К.Ш. Трибулелпил йиғмаси таркибидаги флавоноидлар миқдорини ўрганиш //«Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Тошкент 2011.-274 Б.

29. Рахимова Г.К., Болтаева К.Ш., Кадырова Д.Э., Нуржанова Г.К. Изучение антимикробной активности сухого экстракта, приготовленного из Иван-чая и якорцев стелющихся //Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». -Ташкент, 2011. – С.447.

30. Рахимова Г.К., Комилов Х.М. Фитохимическое изучение надземной части Иван-чая узколистного// Тезисы II-ой Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация-потенциал будущего». -Санкт-Петербург, 2012. – С.12-13.

31. Рахимова Г.К., Мухамедова М.Ш., Мухитдинова М.К. Количественное определение флавоноидов в цветках Иван-чая узколистного//Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». -Ташкент, 2014. – С.42.

32. Рахимова Г.К., Комилов Х.М., Мухамедова М.Ш., Мухитдинова М.К. К вопросу радиационной безопасности травы Иван-чая узколистного //Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». -Ташкент, 2015. – С.68-69.

33. Рахимова Г.К. Стандартизация противовоспалительного сбора “Трибулепил” //Материалы научно-практической конференции с международным участием.-Пермь, 2018.-С.165-167.

Автореферат «Farmatsevtika jurnali» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.
08.08.2019й

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи:3. Адади 100. Буюртма № 88.

Гувоҳнома reestr № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.