

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РАХИМОВА ШАХНОЗА ХАКИМДЖАНОВНА**

***CARICA PAPAYA* ЛАТЕКСИДАН КУКУМАЗИМ  
СУБСТАНЦИЯСИНИ ВА МАККАЖЎХОРИ ДОНИДАН АЛЬБУМИН  
ОЛИШ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**02.00.10-Биоорганик кимё**

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

**Ташкент - 2020**

**Техника фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
автореферати мундарижаси  
Оглавление автореферата диссертации доктора философии  
(PhD) по техническим наукам  
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)  
on technical sciences**

**Рахимова Шахноза Хакимджановна**

*Carica papaya* латексидан Кукумазим субстанциясини ва маккажўхори донидан альбумин олиш технологиясини ишлаб чиқиш.....3

.

**Рахимова Шахноза Хакимджановна**

Разработка технологии получения субстанции Кукумазим из латекса *Carica papaya* и альбуминов из зерна кукурузы.....21

**Rakhimova Shakhnoza Hakimdjanovna**

Development of technologies for producing the drug substance of Kukumazim from *Carica papaya* latex and albumins from corn grain.....39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works.....44

**ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc. 02/30.01.2020. К/Т.104.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РАХИМОВА ШАХНОЗА ХАКИМДЖАНОВНА**

***CARICA PAPAYA* ЛАТЕКСИДАН КУКУМАЗИМ  
СУБСТАНЦИЯСИНИ ВА МАККАЖЎХОРИ ДОНИДАН АЛЬБУМИН  
ОЛИШ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**02.00.10 - Биоорганик кимё**

**Техника фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Ташкент - 2020**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.4.PhD/Т1044 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) ([www.uzicps.uz](http://www.uzicps.uz)) ва «Ziynet» ахборот–таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:** Сағдуллаев Шамансур Шахсаидович  
техника фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** Садиков Алимджан Заирович  
техника фанлари доктори

Сағдиев Наил Жадитович  
кимё фанлари номзоди

**Етакчи ташкилот:** Тошкент фармацевтика институти

Диссертация химояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail [plant\\_inst@icps.org.uz](mailto:plant_inst@icps.org.uz), [ixrv@mail.ru](mailto:ixrv@mail.ru)).

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўчаси, 77. Тел.: (+99871) 262-59-13, факс: (+99871) 262-73-48, e-mail: [nhidirova@yandex.ru](mailto:nhidirova@yandex.ru)).

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2020 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Н.С. Нормоҳаматов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
раиси муовини, к.ф.д.

**Н.К. Хидирова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, к.ф.н.

**С.Ф. Арипова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д. проф.

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда, фармацевтика бозорида ўсимликлардан ажратиб олинган ферментлар асосидаги дори воситаларини олиш соҳасида кенг қамровли илмий-тадқиқот ишлари амалга оширилмоқда. Замонавий биотехнологияда фермент дори воситаларини ишлаб чиқариш етакчи ўринларда бўлиб, қўлланилиш доираси тобора кенгайиб бораётганлиги сабабли саноат миқёсида маҳсулотга талаб доимий равишда ўсиб бормоқда. Шунинг учун, доривор ўсимликларни қайта ишлаб фаол табиий бирикмаларни ажратиб олиш ва улар асосида юқори терапевтик самарага эга оксил ва фермент дори воситалари ишлаб чиқаришнинг рационал, иқтисодий самарадор технологияларини яратиш катта аҳамиятга эгадир.

Бугунги кунда жаҳонда биологик фаол бирикмаларга бой ўсимлик манбаларини излаб топиш ва улар асосида дори асослари, дори воситалари олиш бўйича қуйидаги илмий ва амалий илмий ечимларни асослаш: «Кукумазим» дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш жараёнига таъсир этувчи омилларни аниқлаш; хом ашёни экстракция қилиш жараёнини оптимал шароитларини топиш ҳамда жараёнларни назорат қилиш усулини ишлаб чиқиш; маҳаллий маккажўхори донининг технологик параметрлари ва физик-кимёвий хоссаларини аниқлаш; маккажўхори донидан оксил фракциясини ажратиб олиш ва ундан биологик фаолликга эга бўлган субстанцияларни ишлаб чиқариш саноат технологиясини яратиш зарур.

Республикамизни маҳаллий ҳом-ашё асосида ишлаб чиқарилган импорт ўрнини босувчи сифатли дори воситалари билан таъминлаш борасида кенг қўламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи йўналишида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш» юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган<sup>1</sup>. Бу борада, жумладан, маҳаллий ўсимлик хом ашёлари асосида биологик фаол моддаларни ажратиб олиш, уларнинг тузилиши ва фаоллигини тадқиқ этиш, улар асосида янги самарали дори воситаларини олиш ва уларнинг ишлаб чиқариш технологияларини яратишга қаратилган илмий-тадқиқот ишларини ташкил этиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019–2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» тўғрисидаги Фармони

янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳон флорасида муносиб ўрин тутган *Carica papaya* қовун дарахтининг фитокимёвий таркиби бўйича турли мамлакатларнинг етакчи мутахассислари томонидан тадқиқотлар олиб борилган. Жумладан, Teixeira da Silva, Moussaoui A. El., Krishna K.M., Satrija F. P. каби хорижий олимлар дори воситалари олиш бўйича фундаментал тадқиқотлар олиб борган.

Маккажўхорининг фитокимёвий ва фармакологик таҳлиллари бўйича жаҳонда Alexandru B. GHETE, Naq Nawaz, J. Sun, Tam JP, Wang CK. каби хорижий олимлар комплекс физик кимёвий изланишлар олиб боришган.

Мустақил Давлатлар Ҳамдўстлигига аъзо мамлакатларда тадқиқотчилар Зузук М., Пенджиев А.М., Крахмалева Т.М. лар томонидан *Carica papaya* дарахтидан дори воситалари олиш бўйича илмий изланишлар бажарилган.

Дон туркумларининг физиологияси, протеиназа ингибиторлари, уларнинг биологик фаоллиги юзасидан Валуева Т.А., Мосолов В.В. лар жуда чуқур илмий изланишлар олиб боришган.

Юртимиз олимларидан проф. Юлдашев П.Х., Редина Э.Ф., Межлумян Л.Г., Касимова Т.Д., Хушбактова З.А., Сыров В.Н ва бошқалар томонидан *Carica papaya* қовун дарахтининг етилмаган мевалари протеолитик ферментларини ўрганиш бўйича илмий изланишлар олиб борилган бўлиб натижада оксил табиатли некротик тўқималарни парчалашда қўлланиладиган Кукумазим 50 ПЕ дори воситаси тиббиёт амалиётига жорий қилинган.

Маккажўхори донини етиштириш ҳамда янги маҳаллий навлар яратиш бўйича олим - селекционерлар Массино И.В. ва Массино С.И. ва бошқалар томонидан изланишлар ўтказилган. Шунга қарамасдан, мамлакатимизда маҳаллий хом ашёлар асосида олинган биологик фаол моддалар ва «Кукумазим» субстанциясини ишлаб чиқаришда протеолитик ферментлар унумини ошириш учун, ишлаб чиқаришни босқичма-босқич назорат қилиш, экстракция жараёнини математик моделлаштириш ҳамда янада маҳсулот унумини ошириш учун хом ашёни экстракция қилиш жараёнида ультратовушдан фойдаланиш бугунги кунда долзарб ҳисобланади. Ўзбекистонда етиштирилган маккажўхори донининг кимёвий таркиби, ажратиб олинган субстанцияларнинг биологик фаоллиги бўйича тадқиқотлар ушбу илмий ишда илк бор бажарилган.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан**

**боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалар кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг И6-ФА-Т039 рақамли «*Carica papaya* қовун дарахтидан олинган субстанция асосида импорт ўрнини босувчи янги дори шакллари ишлаб чиқиш» (2016-2017 йй.), ФА-А11-Т037 рақамли «Пребиотик фаолликга эга полисахаридлар ҳамда антихолестеринимик хусусиятга эга қуйи молекулали оқсилларга асосланган маккажўхоридан биологик фаол қўшимчалар ишлаб чиқиш» (2015-2017 йй.) мавзуларидаги амалий ва инновацион лойиҳалар доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** *Carica papaya* қовун дарахтининг етилмаган мевалари латексидан суяк-мушак тизими ва бириктирувчи тўқиманинг касалликларини даволовчи Кукумазим дори воситаси субстанциясини ва Кукумазим 350 ПЕ тайёр дори шаклини ҳамда Ўзбекистон 420 ВЛ навли маккажўхори донлари оқсилларидан қондаги қанд миқдорини ва вазнини меъёрловчи биологик фаол қўшимчасини саноат ишлаб чиқариш технологияларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

«Кукумазим» дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш жараёнида маҳсулот унуми ва сифатига таъсир этувчи омилларни аниқлаш;

хом ашёни экстракция қилиш жараёнини оптимал шароитларини топиш учун Бокс-Уилсон усули ёрдамида математик режалаштириш орқали мўтадил шароитларини аниқлаш ҳамда жараёнларни босқичма-босқич назорат қилиш усулини ишлаб чиқиш;

«Кукумазим 350 ПЕ» дори воситаси тайёр дори шакли учун меъёрий-техник хужжатлар тўпламини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига тадбиқ этиш;

маҳаллий маккажўхори донининг технологик параметрлари ва физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш;

маккажўхори донидан оқсил - альбумин фракциясини ажратиб олиш ва ундан биологик фаолликка эга бўлган протеиназа ингибитори субстанциясини ишлаб чиқариш саноат технологиясини яратиш;

протеиназа ингибитори субстанциясини (БФҚ) биологик фаоллигини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида *Carica papaya* дарахтининг етилмаган мевалари латекси ҳамда маҳаллий маккажўхори навларининг донидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг предмети** *Carica papaya* қовун дарахтининг етилмаган мевалари латексидан дори воситасини ва маккажўхори донининг оқсил-альбумин фракциясидан биологик фаол қўшимча олишда уларнинг молекуляр, кимёвий хусусиятларини, биологик фаоллигини аниқлаш ва рационал технологияларини яратиш, шунингдек олинган субстанциянинг фармако-токсикологик хоссаларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотлар жараёнида турли хил технологик, физикавий, кимёвий, иммунокимёвий, статистик ва бошқа

таҳлил усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

илк бор *Carica papaya* дарахтининг етилмаган мевалари латексидан Кукумазим дори воситаси субстанцияси ҳамда маккажўхори донларидан оксил - альбумин фракциясини экстракция қилиш жараёнида ультратовуш қўлланилиб жараён такомиллаштирилган ва маҳсулотларнинг юқори унумли бўлиши аниқланган;

Кукумазим ва оксил-альбумин фракцияси субстанцияларини математик режалаштириш (Бокс Уильсон) усули асосида хом ашёдан экстракция қилиб олиш жараёнларининг оптимал шароитлари аниқланган;

Кукумазим дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш жараёнларини спектрофотометрик услуби асосида босқичма босқич назорати ишлаб чиқилган;

илк бор хомашё сифатида фойдаланиш учун маккажўхори навларини технологик параметрлари ва физик-кимёвий хоссалари аниқланган; маккажўхорининг Ўзбекистон 420ВЛ нави донларидан оксил-альбумин фракцияси ажратиб олиниб унинг гипохолестеринимик, гипогликемик ҳамда ортиқча вазни меъёрловчи фаолликлари исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижаси** куйидагилардан иборат:

ўсимлик моддалари кимёси институти тажриба ишлаб чиқариш корхонасида янги такомиллаштирилган саноат усулида Кукумазим дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш бўйича саноат қурилмаси тизими яратилган;

тиббиёт амалиётида умуртқалараро чурраларни даволашда қўлланилувчи янги Кукумазим 350 ПЕ дори воситаси тайёр дори шаклини ишлаб чиқишга рўйхатдан ўтказилган;

меъёрий техник хужжатларни ишлаб чиқиш, фармако-токсикологик ва клиник синовларни таъминлаш учун Кукумазим субстанцияси ва тайёр дори шакли намуналари етарли миқдорда ишлаб чиқарилган.

Кукумазим дори воситаси субстанцияси ва тайёр дори шаклини ишлаб чиқаришни тиббиёт амалиётига тадбиқ этиш учун барча меъёрий техник хужжатлар: фармакопея мақолалари - ФМ 42 Уз-0235-2018 «Кукумазим-субстанция»; ФМ 42 Уз-2098-2019 «Кукумазим 350 ПЕ»- тайёр дори шакли ва СР 42 Уз-03873/03535440-1029-2020 - Кукумазим субстанциясини саноат ишлаб чиқариш регламенти» ишлаб чиқилган ва ЎзР ССВ «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази» ДУК томонидан тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** уларнинг замонавий физик-кимёвий, биологик ҳамда технологик усулларни қўллаш орқали олинганлиги билан тасдиқланади, тадқиқот натижаларининг Республика ва халқаро миқёсдаги илмий конференцияларда муҳокама қилинганлиги, тадқиқотларни тақриз қилинадиган, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия қилинган илмий нашрларда чоп этилганлиги билан тасдиқланади.

Шунингдек, ЎзР ССВ ФРА «ДВ ТБ ва ТТЭСДМ» ДУК томонидан 2 та фармакопея мақолаларининг тасдиқланганлиги ҳамда ишлаб чиқарилаётган дори воситаси субстанцияси ва тайёр дори шакллариغا рўйхатдан ўтказилганлик тўғрисидаги гувоҳномаларининг берилганлиги билан ҳам тасдиқланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, *Carica papaya* қовун дарахтининг етилмаган мевалари латексидан «Кукумазим» субстанцияси ва маҳаллий маккажўхори донлари оксил-альбумин фракцияси асосида БФҚ ишлаб чиқариш Республикамиз фармацевтик корхоналари технологик шароитларига мос равишда ишлаб чиқилган ва яратилган технологик схемаларини илмий асослаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти *Carica papaya* қовун дарахтининг етилмаган мевалари латексидан олинган самарали восита суяк-мушак тизими ва бириктирувчи тўқималарнинг касалликларини даволашда дори воситасининг янги дори шакли - «Кукумазим 350ПЕ» дори воситаси тиббиёт амалиётига тавсия қилинганлиги ва ишлаб чиқаришга рухсат олинганлиги билан изоҳланади ҳамда маҳаллий, истиқболли маккажўхори донларидан оксил-альбумин фракцияси-бифункционал ингибитор асосида вазни меъёрловчи, гипохолестеринимик ва гипогликемик таъсирга эга БФҚни қўллашга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Кукумазим дори воситаси ва оксил-альбумин фракцияси биологик фаол қўшимчаси субстанцияларини технологияларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

маккажўхори донларидан ортиқча вазни профилактика қилиш учун қўлланиладиган биологик фаол қўшимча олиш усулига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (№IAP 04266, 2010 й.). Натижада, маккажўхори донлари асосида оксил-альбумин фракцияси (протеиназа ингибитори) – вазни меъёрловчи БФҚ олиш имконини берган;

оксил-альбумин фракцияси протеиназа ингибиторларини олиш усулига Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (№IAP 05644, 2018 й.). Натижада, маккажўхори донидан гипохолестеринимик ва гипогликемик фаолликга эга БФҚ субстанциясини яратишдаги хомашёни экстракция қилиш жараёнида ультатовуш ишловини муваффақиятли қўллаш имконини берган;

*Carica papaya* қовун дарахтининг етилмаган мевалари латексидан Кукумазим субстанциясини ишлаб чиқаришни такомиллаштирилган технологияси Ўсимлик моддалари кимёси институти ТИЧК базасида серияли равишда ишлаб чиқаришга жорий этилган (гувоҳнома, DV/M02552/05/19). Натижада импорт ўрнини босувчи препарат ишлаб чиқариш имконини берган;

суяк-мушак тизими ва бириктирувчи тўқималарнинг касалликларини

даволаш учун Кукумазим 350 ПЕ дори воситаси тайёр дори шакли ишлаб чиқилган ва амалиётга жорий этилган (гувоҳнома, DV/M02552/05/19). Натижада маҳаллий дори воситасини ишлаб чиқариш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 30 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 2 та хорижий ва 4 та республика журналларида нашр этилган, 2 та патент олинган. Кукумазим субстанцияси ва Кукумазим 350 ПЕ тайёр дори шакли учун фармакопея мақолалари ва Кукумазим субстанциясини ишлаб чиқариш саноат регламенти юқори ташкилотлар томонидан тасдиқланган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 105 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтазилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти баён қилинган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи «*Carica papaya linn* қовун дарахти ва *Zea mize* маккажўхори оқсилларининг тавсифи, ажратиб олиш ва тозалашнинг замонавий услублари, улар асосидаги олинган дори воситалари» бобида диссертация мавзуси бўйича илмий изланишларнинг шарҳи келтирилган бўлиб, *Carica papaya linn* қовун дарахти ферментлари ва маккажўхори оқсил моддалари ва биологик фаолликларига асосланган маълумотларни ўз ичига олади. Шунингдек, *Carica papaya linn* латексидан олинган дори воситалари ҳамда биологик фаол бўлган оқсил асосидаги дори воситаларини ажратиб олишда технологик жараёнларга оид маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи «*Carica papaya* қовун дарахти етилмаган мевалари латексидан «Кукумазим» дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш технологияси» деб номланган бобида тадқиқот объекти яъни «Кукумазим» дори воситаси субстанцияси ҳақида маълумот келтирилган. Шунингдек, диссертациянинг ушбу боби Кукумазим субстанциясини технологиясини ишлаб чиқишда олиб борилган кимёвий ва

технологик изланишлар натижаларига бағишланган. «Кукумазим» дори воситаси субстанцияси технологиясини ишлаб чиқишда хом ашё сифатида *Carica papaya* қовун дарахтининг етилмаган мевалари ширасидан (латекс) фойдаланилган бўлиб, у кенг қамровли таъсирга эга протеолитик ферментларни ўзида сақлайди. Кукумазим субстанцияси - физиолигик эритмада яхши эрувчи лиофил куритилган оқ рангдаги кукун, 96% спиртда, метанол, хлороформда эримайди, протеолитик фаоллиги 4800-5000 ПЕ/гр.

*Carica papaya* - қовун дарахти етилмаган мевалари латексини экстракция қилиш жараёнини оптималлаштиришни Бокс Уилсон усули асосида математик режалаштириши. Хом ашёни экстракция қилиш жараёнига таъсир этувчи асосий омилларни аниқлаш, уларнинг ўзаро таъсирини ўрганиш, ҳамда Кукумазим дори воситасини хом ашёдан унумини ошириш учун экстракция жараёнини Бокс Уилсон усули билан оптималлаштирилди. Жараёнга таъсир этувчи факторлар ( $X_1$ -гидромодул,  $X_2$ -ультратовуш тебраниш частотаси,  $X_3$ -экстракция давомийлиги,  $X_4$ - жараён ҳарорати), уларни асосий поғоналари ва поғоналаш оралиқлари аниқланиб жараён учун тузилган матрица асосида тажрибалар ўтказилди. Тажрибалардан олинган натижалар асосида регрессия тенгламаси тақдим этилди.

$$Y=79,48+3,2x_1+4,1x_2+1,4x_3+0,81x_4$$

Олинган ушбу экстракция жараёнини моделини адекватлигини аниқлаш, тенглама коэффициентларини таъсир кучини ўрганиш статистик маълумотлари олинди. Олинган маълумотларни таҳлил қилиш асосида ушбу тенглама коэффициентлари учун  $v_{bi}=\pm 2,8$  аниқланиб хом ашёни экстракция қилиш жараёнига таъсир этувчи барча омилларнинг қийматдорлиги топилди.

Шундай қилиб, Кукумазим субстанциясини латекс хом ашёсидан экстракция қилиш жараёни учун асосий факторлар - гидромодул 1:10, ультратовуш тебраниш частотаси 35 кГц, экстракция жараёни давомийлиги 15 дақ. оптимал эканлиги топилди. Натижада, субстанция унуми хом ашёда сақланишига нисбатан 92% дан юқори бўлишига эришилди.

*Экстракция қилиб олинган ферментларни тозалаш.* *Carica papaya* қовун дарахтининг етилмаган мевалари латексидан экстракция қилиб олинган протеолитик ферментлар комплексини аммоний сульфат тузи ёрдамида чўктириб олинди (3-жадвал).

### 3-жадвал

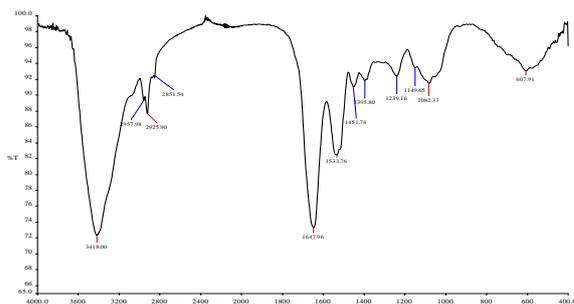
#### Аммоний сульфат тузининг протеолитик ферментлар комплексини чўктиришга таъсири

Тузланиш даражаси, %	Аммоний сульфат, 100 мл/гр	Протеолитик ферментлар миқдори, %
30	25,34	13,74
45	26,43	14,95
60	40,67	27,06
80	52,58	27,55
90	61,27	27,48

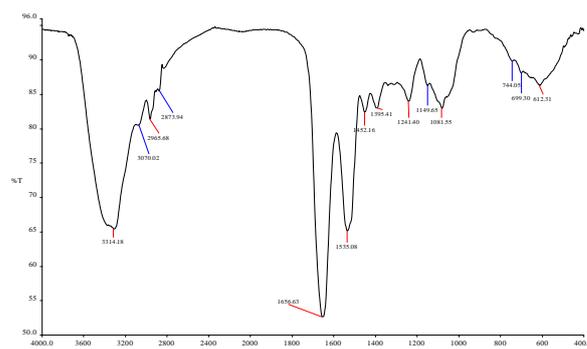
Натижада, аммоний сульфат тузи билан 60%- ли тўйинтирилганида протеолитик ферментлар комплексининг унуми хом ашё массасига нисбатан 27 % ни ташкил этди.

Чўктириб олинган протеолитик ферментлар комплексини куйи молекулали моддалардан тозалаш диализ усулида амалга оширилди. Диализ учун мембрана сифатида биртамонлама ўтказувчи диализ филтрларидан фойдаланилди. Диализ ёрдамида тозаланган суспензия лиофил куритиш усулида стерил шароитларида куритилди. Маҳсулотнинг унуми латексда сақланишига нисбатан 90% ни ташкил этди.

*Протеолитик ферментлар комплекси - «Кукумазим» субстанциясининг биологик хусусиятларига хом ашёни экстракция қилиш жараёнида ультратовушни таъсирини ўрганиши.* Кукумазим субстанциясини хомашёдан ажратиб олишда қўлланилаётган ультратовушнинг таъсирини аниқлаш учун биз хомашёдан Кукумазим субстанциясини ультратовуш остида ва ультратовушсиз экстракция қилиш жараёнларини ўрганиб хомашёдан Кукумазим субстанциясини экстракция қилишда маҳсулотнинг биологик хусусиятларига таъсир этмаслигини аниқладик (2-3 расмлар).

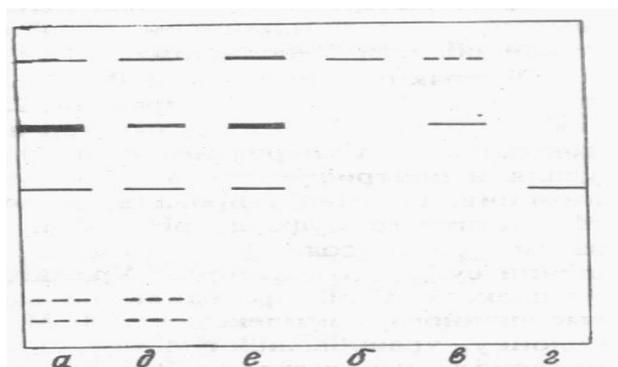


**2-расм. Кукумазим субстанцияси хромограммаси (ультратовушсиз)**



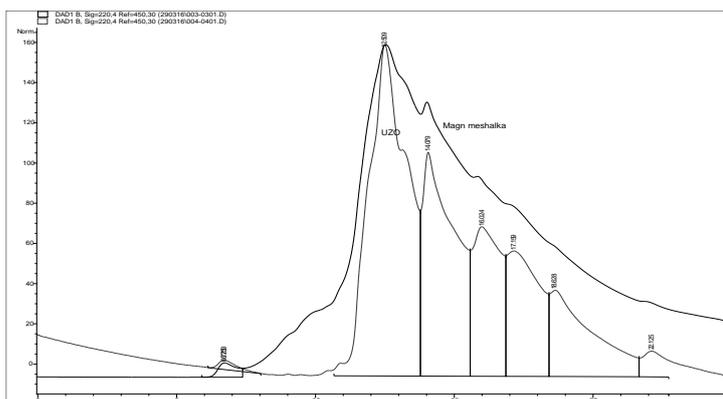
**3-расм. Кукумазим субстанцияси хромограммаси (ультратовушли)**

Яратилган янги технология бўйича олинган Кукумазим субстанциясини бошқа давлат фармацевтик компаниялари томонидан ишлаб чиқарилган Карипазим, Лекозим каби дори воситалари билан электрофорез усули билан қиёсий таҳлил олиб борилганда уларнинг таркиби ўзаро фарқ қилмаслиги олинган натижалардан маълум бўлди (1-расм).



**1-расм. Папайя латексининг комплекс протеиназалари электрофореграммаси протеолитик ферментлар комплекси -кукумазим (а), алоҳида компонентлари (б,в,г), Карипазим (д) Лекозим (е)**

Ультратовуш экстракциясининг Кукумазим субстанцияси оксил молекулалари тартибига таъсирини аниқлашда юқори самарали суюқлик хроматографияси услубида (ЮССХ) компонент таркиби аниқланди. Анъанавий ва ультратовушли экстракция усулида олинган Кукумазим субстанцияси ферментлари хроматограммасида бешта оксил компонентларининг молекуляр оғирлиги 35; 28; 20; 16 ва 12 кДа аниқланди. Икки усулда олинган «Кукумазим» субстанциясининг оксил компонентлари микдорининг нисбати деярли ўзгармаган. (4-расм).



**4-расм.** «Кукумазим» субстанциясининг қиёсий хроматограммаси. анъанавий экстракция \_\_\_\_\_ ультратовуш ишлови \_ \_ \_ \_

«Кукумазим» дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқаришни босқичма босқич назорати. *Carica papaya* қовун дарахти етилмаган мевалари латексидан Кукумазим субстанциясини ишлаб чиқаришни технологик жараёнларини босқичма босқич назорати спектрофотометрик усул ёрдамида амалга оширилди. Маҳсулотнинг технологик жараёнлари бўйича унуми ва йўқотишлари аниқланди (4-жадвал).

**4-жадвал**

***Carica papaya* қовун дарахти етилмаган мевалари латексидан Кукумазим субстанциясини ишлаб чиқаришни босқичма босқич назорати**

№	Тадқиқот объектлари	Хом ашёда сақланишига нисбатан маҳсулотнинг унуми, %	Хом ашёда сақланишига нисбатан маҳсулотнинг йўқотилиши, %
1	Хом ашё (латекс)	100	-
2	Экстракт	93,3	-
3	Шрот	-	6,6
4	Ярим маҳсулот (техник маҳсулот)	91,66	1,64
5	Супернатант (шрот-оксиллар)	-	1,64
6	Механик йўқотишлар	-	1,66
6	Якуний маҳсулот (субстанция «Кукумазим»)	90	-

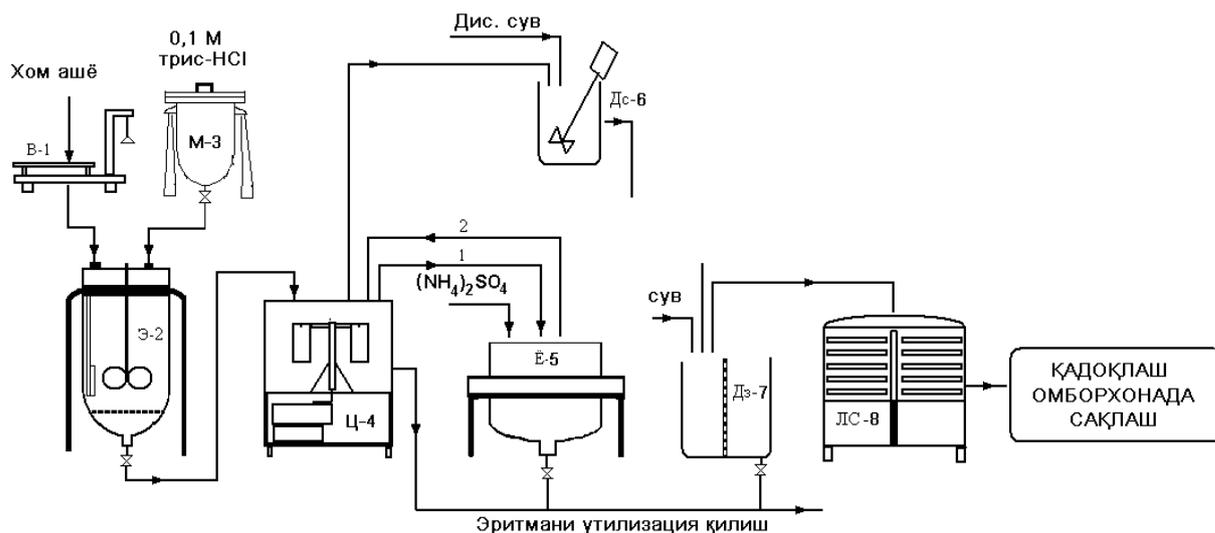
Жадвалдан кўринадики, ишлаб чиқилган технология бўйича протеолитик ферментлар комплекси - Кукумазим субстанциясини хомашёдан унуми хомашёда сақланишига нисбатан 90% ни ташкил этди. Ҳозирги вақтда охириги маҳсулотни унумини ошириш учун илмий тадқиқот ишлари давом эттирилмоқда.

*Carica papaya* қовун дарахти етилмаган мевалари латексидан Кукумазим субстанциясини ишлаб чиқаришни принципиал технологик схемаси.

Олиб борилган илмий тадқиқотлар асосида *Carica papaya* қовун дарахти етилмаган мевалари латексидан Кукумазим субстанциясини саноат миқёсида ишлаб чиқариш технологияси ишлаб чиқилди. Ушбу технология бўйича хомашё - латекс тарозида (500 гр) (В-1) тортиб олинди ва шиша реакторга (Э-2) солиниб ультратовушнинг 35 кГц тебраниш частотаси остида 0,1М трис НСІ рН 7,4 (5 л) буфери билан гидромодул 1:10 нисбатда 15 дақиқа давомида хона ҳароратида (20-24<sup>0</sup>С) экстракция қилинди. Сўнгра экстракт центрифуга (Ц-4) ёрдамида 30 дақиқа давомида 6000 айл/дақ тезлик билан центрифугаланиб экстракт ажратиб олинди. Ажратиб олинган экстрактдан аммоний сульфат ёрдамида 60% тўйинтириш орқали протеолитик ферментлар комплекси 5-10<sup>0</sup>С ҳароратда 16 соат давомида чўктириб олинди. Чўктирилган ферментлар центрифуга (Ц-4) ёрдамида 6000 айл/дақ тезликда 30 дақиқа давомида ажратиб олинди. Чўкмага тушган ферментлар суспензияси дистилланган сувдв 1:1 нисбатда аралаштирилиб диализ ёрдамида аммоний сульфат тузлари ва экстрагент қолдиқларидан тозалаб олинди. Диализ жараёни 10<sup>0</sup>С ҳароратда 24 соат давомида олиб борилди. Тозалаш жараёни кумуш нитрати билан сифат реакцияси ёрдамида текшириб борилди. Тозаланган ферментлар суспензияси (Кукумазим дори воситаси суспензияси) лиофил усулда (Л-8) куритилди. Куритилган субстанция сифат текширувидан сўнг қадоқлаш бўлимига ўтказилди. Субстанцияни 30 ёки 50 гр дан ёруғлик нури ўтмайдиған идишларга қадоқланди ва пластмасса қопқоқлар билан ёпилиб, парафинлаб, ёрлик ёпиштирилиб тайёр маҳсулотлар омборига топширилди. Технология бўйича маҳсулотнинг унуми хомашёда сақланишига нисбатан 90% ёки хомашё массасига нисбатан 27% ни ташкил этди.

Яратилган технология бўйича ЎзР ФА Ўсимлик моддалри кимёси институти тажриба ишлаб чиқариш корхонасида Кукумазим субстанциясини (протеолитик ферментлар комплекси) ишлаб чиқариш бўйича саноат курилмаси яратилди, ишлаб чиқариш технологияси қайта кўриб чиқилди ва маҳсулотни серияли равишда ишлаб чиқариш йўлга қўйилди.

*Carica papaya* қовун дарахти етилмаган мевалари латексидан Кукумазим субстанциясини ажратиб олиш технологияси ЎзР патенти №ІАР05420 билан ҳимояланган.



**5-расм. Кукумазим дори воситаси субстанциясини саноат ишлаб чиқариш принциплал технологик схемаси.**

В-1-тарози; Э-2-экстрактор, М-3-буфер эритмаси учун идиш; Ц-4-центрифуга; Ё-5-оксилларни чўктириш камера; Дс-6-диспергатор, Дз-7- диализатор; ЛС-8-лиофил куритгич.

Диссертациянинг учинчи «**Маккажўхори донлари оксидан альбумин фракциясини саноат ишлаб чиқариш технологиясини ишлаб чиқиш**» деб номланган бобида Маккажўхори донининг технологик параметрлари, физик кимёвий таркиби, тузилиши ва биологик фаоллигини ўрганишга ҳамда Ўзбекистон 420 ВЛ навидан маккажўхори донлари оксидининг альбумин фракцияси – биологик фаол қўшимчаси ишлаб чиқариш технологиясини яратишга бағишланган натижалар ёритилган.

*Ўзбекистонда маданийлаштирилган маккажўхори донининг кимёвий тадқиқот натижалари.* Юқори сифатли навларни аниқлашда олти хил бодрокланадиган (*Z.mays everta*), кремнийсимон (*Z.mays.indarata*), ширин (*Z.mays.saccharata*) ва тишсимон (*Z.mays.indentata*) Ўзбекистон 601 ЕСВ, Ўзбекистон 306 АМВ, Ўзбекистон 420 ВЛ маҳаллий маккажўхори навлари танлаб олинди. Турли навли донлар таркибининг қиёсий таҳлиллари физик-кимёвий кўрсаткичлари - намлиги, мойдорлиги, кулдорлиги, азот миқдори, оксил таркиби, оксилларнинг фракцион ва аминокислота таркиби ҳамда иммунокимёвий таҳлил, ЮССХ, сканерловчи электрон микроскоп услубларида олиб борилди.

Ўзбекистонда маданийлаштирилган маккажўхори навларининг кимёвий таркиби аниқланди. Тадқиқ қилинган навлар оксил миқдори 8,5 - 11,25% бўйича фарқланиши, ўртача 9,45% ни ташкил этиши, Узб. 420 ВЛ ва шакарли навида эса углевод миқдорининг юқорилиги, мойдорлиги нисбатан камлиги аниқланди. Оксил фракцияларини таҳлил қилиш натижасида дондаги умумий оксилнинг 1/3 қисмини эрувчан оксиллар (альбумин ва глобулинлар) ташкил қилиши аниқланди. Оксил миқдори юқори бўлган навларда спиртда эрийдиган - зеин фракциясининг миқдори юқорилиги аниқланди. Маккажўхори оксиллари асосан спиртда - зеин ва ишқорда эрийдиган - глютелин фракциялардан ташкил топган (5-жадвал).

## Маккажўхори оксилнинг фракцион таркиби

Нав номи	Оқсил умумий миқдори, %	Эрувчан фракциялар миқдори	Альбу-мин	Глобу-лин	Зеин	Глюте-лин
Бодрокланадиган	9,17	26,37	11,98	14,45	37,23	24,06
Кремнийсимон	8,63	23,88	11,06	12,74	35,89	25,42
Ширин	11,25	24,74	10,34	14,40	38,53	22,57
Ўзб.601ЕСВ	9,53	25,86	12,24	13,62	37,88	23,60
Ўзб.306МВ	9,74	25,33	13,70	14,03	38,17	23,21
Ўзб. 420ВЛ	8,54	24,84	11,53	13,34	34,12	26,98

Альбумин ва глобулинлар таркиби асосан ферментлар ва ингибиторлардан ташкил топган. Шунинг учун бизнинг кейинги вазифамиз АФ таркибидаги  $\alpha$ -амилаза ва протеаза ферментларининг ингибитор фаоллиги трипсин ва  $\alpha$ -амилаза фаоллигини тушириш даражаси билан аниқланиб, натижада АФ ингибиторлари нафақат трипсин,  $\alpha$ -амилаза ҳам муҳим ингибиторлик фаоллиги кўрилиб, Ўзбекистон 420ВЛ навида трипсин каби ингибитор фаоллиги бошқа навларга нисбатан миқдори пастлиги яъни 68,27% ва амилаза каби ингибитор фаоллиги 50,13% нисбатан миқдори юқорилиги аниқланди (6-жадвал).

## Ўзбекистонда етиштирилган маккажўхори дони альбумин фракциясининг ингибитор фаоллиги

№	Маккажўхори тишсимон нави	Ингибитор фаоллиги, (%)	
		амилолитик ( $\alpha$ – амилаза)	протеолитик (трипсин)
1	Ўзб. 601 ЕСВ	47,36	92,06
2	Ўзб. 306 АМВ	20,75	96,82
3	Ўзб. 420 ВЛ	50,13	68,27

Ўзбекистон 420 ВЛ маккажўхори нави донлари оқсилларидан альбумин фракциясини (АФ) ишлаб чиқариш технологияси. Ўзбекистон 420 ВЛ навидан АФ ажратиб олишда экстракция жараёни ультратовуш ишлови ёрдамида олиб борилди. Экстракция жараёни 30 дақиқа давомида олиб борилди (7-жадвал).

## «Ўзбекистон 420 ВЛ» маккажўхори донининг АФ миқдори ва ингибитор фаоллиги

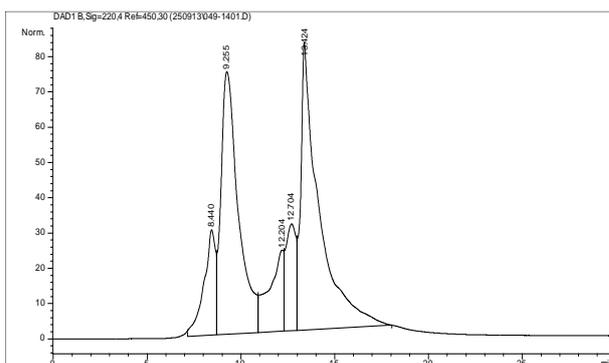
Экстракция омиллари		Аралаштириш усули		Ультратовуш усули	
гидро-модуль	экстракция, дак.	АФ миқдори, (%)	ингибитор фаоллиги,	АФ миқдори, (%)	ингибитор фаоллиги, %
1:10	15	12,4	60,0	16,0	57,52
	30	<b>13,6</b>	54,0	<b>18,8</b>	55,42
	60	11,8	61,0	19,3	61,24

АФ унуми ошиши хомашёдаги сувда эрувчан оксилларнинг ультратовушнинг 35 кГц тебраниш частотасида эрувчан ҳолатга ўтиши билан изоҳланди.

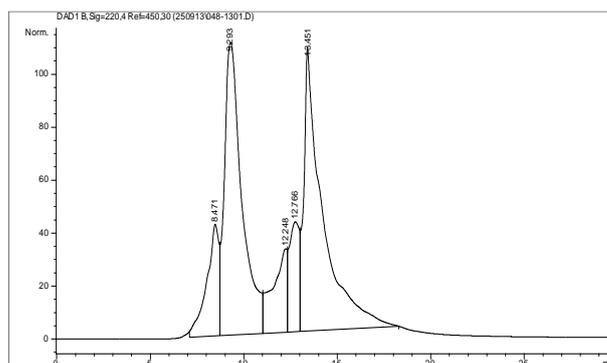
АФ нинг биологик қиймати яъни аминокислота таркиби аниқланиб, ультратовуш билан ишлов берилганда аминокислота таркиби нисбатан ўзгармаган. Ультратовуш экстракциясида глутамин, пролин, глицин, аспарагин ва аргининларнинг миқдори ошиши кузатилди. Ультратовуш экстракциясида АФ нинг аминокислота миқдори 1,1% га кўтарилгани аниқланди.

*Ультратовуш услубида ажратиб олинган АФ нинг тузилиши ва биологик хусусиятларига таъсирининг қиёсий таҳлили.* Турли экстракция усуллари билан ажратилган оксил АФ ни микротузилишини ўрганиш, Leol455VP маркали сканерли электрон микроскопи ёрдамида 148 баровар катталаштирилган ҳолда келтирилиб, экстракция жараёни 30 дақиқа давомида ультратовуш ва аралаштиргич услубида олиб борилганда, АФ таркибида муҳим ўзаришлар кузатилмади. Ҳар икки ҳолатда ҳам, оксиллар плато каби бироз сиқилган таркибга эга бўлиб, факатгина ультратовуш экстракциясида қаттиқ тузилишнинг юмшатилишига ва оксил молекулалари тузилишининг тартибли жойлашуви туфайли силлиқ сирт ҳосил бўлишига ёрдам берди.

*АФ компонент таркибини қиёслаш.* Юқори самарали суяқлик хроматографияси (ЮССХ) усули ёрдамида ажратиб олинган АФ нинг хроматограммаси аниқланиб, оксил компонентлари молекуляр оғирлиги (МО): 51,00 кДа; 39,00 кДа; 14,58 кДа; 12,30 кДа; 10,00кДа. ташкил этиб, ультратовуш ёрдамида экстракция қилиб олинган оксил компонентларининг таркиби ўзгармагани кузатилди (6-7-расм).



6-расм. АФ хроматограммаси  
(ультратовушсиз)



7-расм. АФ хроматограммаси  
(ультратовушли)

*Оксил альбумин фракцияси (АФ) ингибиторининг биологик фаоллиги.* АФ ингибитори вазни меъёрловчи биологик фаол қўшимча «Бромелайн» ингибитори билан турдошлигини аниқлаш мақсадида иммунокимёвий таҳлил ўтказилиб, иммунологик турдошлиги аниқланди.

Маккажўхори АФ нинг биологик фаоллигини ўрганиш фармакологлар ёрдамида олиб борилиб, тажрибалар 200-270г оғирликдаги каламушларда ўтказилди. АФ ҳайвонларга 100 мг/кг миқдорда махсус зонд орқали ошқозонга юборилган. Натижада, каламушлар вазнига таъсири ўрганилиб, тажрибанинг дастлабки ва сўнгги кунларида ҳайвонларда ҳеч қандай салбий ҳолатлар аниқланмади.

*АФ нинг каламушлар липид ва углевод алмашинувига таъсири.* Тажриба сифатида 180-200 г вазнли каламушлардан фойдаланилиб, қон зардобидаги умумий холестерин, триглицеридлар, умумий липидлар ва глюкоза миқдори, ҳамда жигарида гликоген миқдори ўрганилиб, назоратга нисбатан қон зардобида холестерин миқдори 32,6% га, триглицеридлар миқдори 28,6% га, умумий липидлар миқдори 39,9% га камайгани аниқланди.

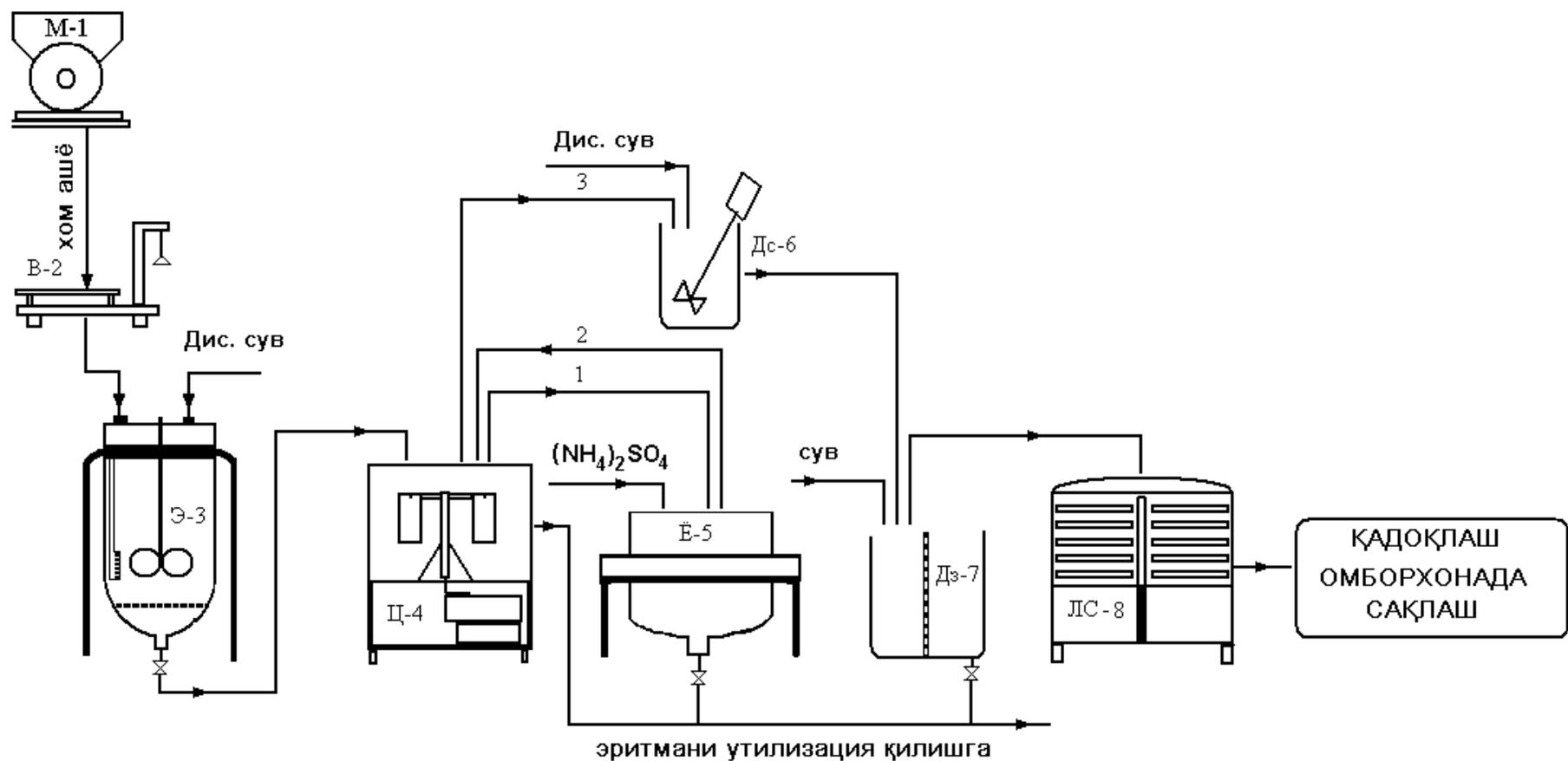
АФ қондаги глюкоза миқдорини 56,2% га туширгани тажрибада кузатилиб, назоратга нисбатан каламушлар жигарида гликоген ҳимоя қилувчи таъсири миқдори назорат каламушларига нисбатан 92,6 % га юқорилиги кузатилиб, натижада Ўзбекистон 420 ВЛ навининг АФ гипохолестеринмик ва гипогликемик фаоллиги аниқланди.

*Ўзбекистон 420 ВЛ маккажўхори донлари оқсилларидан альбумин фракцияси ингибиторлари асосида биологик фаол қўшимча ишлаб чиқаришнинг принципиал технологик схемаси.*

Маккажўхори дони (М-1) тегирмонда майдаланиб, хомашё (В-2) тарозида 1000 гр ўлчаниб, дистилланган сув билан 1:10 нисбатда олиб борилди. Ҳосил бўлган суспензия 24<sup>0</sup>С ҳароратда, 30 дақиқа давомида 35 кГц частотали ультратовуш ваннасида (Э-3) экстракция олиб борилди. Суспензия қаттиқ ва суюқ фазага центрифуга (Ц-4) орқали ажратилди. Супернатант (Ё-5) 60% аммоний сульфати тузи ёрдамида концентрланиб, +4<sup>0</sup>С ҳароратда музлатгичга 16 соатга чўкма ҳосил қилиш учун қўйилиб, чўкма ажратиб олиш учун центрифугаланди (Ц-4). Ҳосил бўлган чўкма дистилланган сувда суюлтирилиб (1:1), (Дс-6) тузлардан ва бошқа моддалардан тозалаш учун 24 соат оқар сувда (Д-7) диализланди. Тузсизлантирилган диализат лиофил қуриштиришга (Л-8) берилди. Натижада альбумин фракциясининг миқдори - 18,8% ни яъни хом ашё массасига нисбатан 198 г. ни ташкил этди.

Яратилган технология бўйича ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти тажриба ишлаб чиқариш корхонаси базасида маккажўхори донлари оксили альбумин фракцияси асосида биологик фаол қўшимча ишлаб чиқариш технологик қурилмаси яратилди, технология қайта кўриб чиқилди ва маҳсулотнинг биринчи стабил намуналари ишлаб чиқарилди.

Маккажўхори донлари оксили альбумин фракцияси ингибиторлари асосида биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш технологияси ЎЗР патентлари билан ҳимояланди (№IAP 04266, (№IAP 05644).



**8-расм. Ўзбекистон 420 ВЛ маккажўхори донидан АФ ни ажратиб олиш технологик схемаси.**  
 М-1 тегирмон, В2- тарози, Э-3 ультратовуш экстрактори, Ц-4 центрифуга, Ё-5 чўктириш камераси, Дс-6 диспергатор, Дз-7 диализатор, ЛС-8 лиофил куритгич.

## ХУЛОСАЛАР

1. *Carica papaya* қовун дарахтининг етилмаган мевалари латексидан Кукумазим дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқаришнинг янги такомиллаштирилган усули тавсия этилди. Юқори тозаликдаги (унуми хом ашёда сақланишига нисбатан 90,0% кам бўлмаган) дори воситаси субстанциясини ишлаб чиқариш учун экстрагент сифатида рН7,4 - 0,1М Трис HCl буфериди, 1:10 нисбатда, ультратовушнинг 35 кГц тўлқин тебранишида, 24 °С ҳароратда, 15 дақиқа давомида экстракция қилиш танлаб олинди. Натижада экстракция жараёни давомийлигини қисқартириш, маҳсулот унумини ошириш имконини берди.

2. Кукумазим дори воситаси субстанциясини хом ашёдан экстракция қилиш жараёнларига таъсир этувчи асосий омилларнинг оптимал қийматлари экстракция жараёнини математик усулда режалаштириш йўли билан аниқланди, натижада Кукумазим дори воситаси субстанциясини унуми хом ашё массасига нисбатан 27% ни ташкил этди ёки хом ашёда сақланишига нисбатан 90% чиқим билан олиш имконини беради.

3. Кукумазим дори воситаси субстанциясининг спектрофотометрик усул билан сифат ва миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқилиб, технологик жараён босқичларини назорат қилиш ва стандартлаш учун тавсия этилган.

4. Кукумазим дори воситаси субстанцияси ва «Кукумазим 350 ПЕ» дори воситаси тайёр дори шакли учун Фармакопея мақолалари, субстанция учун саноат ишлаб чиқариш регламенти ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВ ФРА «ДВТБ ва ТТ ЭСДМ» ДУК томонидан «Рўйхатдан ўтказилганлик тўғрисидаги гувоҳнома» олинди, суяк –мушак тизими ва бириктирувчи тўқиманинг касалликларини даволашда янги «Кукумазим 350 ПЕ» дори воситаси тайёр дори шакли тиббиёт амалиётига тавсия этилди. Кукумазим субстанцияси ва Кукумазим 350 ПЕ дори воситаси тайёр дори шакли серияли равишда ишлаб чиқаришга тавсия этилган

5. Илк бор Ўзбекистонда етиштирилган маккажўхорининг 6 хил навининг технологик параметрлари ва физик-кимёвий хоссалари аниқланиб, Ўзбекистон 420 ВЛ нави оксил-альбумин фракцияси дори воситасини ишлаб чиқариш учун асосий объект сифатида танланди. Унинг донларидан оксил-альбумин фракциясини ишлаб чиқариш учун ультратовушли экстракцияни қўллаш ва яқуний маҳсулотни лиофил шароитда қуриштириш йўли билан биологик фаол қўшимчани ажратиш олишни янги иқтисодий самарали ишлаб чиқариш технологияси тавсия этилади.

6. Ўзбекистон 420 ВЛ маккажўхори нави донидан ажратиш олинган оксил-альбумин фракцияси (молекуляр оғирлиги 10,0-51,0 кДа, амилолитик фаоллиги 50,13%, протеолитик фаоллиги 68,27% бўлган) гипохолестеринимик, гипогликемик ва вазни меъёрловчи фаоллиги аниқланиб, қандли диабет касалликларида биологик фаол қўшимча сифатида ишлаб чиқаришга тавсия этилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSC.02/30.01.2020.К/Т.104.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ  
РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**РАХИМОВА ШАХНОЗА ХАКИМДЖАНОВНА**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СУБСТАНЦИИ  
КУКУМАЗИМ ИЗ ЛАТЕКСА *CARICA PAPAYA* И АЛЬБУМИНОВ  
ИЗ ЗЕРНА КУКУРУЗЫ**

**02.00.10-Биоорганическая химия**

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

**Ташкент-2020**

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.4.PhD/T1044.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.uzicps.uz](http://www.uzicps.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:** Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович  
доктор технических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Садиков Алимджан Заирович  
доктор технических наук

Сагдиев Наиль Жадитович  
кандидат химических наук

**Ведущая организация:** Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSC.02/30.01.2020.K/T.104.01 при Институте химии растительных веществ Узбекистана (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48) e-mail [plant\\_inst@icps.org.uz](mailto:plant_inst@icps.org.uz), [ixrv@mail.ru](mailto:ixrv@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ (регистрационный номер № \_\_\_\_). (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 262-59-13, факс: (99871) 262-73-48, e-mail: [nhidirova@yandex.ru](mailto:nhidirova@yandex.ru)).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.  
(реестр протокола рассылки \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2020 года).

**Н.С. Нормухаматов**  
Зам. председателя Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.х.н.

**Н.К. Хидирова**  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, к.х.н.

**С.Ф.Арипова**  
Председатель Научного семинара при Научном совете  
по присуждению ученых степеней, д.х.н. проф.

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время в мире особое место на фармацевтическом рынке занимают лекарственные препараты, содержащие протеолитические ферменты растительного происхождения. Производство ферментных препаратов занимает одно из ведущих мест в современной биотехнологии и относится к отраслям промышленности, объём продукции, которых постоянно растёт, а сфера применения неуклонно расширяется. В связи с этим, большое внимание уделяется созданию рациональных, экономически эффективных технологий получения высокоэффективных белковых и ферментных препаратов на основе природных соединений путем переработки лекарственных растений.

На сегодняшний день, в мире существует большое количество научных исследований по поиску и изучению растительных источников богатых биологически активными соединениями. Протеолитические ферменты на протяжении многих лет привлекают к себе внимание различных исследователей. Наиболее богатым источником протеолитических ферментов является латекс дынного дерева *Carica papaya*. Фармакологической промышленностью зарубежных стран выпускается более 100 лекарственных препаратов с использованием млечного сока дынного дерева *Carica papaya* («Лекозим», «Лекопаин», «Кариказа», «Карипаин», «Карипазим», «Вобэнзим», «Папаин», и др.), широко применяемые в различных областях медицины.

В настоящее время, в Республике Узбекистан осуществляются широкомасштабные мероприятия по созданию импортозамещающих лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья и обеспечению населения качественными и доступными лекарственными средствами. В Стратегии развития Республики Узбекистан (4-направление) изложены задачи по «реализации мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и медицинских учреждений недорогими, высококачественными лекарственными средствами и медицинскими изделиями». В связи с этим особую актуальность приобретают исследования, связанные с изучением структуры и активности биологически активных веществ из местного растительного сырья и разработка технологий производства новых эффективных препаратов на их основе.

Постановление Президента Республики Узбекистан от 14 февраля 2018 года № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», ПФ-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли Республики в 2019 – 2021 годах», постановление от 6 мая 2019 года № ПП-4310 «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки» и результаты исследований, проведенные в рамках

данной диссертации, способствуют достижению целей, изложенных в других правовых нормативных актах, связанных с данным направлением деятельности.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Фитохимическими исследованиями дынного дерева *Carica papaya* мировой флоры занимались ведущие специалисты зарубежных стран: Teixeira da Silva, Moussaoui A. El., Krishna K.M., Satrija F. P. и др. которые проводили различного вида исследования по созданию лекарственных препаратов на его основе.

О фитохимическом и фармакологическом анализе кукурузы большой вклад сделали зарубежные ученые, такие как Alexandru B. GHETE, Naq Nawaz, J. Sun, Tam JP, Wang CK и др. которые проводили физико-химические исследования.

Исследователи стран содружества Независимых Государств, такие как Зузук М., Пенджиев А.М., Крахмалева Т.М., провели фундаментальные исследования, по получению лекарственных средств на основе дынного дерева *Carica papaya*. Роль ингибиторов протеолитических ферментов в злаковых культурах исследовали ученые Валуева Т.А. и Мосолов В.В.

Учёные нашей страны: Юлдашев П.Х., Межлумян Л.Г., Редина Э.Ф., Касимова Т.Д., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. и др. внесли огромный вклад при исследовании протеолитических ферментов латекса дынного дерева *Carica papaya*. В результате был внедрен в медицинскую практику препарат, используемый для лечения заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, расщепляющий некротическую ткань белковой природы. По выращиванию и созданию новых местных сортов кукурузы Массино И. В., Массино А.И. и др. проводили научные исследования.

Тем не менее, интенсивное развитие исследований в нашей стране по созданию лекарственных препаратов, полученных рациональными способами, на основе местного сырья, является на сегодняшний день актуальным. До настоящего времени исследования, по изучению динамики количественного изменения выхода ферментов, постадийный контроль производства, применение ультразвука при получении субстанции «Кукумазим» не проводились. Также впервые в данной работе представлено исследование химического состава, ингибиторная и фармакологическая активность местных сортов кукурузы.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высших учебных и научно-исследовательских заведений.** Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских проектов Института химии растительных веществ: ИБ-ФА-Т039 «Освоение импортозамещающих новых лекарственных форм на

основе субстанции из латекса дынного дерева *Carica papaya* (2016-2017 гг.), ФА–А11-Т037 «Разработка средств с пребиотической активностью на основе полисахаридов и биологически-активных добавок (БАДов), обладающих антихолестеринимическими свойствами на основе низкомолекулярных белков» (2015-2017 гг.).

**Целью исследования** является разработка технологии производства субстанции лекарственного препарата Кукумазим, новой лекарственной формы «Кукумазим 350 ПЕ» из латекса дынного дерева *Carica papaya*, разрешенного к медицинскому применению при болезнях костно-мышечной системы и соединительной ткани, а также проведение химических исследований для создания биологически активной добавки для коррекции сахара в крови из белков зерна кукурузы Узбекистан 420 ВЛ, культивируемой в Узбекистане.

**Задачи исследования:**

подбор условий экстракции биологически активных веществ из латекса дынного дерева *Carica papaya* и из зерна кукурузы;

выявить оптимальные условия проведения процесса экстракций препарата Кукумазим 350 ПЕ с использованием метода Бокса Уилсона;

разработать методы постадийного контроля производства «Кукумазим»;

разработать нормативно-технические документации на субстанцию и на препарат Кукумазим 350 ПЕ, внедрить в медицинскую практику;

исследование физико-химических свойств зерна кукурузы, культивируемой в Узбекистане;

выявление биологической активности полученного вещества;

разработка получения БАД на основе ингибиторов протеиназ из альбуминовой фракций зерна кукурузы;

**Объектом исследования** служили латекс млечного сока дынного дерева *Carica papaya* и различные виды зерна кукурузы, культивируемой в Республике Узбекистан.

**Предметом исследования** являются изучение физико-химических и технологических свойств белковых веществ, полученных из латекса дынного дерева *Carica papaya* и ингибиторов протеиназ из кукурузы; на основе полученных результатов, создание оптимальной технологии производства, а также разработка математической модели процесса для оптимизации технических параметров технологии производства, определение фармако-токсикологических свойств субстанции.

**Методы исследования.** В процессе исследований использовались различные технологические, физические, химические, иммунохимические, статистические и другие методы анализа.

**Научная новизна диссертационного исследования** состоит в следующем:

Впервые с использованием ультразвука в процессе экстракции субстанции лекарственного препарата Кукумазим из незрелых плодов дынного дерева - *Carica papaya* и альбуминовой фракции белков зерна

кукурузы разработана технология их производства и получен высокий выход конечных продуктов;

найжены оптимальные условия процессов экстракции субстанции Кукумазим и альбуминовой фракции белков из сырья с применением метода математического планирования эксперимента по Боксу Уилсону;

разработан спектрофотометрический метод постадийного контроля производства субстанции лекарственного препарата Кукумазим;

для использования в качестве сырья впервые изучены технологические параметры и физико-химические свойства различных сортов кукурузы;

выделены из зерна кукурузы Узбекистан 420 ВЛ альбуминовая фракция белков и доказано его гипохолестеринимическая, гипогликемическая и вескорректирующая активность.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

По разработанной технологии создана промышленная установка по производству субстанции лекарственного препарата Кукумазим на базе Опытного производства Института Химии растительных веществ;

регистрирован для организации производства новая лекарственная форма препарата Кукумазим 350 ПЕ для применения в медицинской практике для лечения костно-мышечной системы и соединительной ткани;

произведено достаточное количество образцов субстанции и готовой лекарственной формы препарата Кукумазим для разработки нормативно-технической документации и для обеспечения фармако-токсикологических и клинических испытаний.

для внедрения в медицинскую практику субстанции лекарственного препарата Кукумазим и его готовой лекарственной формы разработаны все необходимые нормативно-технические документации: фармакопейные статьи - ФС 42 Уз-0235-2018 «Кукумазим субстанция»; ФС 42 Уз-2098-2019 «Кукумазим 350ПЕ», ПР 42Уз-03873/03535440-1029-2020 - Промышленный регламент на производство субстанции Кукумазим, которые утверждены «Государственным центром экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» ГУП МЗ РУз.

**Достоверность результатов исследования** подтверждаются тем, что они были получены с использованием современных химических, физико-химических и других методов исследований. Доказательство достоверности полученных результатов объясняется экспертными оценками специалистов, внедрением результатов исследований, их обсуждением на Республиканских и международных конференциях, а также публикациями результатов в рецензируемых научных изданиях, утверждением Министерством здравоохранения Республики Узбекистан двух фармакопейных статей и получением регистрационных удостоверений на субстанции разрабатываемых препаратов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследований объясняется комплексной

обоснованностью технологических схем производства субстанции Кукумазим и БАД из ингибиторов протеиназ зерна кукурузы на основе местного растительного сырья в условиях фармацевтических предприятий.

Практическая значимость результатов проведенных исследований заключается: в дальнейшем расширении масштаба производства препарата «Кукумазим 350 ПЕ», выпускаемого на основе млечного сока дынного дерева *Carica papaya*, используемого для лечения заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани; получении БАД на основе бифункционального ингибитора из зерна кукурузы, обладающей вескорректирующим действием; а также рекомендациями по их использованию в медицинской практике в качестве эффективных средств с разрешением на производство.

**Внедрение результатов исследования.** На основании, полученных научных результатов по разработке технологий субстанции Кукумазим и ингибиторов протеиназ зерна кукурузы:

получен Патент на изобретение в Агентстве по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на «Способ получения БАД, обладающей вескорректирующим действием» (IAP04266, 2010г.). В результате, появилась возможность создать БАД из ингибиторов протеиназ зерна кукурузы для профилактики избыточного веса;

получен патент на изобретение в Агентстве по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на «Способ получения ингибиторов протеиназ из кукурузы, обладающих гипохолестеринемическим и гипогликемическим действиями» (IAP 05644, 2018г.). В результате, появилась возможность создать рациональный способ (с использованием ультразвуковой обработки (УЗО)) получения БАД из кукурузы для профилактики избыточного веса.

утверждена нормативная документация и получено разрешение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на производство и применение на практике субстанции «Кукумазим», которая зарегистрирована «Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники» (DV/M 02665/07/19). В результате, создана возможность для производства субстанции препарата Кукумазим, обладающего широким спектром действия;

утверждена нормативно-техническая документация и получено разрешение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на производство и применение на практике препарата «Кукумазим 350 ПЕ», которая зарегистрирована «Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники» (DV/M 02552/05/19). В результате, создана возможность производства ферментного препарата широкого спектра действия, используемого в комплексной терапии при лечении заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани, в том числе: остеохондрозе позвоночника, различных форм грыж межпозвонковых дисков.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 6 зарубежных и 9 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов.** По теме диссертации опубликованы 30 научных работ. Из них 6 научных статей, в том числе 2 в зарубежных и 4 в республиканских научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, получены 2 патента.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, трёх глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 105 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** описаны актуальность и востребованность темы, цели и задачи, а также объекты и предметы исследования, приведено соответствие диссертационной работы направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, новизна и практическая значимость исследования, достоверность полученных результатов, внедрение результатов, опубликованность и структура диссертации.

Первая глава диссертации под названием **«Обзор о лечебных свойствах латекса дынного дерева *Carica papaya* и альбуминов кукурузы *zea mize*, современные методы выделения и очистки белков, препараты на их основе»** состоит из двух частей. В первой части, рассмотрены представленные в литературе данные о растительном сырье, содержащем ферменты, приведена их общая характеристика, химический состав и биологическая активность латекса дынного дерева *Carica papaya*. Вторая часть первой главы посвящена обобщению, имеющихся в литературе данных, по изучению химического состав зерна кукурузы *Zea mize*, биологической активности белков, лекарственных препаратов на их основе и способов их получения.

Вторая глава диссертации **«Разработка технологии производства субстанции «Кукумазим» из латекса незрелых плодов дынного дерева *Carica papaya*»** содержит информацию об объектах исследования, используемых для производства субстанции препарата «Кукумазим» и обсуждение результатов проведенных химико-технологических исследований, разработке технологии производства субстанции Кукумазим. Сырьем для получения субстанции ферментного препарата «Кукумазим» служит лиофильно высушенный латекс дынного дерева папайи (*Carica papaya*), получаемый из незрелых плодов папайи (*Carica papaya L.(семейства папайевых Caricaceae)*). Субстанция Кукумазим - это белый с желтоватым оттенком лиофилизированный аморфный порошок со специфическим запахом, гигроскопичен, растворим в воде, с образованием коллоидного раствора практически не растворим в 96% спирте, метаноле, хлороформе. Протеолитическая активность 4800-5000ПЕ/гр.

Оптимизация процесса экстракции латекса незрелых плодов дынного дерева *Carica papaya* методом математического планирования экспериментов по Боксу Уилсону. Для определения основных факторов, влияющие на процесс экстракции, изучение их взаимодействия также для увеличения выхода субстанции препарата Кукумазим провели оптимизацию процесса экстракции методом Бокса Уилсона. Выбрали факторы влияющие на процесс ( $X_1$ -гидромодуль,  $X_2$ - частота ультразвука,  $X_3$ -продолжительность процесса,  $X_4$  - температура процесса), определяли основные уровни, интервалы их варьирования и на основе созданной для процесса матрицы проводили эксперименты. Полученные результаты после реализации экспериментов представили в виде уравнения регрессии.

$$Y=79,48+3,2x_1+4,1x_2+1,4x_3+0,81x_4$$

Вычислили статистические данные для определения адекватности полученной модели и для определения влияния на процесс коэффициентов регрессии. После анализа статистической обработки полученных данных определили  $vbi=\pm 2,8$  и выявили значения всех факторов влияющие на процесс экстракции сырья.

Таким образом, определили оптимальные значения факторов, которые являются гидромодуль 1:10, частота колебаний ультразвука 35 кГц, продолжительность экстракции 15 мин. В результате достигли выход субстанции от содержания в сырье выше чем 92%.

*Очистка полученного экстракта ферментов.* Очистку комплекса протеолитических ферментов полученных экстракцией латекса незрелых плодов дынного дерева *Carica papaya* осуществляли методом осаждения сульфатом аммония.

**Таблица 3**

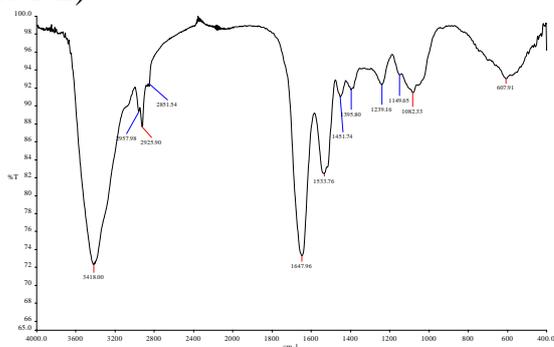
**Влияние концентрации сульфата аммония на процесс осаждения комплекса протеолитических ферментов**

Осаждение, % (от насыщения)	Сульфат аммония, грамм на 100 мл.	Выход комплекса ферментов %
30	25,34	13,74
45	26,43	14,95
60	40,67	27,06
80	52,58	27,55
90	61,27	27,48

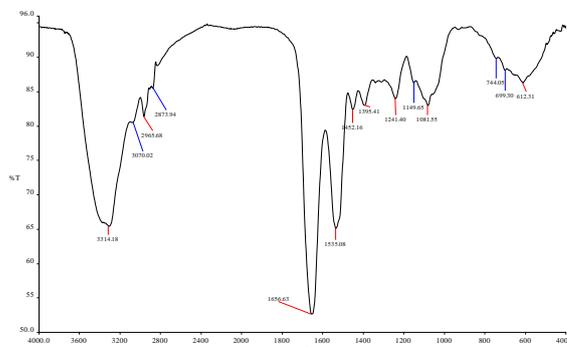
В результате получили выход 27% от массы сырья комплекса протеолитических ферментов при насыщении 60% сульфатом аммония.

Для очистки осадка полученных комплекса протеолитических ферментов использовали метод диализа. Для диализа использовали полупроницаемые мембраны. Очищенные суспензии высушили методом лиофильной сушки в стерильных условиях. Выход продукта составил 90% от содержания в латексе.

*Исследование влияния ультразвуковой экстракции сырья на биологические свойства комплекса протеолитических ферментов – субстанции Кукумазим. Для исследования влияния ультразвуковой экстракции на биологические свойства субстанции Кукумазим проводили процесс экстракции с применением ультразвука и без применения ультразвука и выявили, что ультразвук не влияет на биологические свойства полученного продукта (рис.1-2).*

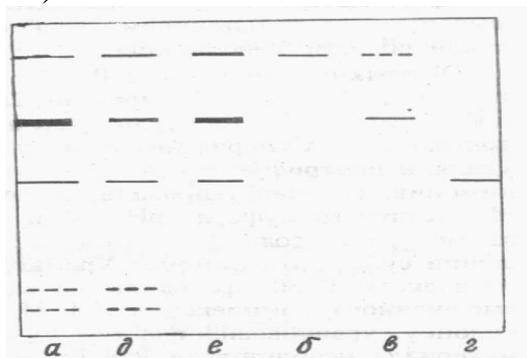


**Рис.2. Хроматограмма субстанции Кукумазим (без ультразвука)**



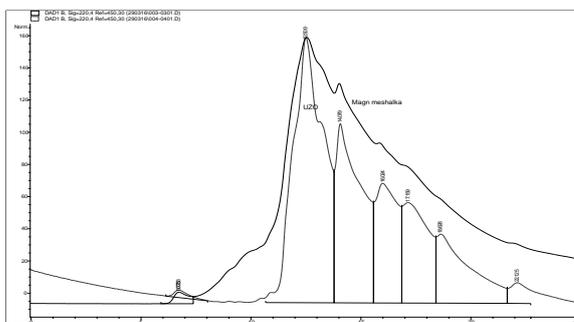
**Рис.3. Хроматограмма субстанции Кукумазим (с ультразвуком)**

Для изучения влияния ультразвука на качества и на ферментативный состав полученного продукта – субстанции Кукумазим с помощью электрофореза проводили в полиакриламидном геле электрофорез таких аналогичных препаратов как Карипазим, Лекозим и выявили, что они являются идентичными (рис.3).



**Рис. 1. Электрофорез в тонком слое 7%-ного ПААГ: комплекс протеиназ (а); компоненты (б,в,г); Карипазим (д); Лекозим (е);**

Дополнительно, с целью подтверждения предположения об упорядоченности белковых молекул при проведении УЗО, проводили анализ компонентного состава ферментов субстанции Кукумазим, полученных методом перемешивания и с использованием УЗО при помощи ВЭЖХ, выполненной на приборе фирмы Agilent Technologist AT 1100 (США). На хроматограмме ферментов субстанции Кукумазим, выделенных традиционным методом и с помощью УЗО были выявлены пять белковых компонентов с молекулярной массой: 35,9; 28,0; 20; 16,5; и 12,9 кДа. При этом количественное соотношение белковых компонентов при использовании в процессе экстракции УЗО в сравнении с традиционным методом, изменялось незначительно (Рис.4).



**Рис.4. Хроматограмма ферментов субстанции «Кукумазим» путем перемешивания \_\_\_\_\_ ультразвуковой обработкой \_\_**

Колонка Zorbax GF-250; 4,6x250mm,4µm, предколонка Zorbax diol: 4.6x12,5mm 5 µm.подвижная фаза: -0,1М натрий фосфатный буфер pH=7, с 0,1М раствор NaCl, скорость потока 0,25 мл/мин, термостатирование колонки при 28<sup>0</sup>С, длина волны-210 нм.

*Постадийный контроль производства субстанции препарата «Кукумазим».* Контроль производства по технологическим стадиям субстанции Кукумазим из латекса незрелых плодов дынного дерева *Carica papaya* проводили спектрофотометрическим способом. Определили выхода и потери конечного продукта по технологическим стадиям (табл.4).

**Таблица 4**

**Сравнительные показатели субстанции Кукумазим**

№	Объекты исследования	Выход от содержания субстанции в сырье, %	Потери субстанции от содержания в сырье, %
1	Сырьё (латекс)	100	-
2	Суммарный экстракт (на стадии экстракции)	93,3	-
3	Шрот	-	6,6
4	Полупродукт (технический продукт)	91,66	1,64
5	Супернатант (шрот- белки)	-	1,64
6	Механические потери	-	1,66
6	Конечный продукт (субстанция «Кукумазим»)	90	-

Как видно из таблицы, по разработанной технологии выход комплекса протеолитических ферментов-субстанции Кукумазим составил 90% от содержания в сырье. Настоящее время ведутся научно-исследовательские работы по увеличению выхода конечного продукта.

*Принципиальная технологическая схема получения субстанции комплекса протеолитических ферментов «Кукумазим» из латекса незрелых плодов дынного дерева Carica papaya*

В результате проведенных исследований нами разработана промышленная технология производства субстанции лекарственного

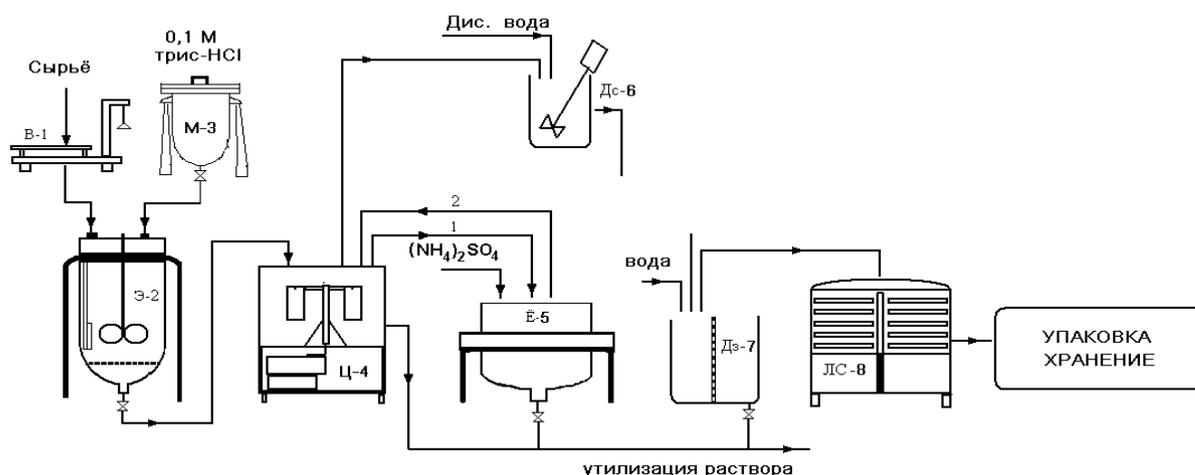
препарата Кукумазим из латекса незрелых дынного дерева *Carica papaya*.

По этой технологии, воздушно - сухой латекс (500 г) после взвешивания (В-1) загружают в стеклянный реактор (Э-2) и экстрагируют под воздействием ультразвука с частотой колебания 35 КГц экстрагентом (М-3) 0,1М трис- HCl при среде pH 7,4 (5 л), гидромодуль 1:10, в течение 15 мин. Экстракцию ведут при комнатной температуре (20-24°C). Затем полученный экстракт загружают в центрифугу (Ц-4) и центрифугируют со скоростью 6000 об/мин. в течение 30 мин. В полученном супернатанте проводят осаждение (Е-5) сернокислым аммонием при 60%-ном насыщении и оставляют раствор на 16 часов при температуре 5°C-10°C для формирования осадка. Выпавший в осадок комплекс протеолитических ферментов отделяют на центрифуге (Ц-4) со скоростью 6000 об/мин в течение 30 мин. Супернатант является жидким отходом производства и сливается в канализацию. Выпавший в осадок суспензию растворяют в дистиллированной воде 1:1. Очистку белков проводят методом диализа (Дз-7) для полного избавления от сернокислого аммония и трис HCl в проточной воде. Продолжительность диализа не менее 24 часов при температуре 10°C. Окончание процесс диализа промывки и удаления сернокислого аммония определяли с помощью качественной реакции с азотнокислым серебром. Очищенную суспензию ферментов препарата «Кукумазим» лиофильно сушили (ЛС-8). Полученная лиофильно высушенная субстанция препарата «Кукумазим» после контроля качества передается в отдел фасовки. Фасовку кукумазим по 30 или 50 г производят вручную в банки из темного стекла. Банку укупоривают пластмассовой завинчивающейся крышкой с прокладкой из картона. Крышку затем заливают парафином. На банку наклеивают этикетку и передают на склад готовой продукции. В производстве субстанции Кукумазим перерабатываемые и обезвреживаемые отходы отсутствуют.

Выход конечного продукта составляет 90% от содержания в сырье или 27% от массы воздушно-сухого латекса (Рис. 2.5).

По разработанной технологии на базе Опытного производства Института химии растительных веществ АН РУз создана промышленная установка по производству комплекса протеолитических ферментов (субстанция Кукумазим), отработана технология производства и налажен серийный выпуск продукта.

Разработанная технология получения субстанции Кукумазим из латекса незрелых плодов дынного дерева *Carica papaya* защищена патентом РУз № IAP05420.



**Рис 5. Принципиальная технологическая схема производства субстанции препарата «Кукумазим»**

В1- весы, Э-2 экстрактор с ультразвуковым ускорителем процесса экстракции, М-3 мерник для раствора, Ц-4 центрифуга, Ё-5 ёмкость для осаждения, Дс-6 диспергатор, Дз-7 диализатор, ЛС-8 лиофильная сушилка.

В третьей главе диссертации: **Разработка промышленной технологии производства альбуминовой фракции белков зерна кукурузы** изложены результаты исследований по изучению технологических параметров, химического состава и биологической активности альбуминовой фракции белков зерна кукурузы культивируемой в Узбекистане Узбекистан 420 ВЛ.

*Химическое исследование зерна кукурузы, культивируемой в Узбекистане.* С целью выявления высококачественного сорта для дальнейшего исследования нами были выбраны шесть местных сортов кукурузы: лопающаяся, кремнистая, сахарная и три зубовидных сорта - Узб. 601ЕСВ; Узб.306АМВ; Узб.420ВЛ. Сравнительный анализ различных сортов зерна кукурузы проводили по основным физико-химическим показателям: влажность, масличность, зольность, количество азота, содержание белка, особенности фракционного и аминокислотного состава, а также по результатам иммунохимического анализа, анализа методами ВЭЖХ, и сканирующей электронной микроскопии.

Исследован химический состав различных подвидов и гибридов кукурузы культивируемой в Узбекистане. Исследуемые сорта кукурузы отличаются средним содержанием общего белка, колебание которого составило от 8,5 до 11,25 %, в среднем – 9,45%. Зуб. Узб- 420 ВЛ и сорт Сахарная, характеризовались высоким содержанием углеводов и значительно низким количеством жиров. При рассмотрении белковых фракций, было обнаружено, что приблизительно одну третью часть всего содержащегося в зерне белка, составляет фракция растворимых белков (альбуминов и глобулинов). С повышением содержания белка в зерне в первую очередь увеличивается содержание спирторастворимого белка - зеина. Белок кукурузы в основном представлен спирторастворимой фракцией - зеином, и щелочерастворимыми белками – глютелинами (таблица 5).

Таблица 5

**Фракционный состав белков зерна кукурузы, культивируемой в Узбекистане**

Наименование сорта	Общее к-во белка, %	Сумма раствор. фрак.	Альбумины	Глобулины	Зеин	Глютелины
Лопающаяся	9,17	26,37	11,98	14,45	37,23	24,06
Кремнистая	8,63	23,82	11,06	12,74	35,89	25,42
Сахарная	11,25	24,74	10,34	14,40	38,53	22,57
Узб.601ЕСВ	9,53	25,86	12,24	13,62	37,88	23,60
Узб.306МВ	9,74	25,33	13,70	14,03	38,17	23,21
Узб. 420ВЛ	8,54	24,84	11,53	13,34	34,12	26,98

Альбумины и глобулины содержат в своем составе основное количество ферментов и их ингибиторов. В связи с этим в дальнейшую нашу задачу входило определение активности ингибитора  $\alpha$  - амилаз и протеаз зерна кукурузы местных сортов. Ингибиторную активность АФ оценивали по степени подавления активности трипсина и  $\alpha$  - амилазы. Ингибиторы из АФ обладали значительной ингибирующей активностью не только по отношению к трипсину (от 68,2 до 96,82%), но и по отношению к  $\alpha$  - амилазе (от 20,75 до 50,13%). При этом сорт Узбекистан 420ВЛ, отличался относительно низким значением ингибирующей активности по отношению к трипсину (68,27%), и наиболее высокой ингибирующей активностью по отношению к  $\alpha$  – амилазе (50,13%) (таблица 6).

Таблица 6

**Ингибиторная активность альбуминовой фракции зерна кукурузы**

№	Сорт кукурузы Зубовидная Узбекистан	Ингибиторная активность, (%)	
		амилолитическая ( $\alpha$ - амилаза)	протеолитическая (трипсин)
1	601 ЕСВ	47,36	92,06
2	306 АМВ	20,75	96,82
3	420 ВЛ	50,13	68,27

*Технология производства альбуминовой фракции (АФ) белков зерна кукурузы сорта Узбекистан 420 ВЛ. Разработан процесс экстракции альбуминовой фракции белков из зерна кукурузы сорта Узбекистан 420ВЛ с применением ультразвука. Экстракцию проводят в течение 30 мин (табл.7).*

Таблица 7

**Выход альбуминовой фракции белков и ее ингибиторная активность зерна кукурузы Узбекистан 420 ВЛ**

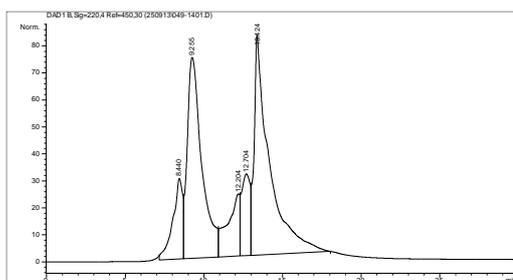
Условия экстракции		Без ультразвуковой обработки		С ультразвуковой обработкой	
Гидро-модуль	Длительность экстракции, (мин)	Выход АФ, (%)	Ингибиторная активность АФ, (%)	Выход АФ, (%)	Ингибиторная активность АФ, (%)
1:10	15	12,4	60,0	16,0	57,52
	30	<b>13,6</b>	54,0	<b>18,8</b>	55,42
	60	11,8	61,0	19,3	61,24

Увеличение выхода АФ объясняется тем, что растворимые белки в сырье переходят в растворимую форму под действием ультразвука с частотой колебания 35 кГц.

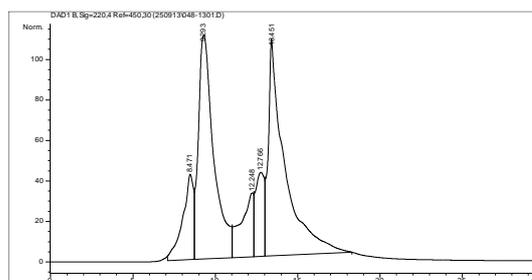
Аминокислотный состав АФ, полученной с помощью УЗО, сохраняется. В случае глутамина, пролина, глицина, аспарагина и аргинина наблюдается некоторое количественное их преобладание при ультразвуковой экстракции. Выявлено что, под воздействие ультразвука при экстракции увеличивается на 1,1% количество аминокислот в АФ.

*Сравнительный анализ влияния УЗО на структуру и биологические свойства АФ.* Изучение микроструктуры белков АФ при различных способах экстракции проводили методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) марки Leo1455VP. Анализируемое увеличение выбирали 148 кратное. В результате установлено, что использование 30 мин. УЗО при экстракции белка по сравнению с перемешиванием не приводило к существенным изменениям в структуре белка. В обоих случаях поверхность белка представляла собой платоподобную, немного сжатую структуру, которая наиболее явно была заметна при экстракции белка методом перемешивания. Проведение УЗО способствовало разглаживанию сжатой структуры и образованию более ровной и гладкой поверхности, возможно, за счет образования более упорядоченной структуры расположения белковых молекул в результате воздействия УЗО.

*Исследование различий компонентного состава АФ.* С целью определения компонентного состава белков АФ и их сравнительного анализа проводили исследование с помощью ВЭЖХ. При этом, молекулярная масса (ММ) белковых компонентов составила: 51; 39; 14; 12 и 10 кДа. УЗО в течении 30 мин не повлияла на компонентный состав белков АФ, который был аналогичен белкам АФ, выделенным традиционным методом (Рис.6 и 7).



**Рисунок 6. Хроматограмма АФ (без ультразвука)**



**Рисунок 7. Хроматограмма АФ (с ультразвуком)**

*Биологическая активность ингибиторов альбуминовой фракции белков (АФ).* С целью определения родства ингибиторов, содержащихся в выделенной нами АФ к ингибиторам цистеиновых протеиназ (ингибиторы бромелайна), используемых в препаратах для коррекции веса «Бромелайн», проводили иммунохимический анализ. В результате установлено иммунологическое родство ингибиторов, содержащихся в АФ зерна кукурузы Узбекистан 420 ВЛ к коммерческому препарату «Бромелайн».

Дальнейшие опыты по изучению использования ингибиторов АФ для профилактики избыточного веса проводили на крысах самцах массой 200-270 г. Исходя, из результатов было установлено, что использование АФ из зерна кукурузы будет способствовать снижению веса, а также снижению аппетита.

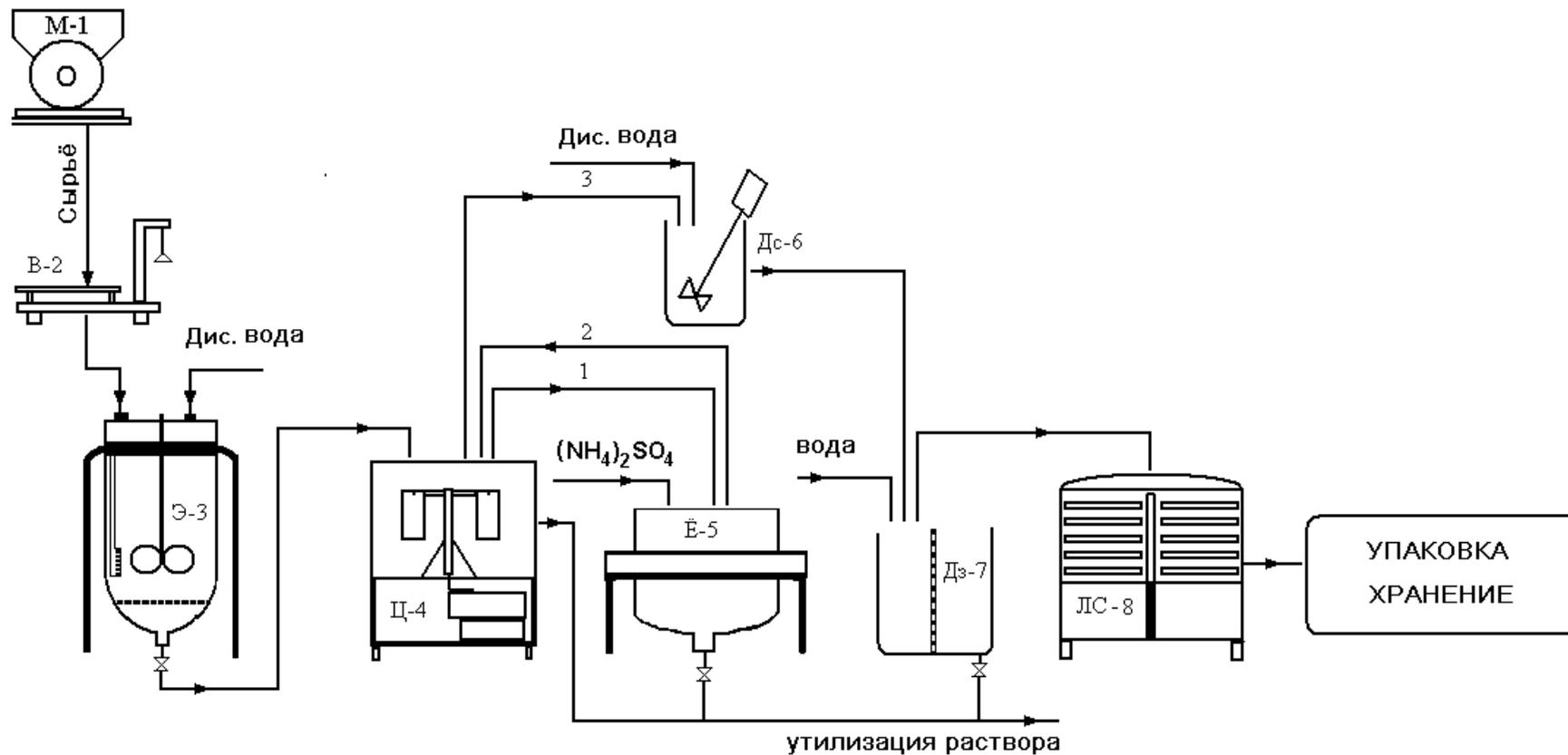
*Влияние ингибиторов АФ на липидный и углеводный обмен крыс.* Было определено влияние АФ на некоторые показатели липидного и углеводного обмена у крыс. Так у крыс, получавших АФ, содержание холестерина в сыворотке крови было на 32,6% меньше, чем в контроле. Содержание триглицеридов в сыворотке крови ниже контрольных и составило- 28,6%, общих липидов было снижено на 39,9%. Применение АФ белков в условиях эксперимента способствовало заметному снижению уровня глюкозы в крови и составило: 56,2%. При этом было отмечен гликогенсберегающий эффект в печени крыс. При введении АФ содержание гликогена было на 92,6% выше, чем у контрольных животных. Установили, что ингибиторы протеиназ оказывает определенный гипохолестеринемический и гипогликемический эффект.

*Принципиальная технологическая схема производства ингибиторов альбуминовой фракции белков из зерна кукурузы Узбекистан 420 ВЛ.*

Зерно кукурузы измельчали на мельнице (М-1). Измельченное сырье взвесили на весах (В-2) 1000 гр и суспендировали в дистиллированной воде при соотношении сырье:экстрагент (вода) 1:10. Суспензию экстрагировали под действием ультразвуком (Э-3) с 35 кГц частотой колебаний в течение 30 мин, поддерживая температуру среды 24°C. По окончании экстракции суспензию разделяли на твердую и жидкую фазы центрифугированием (Ц-4) при 6000 об/мин в течение 30 мин. центрифугат отделяли. Белковую фракцию осаждали в ёмкости (Ё-5) сульфатом аммония при насыщении 60%, выдерживали при температуре +4°C в холодильнике в течение 16 часов, для формирования осадка. Затем, центрифугировали (Ц-4), отделяя осадок, который растворяли в дистиллированной воде (соотношение 1:1) и диализовали (Д-7) в течение 24 часов при проточной воды. Обессоленные диализаты подвергали лиофильной сушке (ЛС-8). Выход альбуминовой фракции белков составил 18,8% от воздушно-сухой массы сырья или 198 г.

По разработанной технологии на базе Опытного производства Института химии растительных веществ АН РУз создана промышленная установка по производству биологически активной добавки – ингибиторов альбуминовой фракции белков зерна кукурузы, отработана технология производства и получены первый стабильные образцы продукта.

На основе разработанной технологии получения субстанции биологически активной добавки - ингибиторов альбуминовой фракции белков зерна кукурузы получены патент РУз (№IAP 04266, № IAP05644).



**Рис.8. Технологическая схема производства биологически активной добавки-ингибиторов альбуминовой фракции белков зерна кукурузы.**

М-1- мельница, В-2- весы, Э-3 экстрактор с ультразвуковым ускорителем процесса экстракции, Ц-4 центрифуга, Ё-5 ёмкость для осаждения, Дс-6 диспергатор, Дз-7 диализатор, ЛС-8 лиофильная сушилка

## ВЫВОДЫ

1. Предложена новая технология производства субстанции лекарственного препарата Кукумазим из незрелых плодов дынного дерева *Carica papaya*. Для производства субстанции с высоким выходом (выход не менее 90% от содержания в сырье) в качестве экстрагента выбран рН 7,4 - 0,1 М Трис HCl буфер в соотношении 1:10, ультразвук с частотой колебания 35 кГц, температура 24<sup>0</sup>С и время экстракции 15 мин. В результате получена возможность сокращения продолжительности процесса экстракции и увеличения выхода конечного продукта.

2. Методом математического планирования эксперимента найдены оптимальные значения основных факторов влияющих на процесс экстракции субстанции лекарственного препарата Кукумазим из сырья. В результате достигнута выход субстанции 27% (от массы сырья) или 90% (от содержания в сырье).

3. Разработан спектрофотометрический метод анализа субстанции лекарственного препарата Кукумазим, предложен использовать его для стандартизации и для постадийного контроля технологических процессов. .

4. Разработаны и зарегистрированы Фармакопейные статьи, промышленный регламент на производство субстанции в «ГЦ ЭЛСИМНиМТ» ГУП МЗ РУз., получены регистрационные удостоверения на субстанцию лекарственного препарата Кукумазим и на его готовую лекарственную форму и предложена для лечения костно-мышечной системы и соединительной ткани. Субстанция Кукумазим и его готовая лекарственная форма «Кукумазим 350 ПЕ» предложен для его серийного производства.

5. Впервые изучены технологические параметры и физико-химические свойства 6 сортов кукурузы выращенные в Узбекистане и сорт Узбекистан 420 ВЛ выбран в качестве объекта для производства альбуминовой фракции белков зерна кукурузы. Предложен экономически выгодный технология производства биологически активного вещества - альбуминовой фракции белков зерна кукурузы с использованием ультразвуковой экстракции сырья.

6. Альбуминовая фракция белков выделенный из зерна кукурузы сорта Узбекистан 420 ВЛ (мм 10,0-51,0 кДа, амиллитическая активность-50,13%, протеолитическая активность-68,27%) предложен для выпуска в качестве биологически активного вещества-как гипохолестеринимической, гипогликемической и вескорректирующей и в качестве биологически активной добавки при сахарном диабете.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 AT THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF  
PLANT SUBSTANCES**

**RAKHIMOVA SHAKHNOZA KHAKIMDJANOVNA**

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR PRODUCING THE  
SUBSTANCE KUKUMAZIMLATEX *CARICA PAPAYA* AND ALBUMINS  
FROM GRAIN OF CORN**

**02.00.10-Bioorganic chemistry**

**DISSERTATION ABSTRACT  
FOR THE DOCTOR OF PHILOSOPHY ON TECHNICAL SCIENCES (PhD)**

**Tashkent – 2020**

**The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2019.4.PhD/T1044**

The dissertation has been prepared at the Institute of Chemistry of Plant Substances

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.uzicps.uz](http://www.uzicps.uz)) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Sagdullaev Shamansur Shajsaidovich**  
doctor of sciences in technical, professor

**Official opponents:** **Sadikov Alimdjan Zairovich**  
doctor of sciences in technical

**Sagdiev Nail Jaditovich**  
candidate of sciences in chemistry

**Leading organization:** **Tashkent Pharmaceutical Institute**

Defense will take place on \_\_\_\_\_ 2020 year \_\_\_\_\_ at the meeting of the scientific council DSc.02/3001.2020.K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100170, Tashkent, 77 M.Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48). e-mail [plant.inst@icps.org.uz](mailto:plant.inst@icps.org.uz), [ixrv@mail.ru](mailto:ixrv@mail.ru).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Chemistry of Plant Substances (Address: 100170, Tashkent, 77 M.Ulugbek street. Phone: 262-59-13, Fax: (99871) 262 73 48), e-mail: [nhidirova@yandex.ru](mailto:nhidirova@yandex.ru)).

Abstract of the dissertation is distributed on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020.  
(protocol at the register No \_\_\_\_\_ dated \_\_\_\_\_ 2020).

**N. S. Narmakhamatov**  
Deputy chairman of scientific council on award of  
Scientific degrees, D.Ch.Sc.

**N.K.Khidirova**  
Scientific secretary of scientific council on award of  
scientific degrees, C.Ch.Sc.

**S.F.Aripova**  
Chairman of scientific seminar under scientific council  
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc.prof.

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the study** is to develop drug substance of "Kukumazim 350 PE" preparation from the latex of melon tree *Carica papaya*, approved for medical use in diseases of musculoskeletal system and connective tissue, as well as chemical investigation on a biologically active additive for the correction of blood sugar, from grain of cultivated Uzbekistan 420 VL corn.

**The object of the study** is the latex of melon tree *Carica papaya* and grain of different types of corn cultivated in the Republic of Uzbekistan.

**The scientific novelty of the dissertation research is as follows:**

for the first time the extraction process using ultrasound was studied to obtain the substances of the preparation Kukumazim 350 PE and the albumin fraction of corn grain;

method of mathematical planning of the experiment was optimized in order to reduce the number of experiments to select the optimal extraction conditions; spectrophotometric analysis method that allows for step-by-step control of the production of the substance of the preparation Kukumazim 350 PE has been developed;

chemical composition of corn grain and the characteristic features attributed to grain of corn cultivated in Uzbekistan were determined for the first time;

possibility of obtaining inhibitors of the albumin fraction proteinases was revealed; the optimal extraction conditions are scientifically substantiated, contributing to maximum yield and homogeneity;

hypocholesterolemic, hypoglycemic activity of the obtained proteinase inhibitors from corn grains determined;

technology for producing dietary supplements from corn grains was created for the first time.

**Implementation of research results.** Based on the scientific results obtained on the development of technologies for the substance Kukumazim and corn grain proteinase inhibitors:

regulatory documentation was approved and permission was received from the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for the production and practical application of the substance "Kukumazim", which was registered by the "Main Directorate for Quality Control of Medicines and Medical Equipment" (DV / M 02665/07/19). As a result, an opportunity has been created for the production of the substance Kukumazim, which has a wide spectrum of action;

regulatory documentation was approved and a permission was obtained from the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for the production and practical application of the drug Kukumazim 350 PE, which is registered by the General Directorate for Quality Control of Medicines and Medical Equipment (DV / M 02552/05/19). As a result, it was possible to produce a broad-spectrum enzyme preparation used in complex therapy of diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, including spinal osteochondrosis, various forms of herniated discs.

a patent for an invention “A method for producing dietary supplements with a corrective effect” (IAP04266, 2010) was issued by the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan. As a result, it became possible to create dietary supplements from corn grain proteinase inhibitors to prevent overweight;

a patent for an invention “A method for producing corn proteinase inhibitors with hypocholesterolemic and hypoglycemic effects” (IAP 05644, 2018) was issued by the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan. As a result, it became possible to create a rational method (using ultrasonic processing (RCD) to obtain dietary supplements from corn for the prevention of overweight;

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, three chapters, conclusions, a list of references and appendix. The volume of the dissertation is 94 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**  
**I бўлим (I часть, I part)**

1. Mezhlumyan L.G., Rakhimova Sh.Kh., Yuldashev P.Kh, Aikhodzhaeva N. K., Saidkhodzhaeva M. A., Ratio of protein fractions in cereal grains cultivated in Uzbekistan//Chemistry of Natural Compounds, 2004.-Vol. 40, No. 1.-P. 59-62. (02.00.00; №1).

2. Rakhimova Sh.Kh., Mezhlumyan L.G., Yuldashev.P.Kh. Bifunctional inhibitor from corn cultivated in Uzbekistan//Chemistry of Natural Compounds, 2008.-Vol. 44, No. 1.-P. 59-62. (02.00.00; №1).

3. Рахимова Ш.Х., Кораблева Н.В., Межлумян Л.Г., Гусакова С.Д., Ш.Ш.Сагдуллаев. Влияние технологических факторов на экстрагируемость альбуминов зерна кукурузы гибрида «Узбекистан 420 ВЛ»// Химия и химическая технология.-Ташкент.-2015.-№1.-С.69-73.(02.00.00; №3).

4. Рахимова Ш.Х., Межлумян Л.Г., Сагдуллаев Ш.Ш. Модифицированный крахмал на основе зерна кукурузы “Узбекистан 420 ВЛ”, культивируемой в Узбекистане// Узбекский химический журнал.-Ташкент.-№1.-2015.-С. 37-40. (02.00.00; №6).

5. Рахимова Ш.Х., Межлумян Л.Г., Сагдуллаев Ш.Ш. Разработка нового технологического подхода к извлечению цистеиновых протеиназ из латекса папайи// Химия и химическая технология.-Ташкент.-2016.-№4.-С.61-65. (02.00.00; №3).

6. Rakhimova Sh.Kh., Sagdullaev Sh.Sh., Mezhlumyan L.G. Study of the ultrasonic waves effects on the growth and development of some agricultural plants// Uzbek biological journal.-Tashkent.-2017.-№4.С.68-72. (03.00.00; №5).

7. Азимова Ш.С., Рахимова Ш.Х., Кораблева Н.В., Межлумян Л.Г., Рахманбердыева Р.К. Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Ортикча вазни профилактика қилиш учун биологик фаол қўшимчани олиш усули// Патент РУз №IAP 04266. Зарегистрирован 01.11.2010.

8. Рахимова Ш.Х., Гусакова С.Д., Кораблева Н.В., Межлумян Л.Г., Сагдуллаев Ш.Ш., Рахманбердыева Р.К. Способ получения ингибиторов протеиназ// Патент РУз №IAP 05644. Зарегистрирован 30.08.2018.

**II бўлим (II часть, II part)**

9. ФС 42 Уз-0235-2018. Кукумазим субстанция/ Сагдуллаев Ш.Ш., Юлдашев П.Х., Межлумян Л.Г., Касимова Т.Д., Рахимова Ш.Х. Утв. ФК ГУП «ГЦЭСЛСИМНМТ» МЗ РУз,-Т.:2018.-9 с.

10. ФС 42 Уз-2098-2019. Кукумазим 350 ПЕ/ Сагдуллаев Ш.Ш., Юлдашев П.Х., Межлумян Л.Г., Касимова Т.Д., Рахимова Ш.Х. Утв. ФК ГУП «ГЦЭСЛСИМНМТ» МЗ РУз, - Т.:2019.-7 с.

11. Промышленный регламент (ПР) на производство субстанции Кукумазим ПР 42 Уз-03873/03535440-1029-2020. (Ш.Ш.Сагдуллаев, Л.Г.Межлумян, П.Х.Юлдашев, Ш.Х.Рахимова).

12. Заявка на патент «Средство, обладающее ранозаживляющим свойством №IAP 20180629. (Межлумян Л.Г., Рахимова Ш.Х., Сагдуллаев Ш.Ш.).

13. Заявка на патент «Способ лечения ограниченной склеродермии» №IAP 20180265. (Абдуллаходжаев К.А., Межлумян Л.Г., Рахимова Ш.Х., Сагдуллаев Ш.Ш.).

14. Рахимова Ш.Х., Юлдашев П.Х., Межлумян Л.Г., Перераспределение белковых фракций в зависимости от сорта кукурузы// труды научно-технической конференции магистрантов.-Ташкент.- ТХТИ-2003.- С.182-185.

15. Рахимова Ш.Х., Межлумян Л.Г., Юлдашев П.Х. Глютелин определяет питательную ценность белка кукурузы //акад. С.Ю.Юнусов хотирасига багишланган ёш олимлар илмий анжумани.-Ташкент.-2000.-С.14.

16. Рахимова Ш.Х., Межлумян Л.Г. Исследование белков кукурузы, культивируемой в Узбекистане// ФА Ёш олимларнинг анъанавий илмий конференцияси материаллари. – Ташкент.-2004. С.85.

17. Рахимова Ш.Х., Межлумян Л.Г. Бифункциональный ингибитор из местных сортов кукурузы// академик С.Ю.Юнусов хотирасига багишланган олимлар илмий анжумани. – Ташкент.-2005.-С.65.

18. Rakhimova Sh.Kh., Sagdullaev B.T., L.G.Mejlumyan.,P.Kh.Yuldashev. Protein recovery from maize wastes// 6<sup>th</sup> international symposium on the chemistry of natural compounds (SCNC), 2005, Ankara.- P.194.

19. Рахимова Ш.Х., Межлумян Л.Г.,Сагдуллаев Б.Т., Массино И.В. Бифункциональный ингибитор протеиназ и  $\alpha$ -амилаз из кукурузы// VIII молодёжная научная школа-конференция по органической химии, тезисы докладов, Казань-2005 г. С.- 405.

20. Rakhimova Sh.Kh., Sagdullaev B.T. Concentration and diafiltration of protein from maize waste product by membrane technology// 7<sup>th</sup>International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds.- Tashkent. – 2007.- p.105.

21. Рахимова Ш.Х., Межлумян Л.Г. Медицинские аспекты исследования белков кукурузы культивируемой в Узбекистане// II международная научная конференция «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» Алматы, 2007.- С.141.

22. Рахимова Ш.Х., Межлумян Л.Г., Азимова Ш.С. Бифункциональный ингибитор из зерна кукурузы культивируемой в Узбекистане// Ўзбекистонда табиий бирикмалар кимёсининг ривожига ва келажига. Тошкент-2007., С.17-18.

23. Рахимова Ш.Х., Межлумян Л.Г., Азимова Ш.С. Свойства бифункционального ингибитора протеиназы и  $\alpha$ -амилазы из зерна кукурузы// VI Симпозиум химия протеолитических ферментов, Россия-2007. С.125.

24. Рахимова Ш.Х., Межлумян Л.Г., Сагдуллаев Б.Т., Юлдашев П.Х. Исследование ингибиторов протеиназ технических культур, культивируемой в Узбекистане// Международная научная конференция по биоорганической химии, биотехнологии и бионанотехнологии, посвященная 75-летию со дня рождения акад. Ю.А.Овчинникова, 2009 г. Москва.- С.286.

25. Рахимова Ш.Х., Межлумян Л.Г., Кораблева Н.В. Ингибиторы протеиназ из кукурузы, пшеницы в качестве антиканцерогенного средства // Конференция актуальные проблемы химии природных соединений, сборник тезисов.- Ташкент, 2009.- С.92.

26. Rakhimova Sh.Kh. Sagdullaev Sh.Sh., Mezhlumyan L.G. The influence of ultrasonic waves on maize protein// X<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (SCNC), 2013, Tashkent-Bukhara, p-94.

27. Rakhimova Sh.Kh., Mezhlumyan L.G., Korablyova N.V. Study of low molecular proteins from soluble protein fraction of the wheat cultivated in Uzbekistan//11<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of natural Compounds.- Antalya, 2015. - P.60.

28. Rakhimova Sh.Kh., Korablyova N.V., Mezhlumyan L.G. Biological activity of the soluble protein fractions isolated from the maize and wheat grain// 12<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of natural Compounds.- Tashkent, 2017.-P.173.

29. Rakhimova Sh.Kh. Using of ultrasonic waves as preparatory technics for strengthening enhancement of growth, development and quality of the industrial crops seeds// 12<sup>th</sup> International Symposium on the Chemistry of natural Compounds. - Tashkent,- 2017.- P.160.

30. Межлумян Л.Г., Рахимова Ш.Х., Азизова М., Эгамова Ф., Сагдуллаев Ш.Ш. Новые лекарственные формы на основе субстанции из латекса дынного дерева *Carica papaya*// Актуальные проблемы химии природных соединений. – Ташкент, 2019.- С.15.

31. Rakhimova Sh.Kh., Sagdullaev Sh.Sh., Mezhlumyan L.G. Complex conservative treatment of hernia interconercial discs with drug kukumazim// I<sup>st</sup> International congress of the Turkic world on health and natural sciences.- Kyrgyzstan-Turkey, 21-23 april 2019, Osh/ Kyrgyzstan P.115-116.

32. Rakhimova Sh. Kh., Mezhlumyan L.G., Sagdullaev Sh.Sh. Preparation and purification of papaya enzymes and albumin fraction of corn grain// China, 2019. - 15 October - P.181.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журналы» тахририятида тахрирдан ўтказилди.  
ва унинг ўзбек, рус ва инглиз тили матнлари мос келади.

Босишга рухсат этилди 06.06.2020 йил.  
Қоғоз бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
Гарнитурда рақамли усулида чоп этилди.  
Шартли босма табағи 3.0  
Адади \_\_\_ нусха. Буюртма № ../..

Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси  
Ўсимлик моддалари кимёси институти  
матбаа бўлимида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек кўчаси, 77 уй.



