

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

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ХИДОЯТОВА ШАХНОЗА КОМИЛ ҚИЗИ

**“*MATRICARIA, CALENDULA, AJUGA, LYCOPERSICON* ТУРКУМ
ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ ЛИПИДЛАРИ ВА УЛАР АСОСИДАГИ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси авторефератининг мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Хидоятова Шахноза Комил қизи

Matricaria, Calendula, Ajuga, Lycopersicon туркум ўсимликларининг липидлари ва улар асосидаги дори воситаларини ишлаб чиқиш..... 3

Хидоятова Шахноза Комил қизи

Липиды растений родов *Matricaria, Calendula, Ajuga, Lycopersicon* и разработка препаратов на их основе..... 23

Khidoyatova Shaxnoza Komil qizi

Lipids of plants of the genera *Matricaria, Calendula, Ajuga, Lycopersicon* and the development of drugs based on them..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 47

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

ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ

ХИДОЯТОВА ШАХНОЗА КОМИЛ ҚИЗИ

**“*MATRICARIA, CALENDULA, AJUGA, LYCOPERSICON* ТУРКУМ
ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ ЛИПИДЛАРИ ВА УЛАР АСОСИДАГИ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

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

Тошкент – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.1.PhD/К600 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация иши ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.uzicps.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим тармоғида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Гусакова Светлана Дмитриевна
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Бабаев Баҳром Нуриллаевич
кимё фанлари доктори

Нормахаматов Нодирали Сохобаталиевич
кимё фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Биоорганик кимё институти

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек кўч., 77. Тел. (+99871) 262-59-13, e-mail: plant.inst@icps.org.uz, 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, e-mail: nhidirova@yandex.ru.

Диссертация автореферати 2024 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2024 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш.Ш. Сағдуллаев

Илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш раиси,
т.ф.д., академик

Н.К. Хидирова

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

Э.Х. Ботиров

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

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда анъанавий ва халқ табobatiда невралгия, миозит, ревматоид артрит, ошқозон яраси, болдир трофик яралари ва бошқа патологияларни даволашда доривор мойлар (чаканда, бодом, кастор, шафтоли, наъматак мойи ва бошқалар) қўлланилади. Фармакологик фаоллиги юқори бўлган янги тиббий мойларга бўлган талаб кундан-кунга ўсиб бораяпти, шу сабабли маҳаллий ўсимликлардан фитомойларни ишлаб чиқиш ва улар асосида тиббиёт учун янги самарали воситалар яратиш долзарб масаладир.

Жаҳон амалиётида ўсимлик мойлари билан экстракция қилиб олинган доривор ўсимликларнинг мойли экстрактлари бўлган янги фитомойлар ҳисобига тиббиёт мойларининг турлари сезиларли даражада кенгайди. Бундай фитомойлар янада кенг таъсир доирасига ва юқори биологик фаолликка эга (яллиғланишга қарши, жигарни ҳимояловчи, антиоксидант ва бошқалар). *Matricaria recutita* L., *Calendula officinalis* L. (*Asteraceae* оиласи) ва *Ajuga turkestanica* (Regel) Briq. (*Lamiaceae* оиласи) доривор ўсимликларининг иккиламчи метаболитлари атрофлича тадқиқ қилинган бўлсада, улардаги липидларнинг таркиби ва биологик фаоллиги тадқиқ этилмаган. *M. recutita* ва *C. officinalis* ўсимликларининг липидлари асосида яратилган дори воситалари кўпчиликини ташкил қилмасда, лекин *A. turkestanica* липидлари асосида препаратлар маълум эмас. Илмий адабиётларда *Lycopersicon esculentum* (Tourn.) Mill. (*Solanaceae* оиласи) пишган мевалари қисмлари кесимида каротиноидлар миқдори ва тақсимланиши бўйича маълумотлар мавжуд эмаслиги сабабли ликопин сақловчи, шу жумладан, ўсимлик фосфолипидларига асосланган воситаларни яратиш учун хом ашё сифатини баҳолаш имкони мавжуд эмас. Республикада мойли экстрактлар асосида доривор воситалар яратиш учун биологик фаол компонентларнинг табиийлигини сақлаган ҳолда унумини оширадиган янги экстракция усуллари ишлаб чиқиш муҳим.

Янги дори воситаларини яратиш мақсадида Ўзбекистон флорасидаги *Matricaria* L., *Calendula* L., *Ajuga* L. ва *Lycopersicon* Mill. туркуми ўсимликлари таркибидаги липидларни тадқиқ қилишга бағишланган ушбу диссертация доирасида олиб борилган илмий тадқиқот ишлари ЎзР Президентининг ПҚ-4670-сон “Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарори¹, ҳамда ПФ-55 “2022–2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги фармони² ҳамда соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий ҳужжатлар ижроси доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Ушбу тадқиқот Республика илм-фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» ва VII. «Кимёвий технологиялар ва нанотехнологиялар»

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 апрелдаги ПҚ-4670-сон қарори

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги ПФ-55-сон фармони

йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Доривор ва озука ўсимликларнинг липидлари бўйича тадқиқотлар J.N. Hathcock, R. Farhoudi, A.N. Shikov, E. Bako, W. Stahl, S. Kishimoto, K. Akita, L. Petrovic, V. Gupta, P. Mittal, P. Avato; МДХ давлатларида В.А. Тутельян, В.А. Дадали, Е.В. Мартовщук, Г.Г. Первышина, А.А. Ефремов каби етакчи олимлар шуғулланишган.

МДХ давлатлари орасида ўсимлик хом ашёсидан липидларни ажратиб олишнинг янги технологиялари бўйича: В.А. Вайнштейн, И.Е. Каухова, Л.Н. Царахова, С.В. Ключков, В.В. Верещагин; мойли экстракт ва фосфолипидлар асосида дори воситаларини яратиш бўйича: А.И. Арчаков, О.М. Ипатова, Н.Н. Бобров-Егоров, А.Н. Дорошенко, Г.П. Павелковская каби олимлар шуғулланган.

Ўзбекистонда ўсимликлар липидлари кимёси ва технологияси ривожига А.И. Глушенкова, А.У. Умаров, С.Д. Гусакова, Н.Т. Ульченко, Ш.Ш. Сагдуллаев ва бошқалар катта ҳисса қўшган.

Matricaria recutita L., *Calendula officinalis* L., *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig. ва *Lycopersicon esculentum* (Tourn.) Mill. ўсимликларининг иккиламчи метаболитлари (флавоноидлар, кумаринлар, экдистероидлар ва бошқалар) атрофлича тадқиқ этилган ҳамда уларнинг сувли, сув-спиртли ва спиртли экстрактлари асосида маълум дори воситалари ва биологик фаол қўшимчалари яратилган бўлсада, уларнинг липидларини тадқиқот ишлари айрим гуруҳ бирикмалари билан чекланганлиги ва липидлар асосидаги дори воситалар кам учраши сабабли ушбу ўсимликлар тадқиқот учун танланган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасининг тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Тадқиқотлар ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтининг липидлар кимёси лабораториясида 2009-2011 йилларда бажарилган № ФА-А12-Т162 “*Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig, *Sophora japonica* L., *Matricaria recutita* L., *Calendula officinalis* L. ва *Silene viridiflora* L. доривор ўсимликлар ўстириш, улар ва бошқа маҳаллий хом ашёлар асосида биологик фаол маҳсулотларни ишлаб чиқиш”; 2012-2014 йилларда бажарилган ФА-А11-Т192 “Каротиноидлар асосида метаболит турдаги таъсирга эга иккита дори воситалари ва иккиламчи ресурслар фосфолипидлар ва уларни олиш технологияси”; 2015-2017 йилларда бажарилган ФА-А11-Т039 “Лецитин, ликопин, фитостероид, флавоноидлар асосида гепатопротектор хусусиятига эга модда яратиш ва уларнинг олиш технологиясини ишлаб чиқиш” амалий лойиҳалари доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Matricaria recutita*, *Matricaria matricarioides*, *Calendula officinalis*, *Ajuga turkestanica* ва *Lycopersicon esculentum* ўсимликлари липидларини тадқиқ қилиш, мойли экстрактлар олиш усулларини ишлаб чиқиш ҳамда мойли экстракт, ўсимлик фосфолипидлари ва каротиноидлари асосида янги дори воситалари яратиш.

Тадқиқот вазифалари:

Matricaria recutita (доривор мойчечак), *M. matricarioides* (хушбўй мойчечак), *Calendula officinalis* (тирноқгул), *Ajuga turkestanica* (капалакқўнмас)

ва *Lycopersicon esculentum* (маданий тоmat - помидор) ўсимликларининг липидларини ўрганиш;

биологик фаол бирикмаларга бой бўлган мойли экстракт олиш учун доривор мойчечак, тирнокгул ва капалакқўнмас ўсимликларидан спирт-мойли ультратовушли экстракция усулини ишлаб чиқиш;

олинган фитомойлар асосида дори воситасини яратиш, унинг ишлаб чиқариш технологиясини ишлаб чиқиш ва биологик фаоллигини аниқлаш;

ўсимлик фосфолипидлари ва помидор мевалари каротиноидлари асосида янги дори воситасини яратиш, унинг биологик фаоллигини аниқлаш, дори воситасини олиш усули ва меъёрий техник хужжатларни (лаборатория регламенти, ВФМ лойиҳаси) ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти Ўзбекистонда ўсувчи *Matricaria recutita* тўп гуллари, *M. matricarioides* уруғлари, *C. officinalis* гуллари, *A. turkestanica* ер устки қисми ва илдизлари, *L. esculentum* мевалари.

Тадқиқотнинг предмети тўрт турдаги ўсимликнинг липидлари, липофил моддалари, ёғ кислоталари, ўсимликнинг турли қисмларидан мой экстрактларини олиш ва таҳлил қилиш, ўсимлик мойлари ҳамда жигарни ҳимояловчи дори воситаси композициясини олиш усуллари.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларни бажаришда экстракция, центрифугалаш, экстрактларни ультратовушли ишлови (УТИ), хроматографик (КХ, ЮҚХ, ГХ, ГХ/МС, ЮССХ), физик (УБ-, ИҚ-спектроскопия, спектрофотометрия, фотоэлектрокалориметрия) ва кимёвий (ишқорли гидролиз, метиллаш, дегидратация) услублардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Matricaria matricarioides (Less.) Porter. ўсимлиги уруғлари липидлари илк марта тадқиқ қилиниб, таркибида эпокси- ва гидроксацилдиацилглицеридлар аниқланган; спектрал, кимёвий ва хроматографик усуллар ёрдамида оксидланган ёғ кислоталарининг таркиби ва тузилиши ўрганилган ҳамда уларда *Asteraceae* (Мураккабгулдошлар) оиласига хос маълум изомер кислоталар 9,10-эпокси-18:1(12), 12,13-эпокси-18:1(9), 9-гидрокси-18:2(10,12) ва 13-гидрокси-18:2(9,11) устувор эканлиги аниқланган;

Ajuga turkestanica ўсимлигининг барглари, гуллари, уруғлари ва илдизлари липидлари илк марта тадқиқ қилинган; нейтрал липидлар, глико- ва фосфолипидларнинг ёғ кислоталарини компонентлар тўплами ва таркиби ҳамда ўсимликнинг барча қисмларидаги фосфолипидларда *A. turkestanica* ўсимлиги учун хос бўлган иридоидлар ва экистерон аниқланган;

Lycopersicon esculentum помидор мевалари пўстлоғининг липидлари тавсифланган, биринчи марта пўстлоғи ликопиннинг миқдори юқори бўлган каротиноидларга бой липид компонентларининг мураккаб комплексини (ёғ кислоталарининг этил эфирлари, фитостероллар, тритерпеноллар) ўз ичига олганлиги кўрсатилган;

доривор ўсимликларнинг вегетатив органларидан биологик фаол моддаларга бой мойли экстрактлар олишни таъминлайдиган икки фазали ультратовушли сув-мойли экстракцияси усули ишлаб чиқилган;

Matricaria recutita, *Calendula officinalis* ва *Ajuga turkestanica* ўсимликлари мойли экстрактларидан организмнинг регенератив жараёнларини жадаллаштирувчи ва ошқозон-ичак йўллари касалликларида самарали таъсир этувчи янги “Биофитол” фитомойи яратилган;

соя лецитини, рафинацияланмаган писта мойи, *Lycopersicon esculentum* каротиноидлари экстракти, экдистен ва глицирризин кислотаси асосида яратилган жигарни химояловчи “Гепалипин” дори воситаси композицияси “Фосфоглив” (Россия Федерацияси) дори воситасидан самаралироқ таъсирга эга эканлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

помидорнинг (*Lycopersicon esculentum*) пишган мевалари пўстлоғида этига нисбатан каротиноидлар миқдори юқори эканлиги ва ликопинни истиқболли манбаси сифатида қўлланилиши мумкинлиги аниқланган;

ишлаб чиқилган ультратовушли, икки фазали экстракция усули ёрдамида доривор ўсимликларнинг вегетатив органларидан липофил биологик фаол моддаларни (каротиноидлар, токофероллар, фотосинтетик пигментлар, флавоноидлар, иридоидлар) бир вақтда ажратиб олиш имконияти кўрсатилган (ЎЗР патенти № IAP 04702, 2013 й);

тиббийда қўллаш учун иккита маҳсулот яратилган: тирноқгул, мойчечак ва капалакқўнмас мойли экстрактлари асосида организмнинг регенератив жараёнларини жадаллаштириш хусусиятига эга Биофитол (ЎЗР патенти № IAP 05367, 2017 й), соя лецитини, рафинацияланмаган кунгабоқар мойи, *Lycopersicon esculentum* каротиноидлари, экдистен ва глицирризин кислотасидан иборат жигарни химояловчи Гепалипин дори воситаси композицияси, уни ишлаб чиқариш усули, лаборатория регламенти ва вақтинчалик фармакопея мақоласи ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги липидларни замонавий физик-кимёвий услублар УБ-, ИҚ-спектроскопия, газ хроматография, хромато-масс-спектрометрия, хроматографик ва биологик услубларни қўллаб олинган маълумотлар; натижаларни республика ва халқаро миқёсида ўтказилган илмий анжуманлардаги муҳокамаси, тақризланадиган хорижий журналларда чоп этилиши; Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан Гепалипин дори воситаси субстанциясининг фармакопея мақоласи тасдиқланиши ва давлат рўйхатидан ўтказилганлиги ҳақидаги гувоҳнома олинганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Натижаларнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, биринчи марта *Matricaria matricarioides*, *Calendula officinalis* ва *Ajuga turkestanica* доривор ўсимликлари липидлари тўғрисида маълумотлар олинган, ўсимликларнинг липофил компонентларидан янги терапевтик ва профилактик дори воситаларини яратиш учун имкониятлар кўрсатилган ва кенгайтирилган.

M. matricarioides оксидланган ёғ кислоталарининг *Asteraceae* оиласига мансуб ўсимликлари хемосистематикаси учун аҳамияти тасдиқланган. Ўзбекистонда ўсувчи *Ajuga turkestanica* ўсимлигининг вегетатив ва генератив органларининг липидлари ҳақида янги маълумотлар олинган ва барча ўсимлик

аъзоларидан фосфолипидлар билан биргаликда бу турга хос бўлган иридоидлар ва экидистерон ажратиб олиниши аниқланганлиги ўсимликларни комплекс қайта ишлашда фосфолипидларни ажратиб олиниши янги дори воситаларини яратишда қўлланилиши кўрсатилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, ультратовушли, икки фазали спирт-мой экстракция усули ишлаб чиқилган ва бунинг асосида биологик фаол липофил моддаларни (каротиноидлар, токофероллар, флавоноидлар ва бошқалар) бир вақтда ажратиб олиш имконияти кўрсатилган. Янги усул ёрдамида олинган *Matricaria recutita* тўпгуллари, *Calendula officinalis* гуллари ва *Ajuga turkestanica* ер устки қисмининг мойли экстрактлари асосида организмнинг регенератив жараёнларини жадаллаштирувчи ва ошқозон-ичак тракти касалликларини самарали даволашга ёрдам берадиган янги Биофитол фитомойи яратилган. Рафинацияланмаган кунгабоқар мойи, глицирризин кислота, экидистен ва помидор пўстлоғи экстракти қўшилган ўсимлик фосфолипидларига асосланган жигарни ҳимояловчи Гепалипин янги дори воситаси композициясини олиш усули ишлаб чиқилган, шунингдек дори воситаси субстанциясига меъерий-техник хужжатлари расмийлаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон ҳудудида ўсувчи *Matricaria matricarioides*, *Matricaria recutita*, *Calendula officinalis*, *Ajuga turkestanica* ва *Lycopersicon esculentum* ўсимликларининг липидлар ва липофил бирикмаларини тадқиқотида олинган илмий натижалар асосида:

ўсимлик хом ашёсини комплекс қайта ишлаш усулига Ўзбекистон Республикасининг Интеллектуал мулк агентлигининг патенти олинган (№ IAP 04702, 2013й.). Тадқиқотлар натижаси биологик фаол моддалар миқдори юқори бўлган ёғли, сув-спиртли ва спиртли экстрактларни олиш имконини берган;

организмнинг тикланиш хусусиятини кучайтирувчи воситани олиш усулига Ўзбекистон Республикасининг Интеллектуал мулк агентлигининг патенти олинган (№ IAP 05367, 2017 й.). Олинган натижалар асосида кенг фармакологик спектрга эга биологик фаол моддаларга бой доривор ўсимликларнинг экстрактлари асосида янги фитомойларни олиш имконияти яратилган;

жигарни ҳимояловчи “Гепалипин” янги дори воситаси субстанциясига ВФМ 42 Уз-4691-2021 вақтинчалик фармакопея мақоласи ишлаб чиқилган ва ЎзР Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган (11.10.2021 й.). Илмий тадқиқотлар натижалари гепатопротектор таъсирга эга субстанциясини амалиётга тадбиқ қилиш имкониятини берган;

Гепалипин дори воситаси субстанцияси Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигида рўйхатдан ўтказилган ва гувоҳнома олинган (№ DV/M 03937/10/21, 11.10.2021 й). Бу эса Гепалипин дори воситасининг субстанциясини ишлаб чиқариш ва тиббиёт амалиётида қўллаш имконини берган;

Гепалипин дори воситасини клиник синовларини ўтказишга ЎзР Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан рухсат олинган ва Тошкент шаҳридаги клиника белгиланган (Фармакология қўмитасининг 2022 йил 22 июлдаги № 29/03-529

хати). Натижада ушбу дори воситаси республикада импорт ўрнини босиш имкониятини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларда маъруза қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш чоп этилган, шундан 9та мақола, жумладан халқаро илмий журналларда бта мақола, Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги ОАК нинг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган Республика илмий журналларида 3 та мақола ҳамда 2 та Ўзбекистон Республикаси патенти олинган, 1 та вақтинчалик фармакопоя мақоласи тасдиқланган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўрт боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 116 саҳифани ташкил этади.

Муаллиф академик Сағдуллаев Шамансур Шахсаидовичга диссертация ишини шакллантиришдаги илмий маслаҳатлари учун ўз миннатдорчилигини билдиради.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзуси долзарблиги ва зарурлиги, мақсади ва вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотларни Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари ёритилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқотнинг назарий ва амалий аҳамияти, натижаларнинг амалиётга татбиқ қилиш бўйича, илмий нашрлар ва диссертация мундарижаси бўйича маълумотлар келтирилган.

“*Matricaria* L., *Calendula* L., *Ajuga* L., *Lycopersicon* L. туркум ўсимликларининг липидлари ва улар асосидаги дори воситалари” деб номланган **биринчи бобда** *Asteraceae* оиласига мансуб *Matricaria recutita* L., *Matricaria matricarioides* (Less.) Porter., *Calendula officinalis* L. (*Asteraceae* оиласи), *Lamiaceae* оиласига мансуб *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig. ва *Solanaceae* оиласига мансуб *Lycopersicon esculentum* (Tourn.) Mill. ўсимликларининг вегетатив ва генератив органларидаги липидлар, иккиламчи метаболитлар, липидлар асосида дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни олиш усуллари ҳақида адабиёт маълумотлари келтирилган.

Диссертациянинг **“*Matricaria matricarioides*, *M. recutita*, *Calendula officinalis*, *Ajuga turkestanica* липидларини ўрганиш ва ушбу ўсимликларнинг мойли экстрактлари асосида Биофитол доривор фитомойини ишлаб чиқиш”** деб номланган **иккинчи бобда** келтирилган ўсимликларнинг липидларини тадқиқ этиш натижалари, липидларини ультратовушли, спирт-мойли экстракция қилиш усулини яратиш ва экстрактлар асосида организмда регенератив жараёнларини жадаллаштирувчи Биофитол

фитомойини ишлаб чиқиш ишлари ёритилган.

Asteraceae ва *Lamiaceae* оилаларига мансуб ўсимликларнинг вегетатив ва генератив органларидаги липидлар таркиби

Тадқиқот объектлар сифатида *M. matricarioides* уруғлари (1), *M. recutita* тўпгуллари (2), *C. officinalis* гуллари (3) (*Asteraceae* оиласи), *A. turkestanica* ер устки қисми, гуллари, уруғлари ва илдизлари (4) (*Lamiaceae* оиласи) олинган.

Нейтрал липидлар (НЛ) экстракцион бензин (72-80°C) ёки гексан билан экстракция қилинган; умумий липидлар (УЛ, жумладан НЛ, гликолипидлар (ГЛ), фосфолипидлар (ФЛ)) хлороформ-метанол (2:1 ҳажм/ҳажм) билан экстракция қилинган. Умумий липидлар (УЛ) колонкали хроматография (КХ) ёрдамида (силикагель) моддалар синфи ёки гуруҳларига бўлинган, мураккаб фракциялар препаратив ЮҚХда рехроматография қилинган. Липид синфлари ЮҚХ маълумотлари, модел липидлар, табиий липофил бирикмалар, УБ-, ИҚ-спектроскопия, сифат реакциялари, ишқорий гидролиз ва метиллаш усуллари асосида идентификация қилинган.

Хом ашё таркибида намлик, липидларнинг (НЛ, ГЛ, ФЛ) миқдори ва таркиби, ҳамда ёғ кислоталари (ЁК) таркиби ўрганилган.

Matricaria matricarioides L. уруғларининг липидлари ва ёғ кислоталари

НЛ таркибида ёғ эпокси кислоталари (эп-ЁК) ва гидроксикислотлар (г-ЁК) сақловчи триглицеридлар аниқланган (НЛнинг умумий оғирлигидан 22,49%). Йиғиндида эса г-ЁК кўплиги аниқланган (1-жадвал).

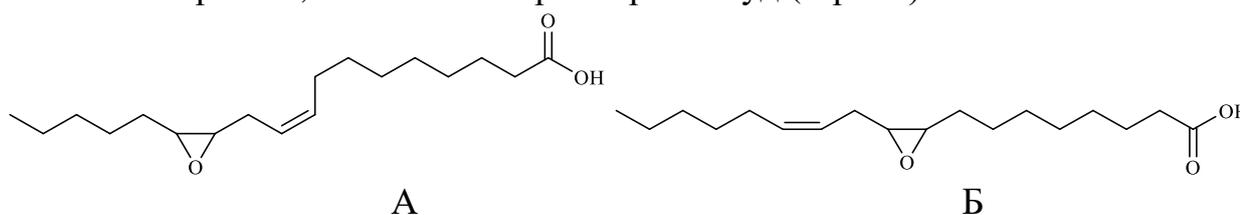
1 - жадвал

***M. matricarioides* уруғларининг умумий липидлар миқдори ва таркиби**

Компонентлар	Хом ашё массасига нисбатан, %	Компонентлар	Хом ашё массасига нисбатан, %
Нейтрал липидлар (НЛ)	84,28	Тритерпеноллар	0,27
Углеводородлар	0,25	Диглицеридлар	4,22
ЁКларнинг мураккаб эфирлари	0,31	Фитостероллар	0,2
Фталатлар	1,57	Моноглицеридлар	0,44
Триглицеридлар (ТАГ)	55,6	Гликолипидлар	12,34
Эркин ЁК	2,9	Фосфолипидлар	2,83
Эпокси-ТАГ	6,04	Жами	100
Гидрокси-ТАГ	13,03		

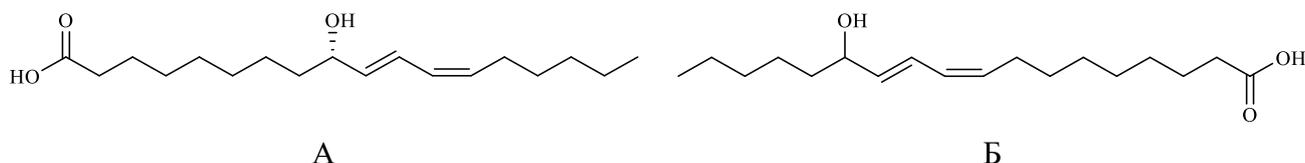
Оксидланган ЁК тузилишларини исботлаш учун эп-ТАГ ва г-ТАГ ишқорий гидролиз қилинган, нормал ва оксидланган ЁК йиғиндиси ажратиб олинган, уларнинг метил эфирлари олинган ва силикагелда ЮҚХ усулида гексан-диэтил эфир (4:1) аралашмаси билан оддий ЁК (R_f 0,95), эпокси-ЁК (R_f 0,57) ва гидроксид-ЁК (R_f 0,42) метил эфирларига бўлинган.

Эпоксикислоталар. эпокси-ЁК метил эфирлари УБ-спектрида ютилиш чизиқлари кузатилмаган. ИҚ-спектрида цис-эпоксид ҳалқанинг тебранишлар чизиқлари 830, 845 см⁻¹ соҳада, транс-эпоксид ҳалқанинг кучсиз тебраниш чизиқлари 890 см⁻¹ кузатилган. Силикагелдаги ЮҚХ/20% AgNO₃ маълумотларига асосан эпокси-ЁК йиғиндисиди моноен компонентлар кўплиги аниқланган. эпокси-ЁК метил эфирларни кутбли фазада ГХ таҳлил натижалари таркибда эпокси-18:0 R_T=4.05 (19%) ва эпокси-18:1 R_T=4.60 (81%) (МЭ нисбатан 18:0) мавжуд эканлигини кўрсатди. Олинган натижаларга кўра, *M. matricariodes* таркибидаги асосий эпокси-ЁК сифатида изомер *цис*-9,10-эпокси- ва *цис*-12,13-эпоксиолеин кислоталар бўлиб, минор миқдорда изомер *цис*-9,10-эпокси- ва транс-9,10-эпоксистеаринлар мавжуд (1-расм):



1 - расм. Кислоталарнинг тузилиши: 12,13-эпокси-18:1(9) (вернол кислотаси, А) ва 9,10-эпокси-18:1(12) (коронар кислотаси, Б)

Гидроксикислоталар. г-ЁК метил эфирларининг УБ-спектрида λ_{\max} 233.8 нм соҳада 80,43% улушли этилен қўшбоғларнинг ютилиш чизиқлари аниқланган. г-ЁК метил эфирларининг ИҚ-спектрида цис, транс-этилен боғларининг (950, 990 см⁻¹) ва ОН-гурухнинг (3200-3600 см⁻¹) тебранишлар аниқланган. г-ЁК метил эфирларининг дегидратациясидан сўнг н-ЁК метил эфирлари олинган. Гидратация маҳсулотлари ИҚ-спектрида ОН-гурухнинг тебраниш чизиқлари кузатилмаган, УБ-спектрида эса λ_{\max} гексан: учта конъюгирланган этилен қўшбоғларининг сигналлари 258.8; 268.16; 279.05 соҳаларда кузатилган. Ушбу натижалар кислоталарнинг тузилиши 9-ОН-10*E*,12*Z*-18:2 (α -диморфекол кислотаси) ва 13-ОН -9*Z*,11*E*-18:2 (кориол кислотаси) эканлигини исботлайди (2-расм):



2 - расм. Кислоталарнинг тузилиши: 9-ОН-18:2 (*транс*-10, *цис* -12) (α -диморфекол кислота, А) и 13-ОН-18:2 (*цис*-9, *транс* -11) (кориол кислота, Б)

M. matricariodes ўсимлигининг оксидланган ЁК *Asteraceae* оиласи липидларининг хемотаксономик маркерлар сифатида маълум.

Matricaria recutita L. тўпгуллари липидлари

Тўпгуллардаги намлик ва учувчан моддалар миқдори 20,7% ни ташкил этган. УЛ унуми 8,02% ташкил этган, жумладан НЛ 5,67%, ГЛ 1,65% ва ФЛ 0,7%. СФ маълумотлари асосида каротиноидлар миқдори 38,7мг%,

хлорофиллар 52,4мг% ташкил этган. Липид гуруҳларининг ЁК таркиби 2-жадвалда келтирилган.

2 - жадвал

Matricaria recutita тўпгуллари липид гуруҳларининг ЁК таркиби, ГХ, кислота массасига нисбатан %

Кислоталар	НЛ	ГЛ	ФЛ	Кислоталар	НЛ	ГЛ	ФЛ
10:0 -15:0	13,64	16,57	4,9	18:2	13,95	8,9	4,41
16:0	48,90	53,96	73,64	20:0	3,60	2,38	1,60
16:1, 17:0	1,44	1,32	2,02	20:1	0,87	0,43	0,42
18:0	11,91	11,8	9,41	22:0	1,74	1,37	1,25
18:1	1,40	1,27	1,23	24:0	2,55	2,0	1,12

Жадвалдан кўришиб турибдики, *M. recutita* тўпгулларида катта миқдорда (16:0) пальмитин кислотаси ташкил этган.

Matricaria туркумининг иккала турларининг липидлари солиштирилганда тўпгуллар таркибида эпокси-ТАГ ва гидроксид-ТАГ мавжуд эмаслиги, *M. recutita* таркибидаги липидларнинг барча синфлари ЁКларида *M. matricarioides* ўсимлигига нисбатан тўйинган ЁКлари миқдори 2-3 баробар кўплиги аниқланган.

Calendula officinalis L. гуллариининг липидлари ва ёғ кислоталари

УЛ унуми гуллар массасига нисбатан 10,2% ташкил этади. СФ маълумотларига асосан УЛ таркибини 208,99мг% каротиноидлар (асосан β -каротин (λ_{\max} 448 нм, гексан)) ва 540мг% хлорофиллар (асосан α -хлорофилл (λ_{\max} 663,8 нм, ацетон) ҳамда α -феофитин (λ_{\max} 669,1нм, ацетон)) ташкил қилади. УЛ таркибини аниқлаш учун силикагелли КХдан фойдаланиб 6,7% НЛ, 2,6% ГЛ ва 0,9% ФЛ ажратиб олинган. НЛ силикагелли КХда алоҳида моддалар синфлари бўйича бўлинган. Натижалар 3-жадвалда келтирилган.

3 - жадвал

Calendula officinalis гуллариининг нейтрал липидлар таркиби

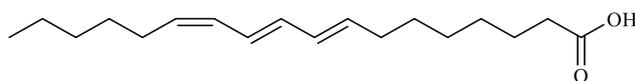
Компонентлар	Липидларнинг массасига нисбатан, %	Компонентлар	Липидларнинг массасига нисбатан, %
Углеводдорлар	9,24	Эркин ЁК	3,28
Каротиноидлар	0,21	Тритерпеноллар	23,10
ЁКларнинг стероллар ва тритерпеноллар билан мураккаб эфирлари	6,27	Фитостероллар	5,61
Фталатлар	0,50	Хлорофиллар	0,55
Триацилглицеридлар	4,42	Аниқланмаган моддалар	12,32

3 - жадвалдан кўришиб турибдики, *C. officinalis* гулларининг НЛ таркибида тритерпеноллар (23,10%) ва углеводородлар (9,24%) миқдори устун. Липидларнинг ёғ кислоталари таркиби 4 - жадвалда келтирилган.

4 - жадвал

C. officinalis гуллари липидларининг ёғ кислоталари таркиби, ГХ, кислоталарнинг массасига нисбатан %

Кислота	ТАГ	ГЛ	ФЛ	Кислота	ТАГ	ГЛ	ФЛ
10:0, 12:0, 14:0, 15:0	4,32	16,58	2,11	20:0	3,08	0,77	Мавжуд эмас
16:0	33,66	30,69	57,61	22:0	1,42	0,75	Мавжуд эмас
18:3 (8E,10E,12Z)	3,0	Мавжуд эмас	Мавжуд эмас	24:0	0,91	0,50	Мавжуд эмас
18:2n6	14,45	16,13	15,70	∑ тўйинган ЁК	62,25	55,68	66,72
18:1, 18:3 (9Z,12Z,15Z)	22,29	28,19	17,58	∑ тўйинмаган ЁК	37,75	44,32	33,28
18:0	8,76	6,39	7,00				



3 - расм. Тузилиш формуласи: календин кислотаси 18:3 (*транс-8, транс-10, цис-12*)

Календин кислотаси *Asteraceae* оиласининг баъзи туркум ўсимлик уруғларининг липидлари учун хос кислота ҳисобланади. Биринчи марта *C. officinalis* гулларида ушбу кислота аниқланган (3-расм). Кислота идентификацияси ГХ ($R_T = 17.622$) ва УБ-спектр ($\lambda_{\text{мах}}$, гексан: 260.3; 270.4 ва 281.6 нм, учта боғланган қўшбоғлар) усуллари ёрдамида амалга оширилган. Шунингдек илк мартаба календин кислотаси фақат ТАГда мавжудлигини, ГЛ ва ФЛда эса учрамаслиги аниқланган.

Ajuga turkestanica (Rgl.) Brig. вегетатив ва генератив қисмлари липидлари

Ўсимликнинг янги йиғилган (барра) ер устки қисми, гуллари, уруғлари ва қуритилган илдизларининг липидлари ўрганилган. УЛ унуми хом ашё массасига нисбатан уруғларда – 5,4%, гулларда - 4,27%, ер устки қисмида – 2,08%, илдизларида – 2,0% ташкил қилиши аниқланган. НЛ, ГЛ ва ФЛ синфлари таркиби аниқланган. *A. turkestanica* ер устки қисмидан ФЛ билан бирга қисман гарпагид ва 8-О-ацетилгарпагид иридоидлари ҳамда экдистерон ажралиб чиқиши аниқланган. Ўсимлик илдизларида иридоидлар ва экдистерон аниқланган (5 - жадвал).

Гулларининг НЛда ТАГ ва эркин ЁК аниқланмаган. Гулларнинг

гликолипидлари 6 та синф бирикмаларидан, фосфолипидлар эса 2 та синф бирикмалари ва гарпагид иридоидидан иборат.

5 - жадвал

***Ajuga turkestanica* ер устки қисмининг липид синфлари**

Нейтрал липидлар	%	Гликолипидлар	%
Углеводородлар	9,20	Стерилгликозид эфирлари, моногалактозилдиглицеридлар	25,90
Каротиноидлар	0,50	Стерилгликозидлар	6,70
ЁК мураккаб эфирлари	7,70	Цереброзидлар	4,80
Стероллар ва тритерпеноллар ацетатлари	4,50	Дигалактозилдиглицеридлар	9,50
Триацилглицеридлари	5,0	Фосфолипидлар	
Эркин ЁК, полипреноллар	0,80	Фосфатидилэтанолламинлар (ФЭ) Фосфатидилхолинлар (ФХ) Фосфатидилинозитлар (ФИ)	19,30
Тритерпеноллар	3,00	Иридоидлар	1,40
Фитостероллар	4,50	Экдистерон	излари
Хлорофиллар	0,20		

Илдиз нейтрал липидларида ҳам ТАГ мавжуд эмаслиги, ГЛда фақат 2 та синф бирикмалари, ФЛда 3 та синф бирикмаларидан ташқари иридоидлар мавжудлиги аниқланган.

6 - жадвал

Ер устки қисми, илдиз, уруғлар ва гулларнинг умумий липидларининг ёғ кислоталари, ГХ, % оғирлигига нисбатан

Ёғ кислотаси	Илдиз	Ер устки қисми	Гуллар	Уруғлар
10:0, 12:0, 14:0, 15:0	3,9	1,5	4,1	0,7
16:0	25,8	24,8	40,0	24,7
16:1, 17:0	4,0	0,7	1,5	Мавжуд эмас
18:0	4,6	3,9	7,4	3,9
18:1, 18:3	19,8	54,7	34,8	34,8
18:2	31,6	13,2	8,7	35,9
20:0, 22:0, 24:0	10,3	1,2	3,5	Мавжуд эмас
∑ тўйинган ЁК	46,2	31,8	56,1	29,3
∑ тўйинмаган ЁК	53,8	68,2	43,9	70,7

6-жадвалдан кўриниб турибдики, ўсимликнинг барча қисмларида тўйинган ЁКларидан пальмитин кислотаси (16:0), илдизида тўйинмаган ЁКларидан линол кислотаси, бошқа қисмларида – олеин ва линолен кислота йиғиндиси устун. Гулларида тўйинган ЁК йиғиндиси, уруғларда эса тўйинмаган ЁК йиғиндиси юқори эканлиги аниқланган.

Махсар мойидаги ёғ кислоталарининг тузилишини тадқиқ қилиш

Мойчечак, тирноқгул ва капалакқўнмас ўсимликларининг липидли экстрактлари асосида яратилган Биофитол фитомойи олинишида мойли экстрагент сифатида махсарнинг (*Carthamus tinctorius*) тозаланган уруғларидан олинган рафинацияланган мойдан фойдаланилган. Мазкур мой бошқа мойлардан эссенциал α -линол кислотасининг (18:2 ω 6) юқори миқдори (80%) билан фарқланади. Янгийўл ЁМКда ишлаб чиқарилган рафинацияланган махсар мойидаги конъюгирланган линол кислотасининг (КЛК) изомерларини тузилиши тадқиқ қилинди.

ГХ-МС маълумотларига биноан мой таркибида α -18:2 кислотаси миқдори 78% ташкил этган. Мойнинг УБ-спектрида 232 нм (гексан) ютилиш чизиқлари кузатилиб, 0,57% *транс*, *транс*-конфигурацияли боғланган этилен боғлари мавжуд бўлган КЛКлар аниқланди. Силикагелли КХ усулида мойдан КЛК билан бойитилган ТАГ (ТАГ-8, 1,3%) фракцияси ажратиб олинган. Фракциянинг ишқорий гидролизидан сўнг ЁКлар ажратиб олинган, метилланган ва силикагелли КХда 1-ЁКМЭ ва 2-ЁКМЭларга бўлинган. 2.4% КЛК сақловчи 2-ЁКМЭ фракцияси (УБ-спектр бўйича) препаратив ЮҚХ/20% AgNO₃да тўйинган (R_f 0,84), 1-моноен (R_f 0,56), 2-моноен (R_f 0,51) ва 1-диен (R_f 0,37) ЁКМЭ бўлинган. ГХ-МС маълумотлари бўйича 2-моноен (А) ва 2-диен (Б) ЁКлар таркиби 7 - жадвалда келтирилган.

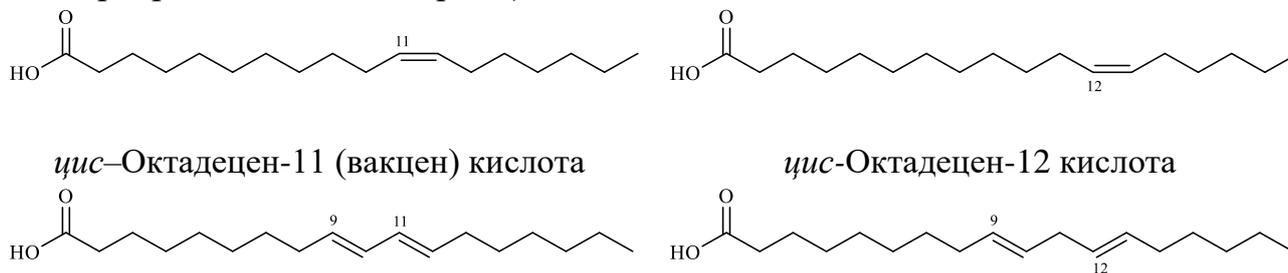
7 - жадвал

**2-Моноен (А) ва 2-диен (Б) ёғ кислоталари таркиби,
ГХ-МС, массасига нисбатан %**

Кислота	R _T	M ⁺ , m/z	А	Б
16:1	7.98	268	0,6	-
16:0	8.18	270	1,3	-
18:1(11Z), вакцен	9.88	296	76,8	13,6
18:1(12Z)	9.91	296	14,5	-
18:2 (9Z,12Z)	10.58	294	1,4	83,5
18:2(9E,11E)	10.60	294	-	2,4
18:2(9E,12E)	10.65	294	1,2	0,5
20:1(11Z)	11.63	324	4,2	-

7 - жадвалга биноан 2-моноенларнинг 90% (массасига нисбатан) олеин кислотасининг иккита маълум позицион изомерлари: вакцен 18:1(11Z) ва *цис*-октадецен 18:1(12Z) (14,5%) кислоталари ташкил этади. 2-диен ЁКларнинг асосий компоненти оддий α -линол кислотаси (83,5%), оз миқдорда линол кислотасининг конъюгирланмаган *транс*, *транс*- 18:2 (9E,12E) (0,5%) изомери

ва конъюгирланган *транс, транс*- 18:2(9E,11E) (2,4%) изомеридан иборат. Шундай қилиб, махсар мойида биринчи мартаба олеин кислотасининг иккита маълум позицион изомерлари ва α -линол кислотасининг иккита геометрик изомерлари аниқланган (4-расм).



4 - расм. Олеин (18:1) ва линол (18:2) кислоталари изомерларининг тузилиши

Хом ашёдан ультратовушли икки фазали экстракция билан мойли экстрактларини олиши

Мойчечак ва тирноқгулнинг сувли ва сув-спиртли экстрактлари асосидаги гален препаратлари тиббиётда кенг қўлланиб келинади. Капалакқўнмас ер устки қисмининг сув-спиртли экстрактлари экумид, гарпахол, аюстан каби препаратларининг асоси сифатида қўлланилади. Ушбу ўсимликларнинг мойли экстрактлари ҳақида маълумотлар аниқланмаган.

Маълум бўлган икки фазали сув-спирт-мойли экстракция усули асосида ультратовушли ишлов ва махсарнинг рафинацияланган мойидан фойдаланиб янада самарали усул ишлаб чиқилган. Қуйида тирноқгул ва капалакқўнмаснинг мойли экстрактларини олишининг блок-схемаси келтирилган (5-расм).



5 - расм. Тирноқгул ва капалакқўнмаснинг мойли экстрактларини олишининг блок-схемаси

Ўсимлик хом ашёсига 96% ёки 70% ли спирт (гидромодуль 1:5), 40-50°C даражагача қиздирилган махсар мойи (гидромодуль 1:2) қўшиб, суспензия бўкиши учун 1-3 соат кутиб ва аралашмани ультратовуш билан қайта ишлаб тирноқгул ва капалакқўнмаснинг мойли экстрактлари олинган. Олинган суспензия 80°C ҳароратда 2.5-3 соат давомида экстракция қилинган. Экстракция яқунланганидан сўнг суюқ ва қаттиқ фазалар ажратилган, мойли экстракт сув-спиртли экстрактдан ажратилган ва вакуум-қуритгич шкафида қуритилган. Олинган мойли экстрактлардаги биологик фаол моддаларнинг

микдори ўрганилган.

Мойчечакнинг мойли экстракти ҳам шундай усулда бироқ тўпгулларга 70% этанол қўшилиши билан олинган. Аралашма бўктириши учун қолдирилиб, сўнг ультратовуш билан қайта ишланган. Ундан сўнг мой қўшилиб экстракция қилинган. 8 - жадвалда мойчечак (1), тирноқгул (2) ва капалакқўнмаснинг (3) ультратовуш билан ишлов берилган ва берилмаган мойли экстрактларидаги биологик фаол бирикмалар микдори келтирилган.

8 - жадвал

Оптимал шароитларда олинган экстрактлардаги биологик фаол моддалар таркибига ультратовушни таъсири

Кўрсаткичлар	УТИ сиз			УТИ ва сув-спиртли суспензия	УТИ ва сув-спирт-мойли суспензия	
	1	2	3	1	2	3
Хлорофиллар, мг%	15,7	8,6	28,0	25,1	11,0	32,2
Каротиноидлар, мг%	8,7	5,9	150	13,5	12,4	185,6
Токофероллар, мг%	75,2	190	70,0	110,0	225,0	94,3
Фитостероллар, %	Излар	0,1	0,8	0,9	0,13	1,0
Флавоноидлар, %	0,4	0,4	0,3	0,5	0,47	0,3
Иридоидлар	-	-	-	-	-	Излар

8 - жадвалдан кўриниб турибдики, экстракция жараёнида ультратовушли ишлов бериш мойли экстрактларда биологик фаол бирикмаларнинг микдори 1,2-1,5 баробар оширишда (№ IAP 04702 ЎзР патенти, 2013 й).

Мойчечак, тирноқгул ва капалакқўнмаснинг мойли экстрактларидан Биофитол фитомойини олиш усулини ишлаб чиқиши

Ўсимлик мойлари доривор ўсимликларни муайян нисбатдаги йиғмасидан ёки йиғмадаги ҳар бир ўсимликлардан алоҳида ҳолда экстракция қилиб олиниб, экстрактларни (фитомойлар) маълум нисбатда қўшиб аралаштириш орқали олинди. Турли усуллар билан олинган фитомойлар нафақат биологик фаол бирикмаларнинг сифат ва микдорий таркибига, балки уларнинг турли хил терапевтик таъсирларга ҳам эга эканлиги аниқланган.

Тадқиқотлар давомида ўсимлик мойлари икки усулда олинди ва уларнинг кимёвий таркиби аниқланди (9 - жадвал). Биринчи усул бўйича муайян нисбатларда қурилган фармакопоя хом ашёсидан 1 ва 2 йиғмалар тайёрланди ва ишлаб чиқилган икки фазали экстракция усули ёрдамида экстракция қилиниб, 1 ва 2 фитомойлар олинди. Иккинчи усулда олинган тирноқгул (Т), мойчечак (М) ва капалакқўнмас (Кап) ўсимликларининг 3та мойли экстрактдан 1 ва 2 тўпламлардаги каби бир хил вазн нисбатларида 3 ва 4 фитомойлар аралашмаси тайёрланди.

Шундай қилиб, ишлаб чиқилган ультратовушли экстракция усули билан олинган мойчечак, тирноқгул ва капалакқўнмас ўсимликларнинг мойли экстрактларидан организмда регенератив жараёнларни жадаллаштирувчи ва ошқозон-ичак тракти касалликларини самарали даволовчи янги доривор маҳсулот (4 - фитомой) “Биофитол” яратилди. (ЎзР патенти № IAP 05367, 2017).

9 - жадвал

Икки хил усулда олинган 1-4 фитомойлардаги БФҚ миқдори

БФБ таркиби	№1	№2	№3	№4
	Т. - 55,0% М - 27,5% Кап.- 17,5%	Т. - 50% М - 25% Кап.- 25%	Т. - 55,0% М - 27,5% Кап.- 17,5%	Т. - 50% М - 25% Кап.- 25%
Токофероллар, мг%	110,00	112,20	128,70	133,70
Хлорофиллар, мг%	15,80	17,40	21,00	25,00
Каротиноидлар, мг%	42,80	55,70	43,70	56,20
Фитостероллар, %	0,63	0,58	1,00	0,93
Флавоноидлар, %	0,40	0,42	0,41	0,42
Иридоидлар, %	-	-	0,013	0,02

Диссертациянинг “Жигарни химояловчи Гепалипин воситаси композициясини ишлаб чиқиш ва унинг олиш усулини яратиш” деб номланган учинчи бобида помидор (*Lycopersicon esculentum* (Tourn.) Mill.) пўстлоғидаги липидлар ва пигментларни тадқиқ қилиш, ликопин билан бойитилган помидор пўстлоғи экстракти билан Гепалипин дори воситасини олиш усулини яратиш ва унинг биологик фаоллиги натижалари ёритилган.

Помидор меваси пўстлоғидаги нейтрал липидларни аниқлаш

Пўстлоғининг НЛ таркибида каротиноидлар катта миқдорда (10,2% липидларнинг оғирлигига нисбатан) эканлиги, алифатик ва циклик спиртлар билан мураккаб эфирлари, ЭЭК, ТАГ, ЁКларнинг этил эфирлари, эркин фитостероллар ва тритерпеноллар каби липидлар ва липофил бирикмаларнинг синфлари аниқланган. ГЛлар таркибида стерилгликозидлар (асосий) ва уларнинг ЁК билан мураккаб эфирлари, моно- ва дигалактозилдиглицеридлар ҳамда церебозидлар аниқланган. ФЛ таркибида ФХ (асосий синф), ФЭ ва ФИ аниқланган (10-жадвал).

10 - жадвал

Помидор меваси пўстлоғининг совунланмайдиган моддалар каротиноидлари

Элюент	R _f , ПЮҚХ	Каротинлар, мг%	УФ, λ _{max} (гексан, нм)
Бензин	0,95	-	-
Бензин	0,80	640,4	426; 449; 475; β-каротин

Бензин : эфир, 95:5	0,53	3571,0	444.7; 479; 501; ликопин
Ацетон	0,08	854,6	429.5;450.8;480; ксантофиллар

Шундай қилиб, помидор мевалари пўстлоғининг нейтрал ва поляр липидлари биринчи марта ўрганилган ва пўстлоғида нафақат ликопин каротиноид пигменти (жами каротиноидларнинг 76%) билан бойитилганлиги, балки унинг таркибида биологик фаол липид компонентлари мавжудлиги кўрсатилган. Ликопинли помидор пўстлоғи экстракти Гепалипин жигарни ҳимояловчи восита композициясида қўлланилган.

Гепалипин дори воситасида компонентларнинг нисбатини танлаш

Гепалипин дори воситасининг таркибини ишлаб чиқишда асос сифатида 76-79% фосфатидилхолин сақловчи Lipoid S 80 (Lipoid GmbH, Германия) фармакопея соя лецитини танлаб олинди.

Соя лецитинига (70,5%, композиция вазидан) қуйидагилар қўшилди:

- 13,5% рафинацияланмаган кунгабоқар мойи;
- 10% қизилмия илдизининг (*Glycyrrhiza glabra*) глицирризин кислотаси, тозалиги 80% дан кам эмас (ФМ 42 Ўз-0979-2012 “Глицирризин кислота”);
- 5% капалакқўнмас (*Ajuga turkestanica*) ўсимлигидан ажратиб олинди экдистен дори воситаси субстанцияси (ФМ 42 Ўз-0135-2022 “Экдистен”);
- 1% помидор (*Lycopersicon esculentum*) пишган меваси пўстлоғининг экстракти.

Гепалипин субстанциясининг олиш усули ишлаб чиқилди (6 - расм):



6 - расм. Гепалипин дори воситаси субстанциясини лаборатория шароитида олишнинг блок-схемаси

Гепалипин субстанциясининг лаборатория шароитида олиш усули. 70,5г Lipoid S 80 фармакопея лецитини 40-50°C ҳароратда эригунча қиздирилган ва аралаштириб турган ҳолда ҳаракатланувчи аралашма ҳолига келгунича оздан 13,5г рафинацияланмаган кунгабоқар мойи (40-50°C ҳароратгача қиздирилган) кўшиб борилган. 40-50°C ҳароратдаги ушбу аралашмага шу ҳароратгача қиздирилган 1,0г помидор пўстлоғи экстракти суртма ҳолига келгунича кўшилди. 5г экдистен ва 10-11г глицирризин кислотаси чинни ховончада майдаланиб, 40-50°C ҳароратгача қиздирилган лецитин, помидор пўстлоғи экстракти, мой аралашмаси гомоген аралашма ҳолигача аралаштирилди. Натижада 100г якуний маҳсулот Гепалипин субстанцияси олинган.

ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти Фармакология ва токсикология бўлими тиб.ф.д., проф. В.Н. Сыров, б.ф.д., проф. З.А. Хушбақтова ва б.ф.н. Н.В. Турсуновалар томонидан олиб борган фармакологик тадқиқотларда Гепалипин дори воситаси импорт қилинаётган Фосфоглив дори воситасига нисбатан самарали эканлиги аниқланган.

Гепалипин дори воситаси субстанциясини стандартлаштириш ишлари амалга оширилган. Гепалипин дори воситаси субстанцияси органолептик ва физик-кимёвий кўрсаткичлар бўйича вақтинчалик фармакопея мақоласидаги (ВФМ 42 Ўз-4691-2021) талабларга мос келиши лозим. Лецитин ЮҚХ усулида, глицирризин кислотаси сувли фильтратга сульфат кислота кўшилганда ҳосил бўладиган чўкма бўйича, каротиноидлар ва экдистен спектрофотометрия усули ёрдамида аниқланган.

Диссертациянинг “**Тажриба қисми**” деб номланган **тўртинчи боби**да тадқиқотларда фойдаланилган асбоб ва ускуналар, колонкали хроматография ва препаратив юпқа қатламли хроматографияда ишлатилган эритувчилар ва уларнинг аралашмалари, материал ва реактивлар, уларни ажратиб олиш ва таҳлил шароитлари ёритилган.

Адабиётлар рўйхатида диссертацияни расмийлаштиришда фойдаланилган 193 номдаги илмий манбалар иловалари келтирилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Биринчи марта *Matricaria matricarioides* ўсимлиги уруғларининг липидлари тадқиқ қилиниб, таркибида *Asteraceae* оиласига хос бўлган кам учрайдиган изомерли эпоксиолеин ва гидроксилинол кислоталаридан иборат эпокси- ва гидроксиацилдиацилглицеридлар мавжудлиги аниқланган.

2. Биринчи марта *Ajuga turkestanica* (Капалакқўнмас) ўсимлигининг вегетатив ва генератив органларининг липидлари тадқиқ қилинган; нейтрал, глико-, фосфолипидларнинг таркиби ва ёғ кислоталарнинг компонентлар таркиби, ўсимликнинг барча қисмларидаги фосфолипидларда ўсимлик учун хос бўлган иридоидлар ва экдистерон аниқланган.

3. Биологик фаол моддаларга бой бўлган мойли экстрактлар олишни таъминлайдиган доривор ўсимликларнинг вегетатив органларидан липидларни икки фазали ультратовушли сув-мойли экстракциялаш усули ишлаб чиқилган

(ЎзР патенти № IAP 04702, 2013).

4. *Matricaria recutita*, *Calendula officinalis* ва *Ajuga turkestanica* ўсимликлари мойли экстрактларидан организмда регенератив жараёнларини жадаллаштирувчи ва ошқозон-ичак йўллари касалликларида самарали таъсир этувчи Биофитол фитомойи яратилган (ЎзР патенти № IAP 05367, 2017).

5. Пишган помидор *Lycopersicon esculentum* мевалари қобиғининг липидлари ва каротиноидлари тадқиқ қилиниб, биринчи марта помидор пўстлоғи ликопинга бой эканлиги ва липид компонентларининг мураккаб комплексини ўз ичига олиши кўрсатилган.

6. Соя лецитини, рафинацияланмаган кунгабоқар мойи, *Lycopersicon esculentum* каротиноидлари экстракти, экдистен ва глицирризин кислотасидан иборат “Фосфоглив” (Россия Федерацияси) препаратидан кўра жигарни ҳимояловчи фаоллиги юқори бўлган “Гепалипин” дори воситаси яратилган.

7. Гепалипин дори воситаси субстанциясини олишни лаборатория усули ишлаб чиқилган, лаборатория регламенти ва ВФМ ишлаб чиқилиб тасдиқланган (ВФМ 42 Ўз-4691-2021), “Гепалипин” дори воситаси субстанцияси Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигида рўйхатдан ўтказилиб, тегишли гувоҳнома олинган ва тиббиётда қўллаш учун тавсия қилинган (№ DV/M 03937/10/21, 11.10.2021).

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

ИНСТИТУТ ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ХИДОЯТОВА ШАХНОЗА КОМИЛ КИЗИ

**ЛИПИДЫ РАСТЕНИЙ РОДОВ *MATRICARIA*, *CALENDULA*, *AJUGA*,
LYCOPERSICON И РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ НА ИХ ОСНОВЕ**

02.00.10 – Биоорганическая химия

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

Ташкент – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2023.1.PhD/K600.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу (www.uzicps.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Гусакова Светлана Дмитриевна
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бабаев Бахром Нуриллаевич
доктор химических наук

Нормахаматов Нодирали Сохобаталиевич
доктор химических наук

Ведущая организация:

Институт биоорганической химии

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. В _____ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 при Институте химии растительных веществ (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, e-mail: plant.inst@icps.org.uz, 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.: 71 262-59-13, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 года.
(реестр протокола рассылки №__ от «_____» _____ 2024 года)

Ш.Ш. Сагдуллаев

Председатель Научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.т.н., академик

Н.К. Хидирова

Ученый секретарь Научного совета
по присуждению ученых степеней,
к.х.н., с.н.с.

Э.Х. Ботиров

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в традиционной и народной медицине многих стран для лечения невралгий, миозитов, ревматоидных артритов, язвенной болезни желудка, трофических язв голени и других заболеваний используются разные медицинские масла (облепиховое, миндальное, касторовое, персиковое, масло шиповника и др.). Спрос на новые медицинские масла с высокой фармакологической активностью постоянно растет, поэтому актуальным является разработка новых фитомасел из местных растений и создание на их основе эффективных средств для медицины.

В мировой практике ассортимент медицинских масел существенно расширился за счет фитомасел, представляющих собой масляные экстракты лекарственных растений, которые получают путем экстракции сырья пищевыми растительными маслами. Такие фитомасла обладают более широким спектром действия и более высокой биологической активностью (противовоспалительной, гепатопротекторной, антиоксидантной и др.)

Вторичные метаболиты лекарственных растений *Matricaria recutita* L., *Calendula officinalis* L. (сем. *Asteraceae*) и *Ajuga turkestanica* (Regel) Briq. (сем. *Lamiaceae*) достаточно хорошо исследованы, однако состав и биологическая активность липидов этих растений остаются неизученными, лекарственные препараты на основе липидов *M. recutita* и *C. officinalis* единичны, а на основе липидов *A. turkestanica* отсутствуют. В литературных источниках не найдено данных о содержании и распределении каротиноидов (включая ликопин) по отдельным частям зрелых плодов *Lycopersicon esculentum* (Tourn.) Mill. (сем. *Solanaceae*), что не позволяет провести оценку качества сырья для создания ликопинсодержащих препаратов, в том числе и на основе растительных фосфолипидов. Для создания в Республике препаратов на основе масляных экстрактов следует разработать новые способы экстракции, повышающие выход биологически активных компонентов и сохраняющие их нативность.

Данная диссертационная работа, посвященная исследованию липидов растений родов *Matricaria* L., *Calendula* L., *Ajuga* L. и *Lycopersicon* Mill. узбекистанской флоры с целью создания новых лекарственных средств, в определенной степени служит решению задач, изложенных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-4670 «О мерах по охране, культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов»¹, в Указе Президента РУз № УП-55 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли Республики в 2022-2026 годах»², а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в

¹ Постановление Президента Республики Узбекистан за № ПП-4670 от 10 апреля 2020 года.

² Указ Президента Республики Узбекистан за № УП-55 от 21 января 2022 года.

соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология» и VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

Степень изученности проблемы. Исследованием липидов лекарственных и пищевых растений занимались известные ведущие зарубежные ученые J.N. Hathcock, A. Shao, O. Aust, W. Stahl, S. Kishimoto, K. Akita, L. Petrovic, V. Gupta, P. Mittal др.; из стран СНГ – В.А. Тутельян, В.А. Дадали, Е.В. Мартовщук, Г.Г. Первышина, А.А. Ефремов.

Созданием новых технологий извлечения липидов из растительного сырья занимаются ученые СНГ: В.А. Вайнштейн, Л.Н. Царахова, С.В. Клочков, В.В. Верещагин, И.В. Гранкин; разработкой лекарственных препаратов на основе масляных экстрактов и фосфолипидов - А.И. Арчаков, О.М. Ипатова, Н.Н. Бобров-Егоров, А.Н. Дорошенко, Г.П. Павелковская.

В Узбекистане большой вклад в развитие химии и технологии растительных липидов внесли А.И. Глушенкова, А.У. Умаров, С.Д. Гусакова, Н.Т. Ульченко, Ш.Ш. Сагдуллаев и др.

Выбор растений для данной работы обоснован тем, что хотя вторичные метаболиты *Matricaria recutita* L., *Calendula officinalis* L., *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig. и *Lycopersicon esculentum* (Tourn.) Mill. (флавоноиды, кумарины, экидстероиды, тритерпеноиды и др.) достаточно хорошо изучены и на основе водных, водно-спиртовых и спиртовых извлечений из этих растений созданы известные лекарственные препараты и БАД, в то же время исследования липидов этих растений ограничены отдельными группами веществ, а препараты на основе липидов единичны.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами института, где выполнена работа. Работа выполнена в лаборатории химии липидов Института химии растительных веществ АН РУз в рамках грантов ГНТП: № ФА-А12-Т162 «Выращивание лекарственных растений *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig, *Sophora japonica* L., *Matricaria recutita* L., *Calendula officinalis* L. и *Silene viridiflora* L., и разработка на их основе и другом местном сырье биологически активной продукции» (2009-2011); ФА-А11-Т192 «Разработка двух лекарственных средств метаболического типа действия на основе каротиноидов и фосфолипидов вторичных ресурсов и технологии их получения» (2012-2014); ФА-А11-Т039 «Создание гепатопротекторных средств на основе лецитина, ликопина, фитостероидов, флавоноидов и разработка технологии их получения» (2015-2017).

Целью исследования является изучение липидов растений *Matricaria recutita*, *Matricaria matricarioides*, *Calendula officinalis*, *Ajuga turkestanica* и *Lycopersicon esculentum*, разработка способов получения масляных экстрактов растений и создание новых лекарственных препаратов на основе масляных экстрактов, растительных фосфолипидов и каротиноидов.

Задачи исследования: изучить липиды *Matricaria recutita* (ромашка аптечная), *M. matricarioides* (ромашка пахучая), *Calendula officinalis* (календула лекарственная), *Ajuga turkestanica* (живучка туркестанская) и *Lycopersicon*

esculentum (томат культурный);

разработать способ спирто-масляной ультразвуковой экстракции растений ромашки аптечной, календулы и живучки с получением масляных экстрактов (фитомасел), обогащенных биологически активными компонентами;

создать на основе полученных фитомасел новое лекарственное средство, разработать способ его получения и определить его биологическую активность;

разработать на основе растительных фосфолипидов и каротиноидов плодов томата новый препарат, выявить его биологическую активность, разработать способ получения препарата и НТД (лабораторный регламент, проект ВФС).

Объектами исследования являются соцветия *Matricaria recutita*, семена *M. matricarioides*, цветки *Calendula officinalis*, надземная часть и корни *Ajuga turkestanica*, плоды *Lycopersicon esculentum* узбекистанского происхождения.

Предметами исследования являются липиды, липорастворимые вещества, жирные кислоты четырех видов растений, способы получения и методы анализа масляных экстрактов из различных органов растений, способы получения композиций фитомасел и гепатопротекторного препарата.

Методы исследования. При выполнении исследования использовались методы экстракции, центрифугирования, ультразвуковой обработки (УЗО) экстрактов, хроматографические методы (КХ, ТСХ, ГХ ГХ/МС, ВЭЖХ), физические (УФ-, ИК-спектроскопия, спектрофотометрия, фотоэлектрокалориметрия) и химические методы (щелочной гидролиз, метилирование).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые изучены липиды семян *Matricaria matricarioides*, в их составе найдены эпокси- и гидроксацилдиацилглицериды; с помощью спектральных, химических и хроматографических методов определены состав и структура оксигенированных жирных кислот и установлено, что в них доминируют известные изомерные кислоты 9,10-эпокси-18:1(12), 12,13-эпокси-18:1(9), 9-гидрокси-18:2(10,12) и 13-гидрокси-18:2(9,11), специфичные для липидов сем. *Asteraceae* (Астровые);

впервые исследованы липиды листьев, цветков, семян и корней *Ajuga turkestanica*; установлены набор компонентов и состав жирных кислот нейтральных липидов, глико- и фосфолипидов; в фосфолипидах всех органов растения найдены соизвлекаемые с этими липидами и характерные для *A. turkestanica* иридоиды и экдистерон;

охарактеризованы липиды кожуры плодов *Lycopersicon esculentum* и впервые показано, что кожура обогащена каротиноидами с высоким содержанием ликопина и содержит сложный комплекс биологически активных липидных компонентов (этиловые эфиры жирных кислот, фитостеролы, тритерпенолы);

разработан способ ультразвуковой двухфазной спирто-масляной экстракции липидов из вегетативных органов лекарственных растений, позволяющий получать масляные, водно-спиртовые и спиртовые экстракты с

повышенным содержанием биологически активных веществ;

из масляных экстрактов *Matricaria recutita*, *Calendula officinalis* и *Ajuga turkestanica* создано новое фитомасло “Биофитол”, стимулирующее регенераторные процессы организма и способствующее эффективному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта;

установлено, что разработанная композиция лекарственного гепатопротекторного препарата “Гепалипин” на основе соевого лецитина, нерафинированного подсолнечного масла, экстракта каротиноидов *Lycopersicon esculentum*, экдистена и глицирризиновой кислоты, проявляет более выраженное гепатопротекторное действие по сравнению с зарубежным препаратом “Фосфоглив” (РФ).

Практические результаты исследований заключаются в следующем:

установлено, что кожура зрелых плодов томата (*Lycopersicon esculentum*) содержит больше каротиноидов по сравнению с мякотью плодов и может служить перспективным сырьем для получения ликопина;

показана возможность одновременного экстрагирования липофильных биологически активных веществ (каротиноидов, токоферолов, фотосинтетических пигментов, флавоноидов, иридоидов) из вегетативных органов лекарственных растений с применением разработанного способа ультразвуковой двухфазной экстракции (Патент РУз № IAP 04702, 2013);

созданы два новых средства для медицинской практики: Биофитол на основе масляных экстрактов календулы, ромашки и живучки, стимулирующий регенераторные процессы организма (Патент РУз № IAP 05367, 2017), и композиция гепатопротекторного препарата Гепалипин на основе соевого лецитина с добавкой нерафинированного подсолнечного масла, экстракта кожуры томата, глицирризиновой кислоты и экдистена, разработан способ получения композиции, составлены лабораторный регламент и временная фармакопейная статья.

Достоверность результатов исследования обосновывается данными использованных современных физико-химических методов анализа липидов УФ-, ИК-спектроскопии, газовой хроматографии, хромато-масс-спектрометрии, хроматографических и биологических методов; обсуждениями результатов на республиканских и международных научных конференциях, публикациями результатов работы в рецензируемых зарубежных научных изданиях, утверждением Министерством здравоохранения Республики Узбекистан фармакопейной статьи и получением Регистрационного удостоверения на субстанцию Гепалипина.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов заключается в том, что впервые получены данные о липидах известных лекарственных растений *Matricaria matricarioides*, *Calendula officinalis* и *Ajuga turkestanica*, расширены химические данные об их липидных веществах и показана возможность использования липофильных компонентов этих растений для создания новых лечебно-профилактических препаратов. Подтверждено значение оксигенированных жирных кислот *M.*

matricarioides для хемосистематики растений сем. *Asteraceae*. Получены новые данные о липидах вегетативных и генеративных органов эндемика Узбекистана *A. turkestanica* и установлено, что из всех органов растения совместно с фосфолипидами соизвлекаются характерные для этого вида иридоиды и экидистерон, что показывает целесообразность в перспективе извлекать фосфолипиды при комплексной переработке растения и использовать их для разработки новых препаратов.

Практическая значимость результатов исследования выражается в том, что разработан способ ультразвуковой двухфазной спирто-масляной экстракции и показана возможность одновременного экстрагирования по этому способу липофильных биологически активных веществ (каротиноидов, токоферолов, флавоноидов, иридоидов) из вегетативных органов лекарственных растений. На основе масляных экстрактов соцветий *Matricaria recutita*, цветков *Calendula officinalis* и надземной части *Ajuga turkestanica*, полученных по новому способу, создано новое фитомасло Биофитол, стимулирующее регенераторные процессы организма и способствующее эффективному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта. Разработаны композиция нового гепатопротекторного препарата Гепалипин на основе растительных фосфолипидов с добавкой нерафинированного подсолнечного масла, глицирризиновой кислоты, экидистена и экстракта кожуры томата, а также способ получения субстанции Гепалипина и составлена НТД на субстанцию препарата.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по исследованию липидов и липофильных соединений растений *Matricaria matricarioides*, *Matricaria recutita*, *Calendula officinalis*, *Ajuga turkestanica* и *Lycopersicon esculentum*, произрастающих на территории Узбекистана:

на способ комплексной переработки растительного сырья получен патент Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан (№ IAP 04702, 2013г.). Результаты научных исследований позволяют получать масляные, водно-спиртовые и спиртовые экстракты с повышенным содержанием биологически активных веществ;

на способ получения средства, стимулирующего регенераторные процессы организма получен патент Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан (№ IAP 05367, 2017г.). Результаты позволяют создавать новые фитомасла с широким фармакологическим спектром из смеси масляных экстрактов лекарственных растений;

разработана и утверждена временная фармакопейная статья на субстанцию нового гепатопротекторного средства «Гепалипин» (ВФС 42 Уз-4691-2021 от 11.10.2021). В результате проведенных исследований получена возможность внедрить в практику субстанцию гепатопротекторного действия;

получено Регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на субстанцию препарата «Гепалипин» (№ DV/M 03937/10/21 (11.10.2021)). Это позволяет производить субстанцию препарата и использовать данный препарат в медицинской практике;

получено разрешение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан на проведение клинических испытаний препарата «Гепалипин» и определена клиника г. Ташкента для проведения клинических испытаний препарата (справка Фармакологического Комитета № 29/03-529 от 22 июля 2022). В результате это дает возможность обеспечить импортозамещение данного вида лекарственного средства в республике.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены и обсуждены на 4 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 19 работ, из них 9 статей, в том числе 6 статей в международных журналах, 3 статьи - в республиканских журналах, рекомендованном ВАК при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций доктора философии (PhD), получено 2 патента РУз, утверждена 1 временная фармакопейная статья.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, списка использованной литературы и приложения. Объём диссертации составляет 116 страниц.

Автор выражает благодарность академику Сагдуллаеву Шамансуру Шахсаидовичу за научную консультацию при выполнении диссертационной работы и практическую помощь при внедрении её результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность, цель и задачи темы диссертации, а также характеризуются объекты и предметы исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследований, обосновывается достоверность полученных результатов, изложены теоретическая и практическая значимость, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе «**Липиды растений родов *Matricaria* L., *Calendula* L., *Ajuga* L., *Lycopersicon* L. и лекарственные препараты на их основе**» представлены литературные данные о липидах, вторичных метаболитах вегетативных и генеративных органов четырех видов растений: *Matricaria recutita* L., *Matricaria matricarioides* (Less.) Porter., *Calendula officinalis* L. (все – сем. *Asteraceae*), *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig. (сем. *Lamiaceae*) и *Lycopersicon esculentum* (Tourn.) Mill. (сем. *Solanaceae*), а также о способах получения лекарственных препаратов и биологически активных добавок на основе липидов.

Во второй главе диссертации «**Исследование липидов *Matricaria matricarioides*, *M. recutita*, *Calendula officinalis*, *Ajuga turkestanica* и**

разработка лекарственного фитомасла Биофитол на основе масляных экстрактов этих растений» изложены результаты исследования липидов вышеперечисленных растений, разработки способа ультразвуковой спирто-масляной экстракции липидов из этих растений и создания на основе экстрактов фитомасла Биофитол, стимулирующего регенераторные процессы организма.

Состав липидов вегетативных и генеративных органов растений сем. Asteraceae и Lamiaceae

Объектами исследования были семена *M. matricarioides* (1), соцветия *M. recutita* (2), цветки *C. officinalis* (3) (сем. *Asteraceae*), надземная часть, цветки, семена и корни *A. turkestanica* (4) (сем. *Lamiaceae*).

Нейтральные липиды (НЛ) выделяли экстракционным бензином (72-80°C) или гексаном; общие липиды (ОЛ, в т.ч. НЛ, гликолипиды (ГЛ), фосфолипиды(ФЛ)) экстрагировали хлороформ-метанолом (2:1 об/об). ОЛ фракционировали колоночной хроматографией (КХ, силикагель) на классы или группы, сложные фракции, рехроматографировали препаративной ТСХ. Идентифицировали классы липидов на основании данных ТСХ, модельных липидов, природных липофильных веществ, данных УФС, ИКС, качественных реакций, продуктов щелочного гидролиза и метилирования.

В сырье определили содержание влаги, содержание и состав групп липидов (НЛ, ГЛ, ФЛ) и состав жирных кислот (ЖК).

*Липиды и жирные кислоты семян *Matricaria matricarioides* L.*

В составе НЛ обнаружены триглицериды, содержащие жирные эпокси-кислоты (эп-ЖК) и гидроксикислоты (г-ЖК) (22,49% от массы НЛ). В сумме преобладали г-ЖК (табл. 1).

Таблица 1

Содержание и состав общих липидов семян *M. matricarioides*

Компоненты	% от массы сырья	Компоненты	% от массы сырья
Нейтральные липиды	84,28	Тритерпенолы	0,27
Углеводороды	0,25	Диглицериды	4,22
Сложные эфиры ЖК	0,31	Фитостеролы	0,2
Фталаты	1,57	Моноглицериды	0,44
Триглицериды (ТАГ)	55,6	Гликолипиды	12,34
Свободные ЖК	2,9	Фосфолипиды	2,83
Эпокси-ТАГ	6,04	Итого	100
Гидрокси-ТАГ	13,03		

Для доказательства структуры окисленных ЖК провели щелочной гидролиз эп-ТАГ и г-ТАГ, выделили сумму нормальных и окисленных ЖК,

перевели их в МЭ и разделили их методом ТСХ на силикагеле в системе гексан- диэтиловый эфир 4:1 на МЭ обычных ЖК (R_f 0,95), эпокси-ЖК (R_f 0,57) и гидрокси-ЖК (R_f 0,42).

Эпоксикислоты. УФ-спектр МЭ эпокси-ЖК был прозрачным. В ИК-спектре обнаружили полосы колебаний цис-эпоксидного кольца при 830, 845 см^{-1} и слабоинтенсивную полосу колебаний транс-эпоксидного кольца при 890 см^{-1} . По данным ТСХ/20% AgNO_3 на силикагеле, в сумме эпокси-ЖК преобладали моноеновые компоненты. Результаты ГХ анализа МЭ эпокси-ЖК на полярной фазе показали, что они состояли из эпокси-18:0 с ОВУ 4.05 (19%) и эпокси-18:1 с ОВУ 4.60 (81%) (относительно МЭ 18:0). На основании полученных данных основными эпокси-ЖК *M. matricariodes* являются известные изомерные *цис*-9,10-эпокси- и *цис*-12,13-эпоксиолеиновые, а минорными - изомерные *цис*-9,10-эпокси- и транс-9,10-эпоксистеариновые кислоты (рис.1):

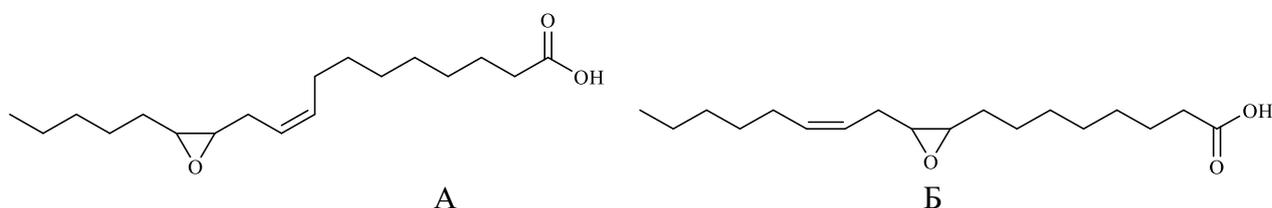


Рис. 1. Структурные формулы кислот 12,13-эпокси-18:1(9) (верноловая, А) и 9,10-эпокси-18:1(12) (коронаровая, Б)

Гидроксикислоты. В УФ спектре МЭ г-ЖК обнаружили полосу поглощения сопряженных этиленовых связей при λ_{max} 233.8 нм с содержанием 80,43%. В ИК спектре МЭ г-ЖК присутствовали полосы колебания *цис*, транс-этиленовых связей (950, 990 см^{-1}) и ОН-группы (3200-3600 см^{-1}). После дегидратации МЭ г-ЖК получили МЭ н-ЖК. В ИК спектре продуктов гидратации отсутствовала полоса колебаний ОН-группы, в УФ спектре наблюдались максимумы при λ_{max} гексан: 258.8; 268.16; 279.05, относящиеся к системе трех сопряженных этиленовых связей. Эти результаты соответствовали структуре кислот 9-ОН-10*E*,12*Z*-18:2 (α -диморфеколовая) и 13-ОН -9*Z*,11*E*-18:2 (кориоловая) (рис.2):

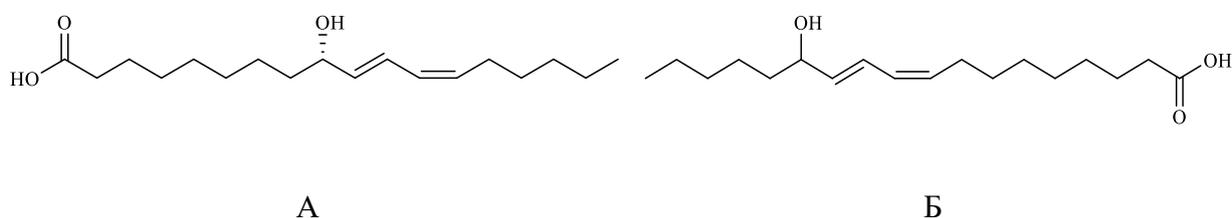


Рис. 2. Структурные формулы кислот 9-ОН-18:2 (транс-10, цис -12) (α -диморфеколовая, А) и 13- ОН-18:2 (цис-9, транс -11) (кориоловая, Б).

Окисленные ЖК *M. matricariodes* являются известными хемотаксономическими маркерами липидов ряда растений сем. *Asteraceae*.

Липиды соцветий *Matricaria recutita* L.

Соцветия содержали 20,7% влаги и летучих веществ. Выход общих липидов составил 8,02%, включая 5,67% НЛ, 1,65% ГЛ и 0,7% ФЛ. По данным СФ, количество каротиноидов в соцветиях составило 38,7мг%, хлорофиллов 52,4мг%. Состав ЖК групп липидов показан в табл. 2.

Таблица 2

**Состав жирных кислот липидов соцветий *Matricaria recutita*,
ГХ, % от массы кислот**

Кислота	НЛ	ГЛ	ФЛ	Кислота	НЛ	ГЛ	ФЛ
10:0 - 15:0	13,64	16,57	4,9	18:2	13,95	8,9	4,41
16:0	48,90	53,96	73,64	20:0	3,60	2,38	1,60
16:1, 17:0	1,44	1,32	2,02	20:1	0,87	0,43	0,42
18:0	11,91	11,8	9,41	22:0	1,74	1,37	1,25
18:1	1,40	1,27	1,23	24:0	2,55	2,0	1,12

Видно, что в липидах соцветий *M. recutita* доминирует кислота 16:0. Сравнение липидов двух видов *Matricaria* показывает, что в соцветиях отсутствуют эпокси-ТАГ и гидрокси-ТАГ, а ЖК всех классов липидов *M. recutita* содержат в 2-3 раза больше насыщенных ЖК, чем *M. matricarioides*.

Липиды и жирные кислоты цветков *Calendula officinalis* L.

Выход ОЛ составил 10,2% от массы цветков. По данным СФ, ОЛ содержали 208,99 мг% каротиноидов с основным β -каротином (λ_{\max} 448нм, гексан) и 540 мг% хлорофиллов с основными хлорофиллом α (λ_{\max} 663,8 нм, ацетон) и феофитином α (λ_{\max} 669,1нм, ацетон). Для установления состава ОЛ разделили КХ на силикагеле и получили 6,7% НЛ, 2,6% ГЛ и 0,9% ФЛ. Далее НЛ разделили КХ на силикагеле на отдельные классы веществ. Результаты представлены в табл.3.

Таблица 3

Состав нейтральных липидов цветков *Calendula officinalis*

Компоненты	% от массы липидов	Компоненты	% от массы липидов
Углеводороды	9,24	Свободные ЖК	3,28
Каротиноиды	0,21	Тритерпенолы	23,10
Сложные эфиры ЖК со стеролами и тритерпенолами	6,27	Фитостеролы	5,61
Фталаты	0,50	Хлорофиллы	0,55
Триацилглицериды	4,42	Неидентифицир.	12,32

Из данных табл.3 следует, что в НЛ цветков *C. officinalis* преобладают тритерпенолы (23,10%) и углеводороды (9,24%). Состав жирных кислот липидов показан в табл. 4.

Таблица 4

Состав жирных кислот липидов цветков *C. officinalis*,
ГХ, % от массы кислот

Кислота	ТАГ	ГЛ	ФЛ	Кислота	ТАГ	ГЛ	ФЛ
10:0, 12:0, 14:0, 15:0	4,32	16,58	2,11	20:0	3,08	0,77	Отсут.
16:0	33,66	30,69	57,61	22:0	1,42	0,75	Отсут.
18:3 (8 <i>E</i> ,10 <i>E</i> ,12 <i>Z</i>)	3,0	Отсут.	Отсут.	24:0	0,91	0,50	Отсут.
18:2n6	14,45	16,13	15,70	$\Sigma_{\text{насыщен.ЖК}}$	62,25	55,68	66,72
18:1, 18:3 (9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i> ,15 <i>Z</i>)	22,29	28,19	17,58	$\Sigma_{\text{ненасыщен.ЖК}}$	37,75	44,32	33,28
18:0	8,76	6,39	7,00				

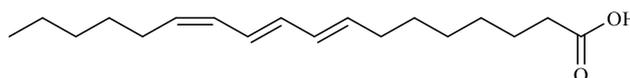


Рис. 3. Структурная формула календовой кислоты 18:3 (*транс-8, транс-10, цис-12*)

Календовая кислота является характерной кислотой липидов семян некоторых родов сем. *Asteraceae*. Нами эта кислота впервые найдена в цветках *C. officinalis* (рис.3). Идентифицировали кислоту по данным ГХ (ОВУ 17.622) и УФ спектра ($\lambda_{\text{мах}}$, гексан: 260.3; 270.4 и 281.6 нм, три сопряженные двойные связи). Нами также впервые установлено, что календовая кислота локализуется только в ТАГ и отсутствует в ГЛ и ФЛ.

Липиды вегетативных и генеративных органов Ajuga turkestanica (Rgl.) Brig.

Исследовали липиды свежей надземной части (НЧ), цветков, семян и воздушно-сухих корней растения. Содержание ОЛ составило в семенах – 5,4, в цветках- 4,27, в надземной части – 2,08, в корнях – 2,0% от массы сырья. Определили состав классов НЛ, ГЛ и ФЛ. Установили, что вместе с ФЛ частично соизвлекаются присутствующие в надземной части *A. turkestanica* иридоиды гарпагид и 8-ацетилгарпагид, а также экдистерон. В корнях идентифицировали иридоиды и экдистерон (табл. 5).

В нейтральных липидах цветков отсутствуют ТАГ и свободные ЖК. Гликолипиды цветков состоят из 6 классов, а фосфолипиды содержат только 2 класса и иридоид гарпагид.

В нейтральных липидах корней также отсутствуют ТАГ, в ГЛ идентифицированы только 2 класса, а ФЛ содержат кроме трех основных классов дополнительно иридоиды.

Таблица 5

Состав классов липидов надземной части *Ajuga turkestanica*

<i>Нейтральные липиды</i>	%	<i>Гликолипиды</i>	%
Углеводороды	9,20	Эфиры стерилгликозидов Моногалактозилдиглицериды	25,90
Каротиноиды	0,50	Стерилгликозиды	6,70
Сложные эфиры ЖК	7,70	Цереброзиды	4,80
Ацетаты стеролов и тритерпенолов	4,50	Дигалактозилдиглицериды	9,50
Триацилглицериды	5,0	<i>Фосфолипиды</i>	
Свободные ЖК, полипrenoлы	0,80	Фосфатидилэтанолламины (ФЭ) Фосфатидилхолины (ФХ) Фосфатидилинозиты (ФИ)	19,30
Тритерпенолы	3,00	<i>Иридоиды</i> *	1,40
Фитостеролы	4,50	<i>Экдистерон</i>	Следы
Хлорофиллы	0,20		

Состав жирных кислот общих липидов надземной части (НЧ), корней, семян и цветков приведен в табл.6.

Таблица 6

**Жирные кислоты общих липидов н/ч,
корней, семян и цветков, ГХ, % от массы**

Жирная кислота	Корни	НЧ	Цветки	Семена
10:0, 12:0, 14:0, 15:0	3,9	1,5	4,1	0,7
16:0	25,8	24,8	40,0	24,7
16:1, 17:0	4,0	0,7	1,5	Отсут.
18:0	4,6	3,9	7,4	3,9
18:1, 18:3	19,8	54,7	34,8	34,8
18:2	31,6	13,2	8,7	35,9
20:0, 22:0, 24:0	10,3	1,2	3,5	Отсут.
Σ насыщенных ЖК	46,2	31,8	56,1	29,3
Σ ненасыщенных ЖК	53,8	68,2	43,9	70,7

Из табл.6 видно, что во всех органах из насыщенных ЖК доминирует пальмитиновая кислота (16:0), из ненасыщенных ЖК в корнях больше линолевой, в остальных органах – сумма олеиновой и линоленовой кислот. Суммарная насыщенность кислот выше всего в цветках, суммарная ненасыщенность – в семенах.

Изучение структуры жирных кислот сафлорового масла

На основе липидных экстрактов растений ромашки, календулы и живучки нами разработано лечебное фитомасло “Биофитол”, при этом в качестве масляного экстрагента было использовано рафинированное сафлоровое масло получаемое из очищенных семян *Carthamus tinctorius*. Это масло отличается от других масел более высоким (80%) содержанием эссенциальной α -линолевой кислоты (18:2 ω 6). Мы исследовали структуру конъюгированных изомеров линолевой кислоты (КЛК) рафинированного сафлорового масла производства Янгиюльского МЖК.

По данным ГХ-МС, содержание в масле кислоты α -18:2 составило 78%. В УФ-спектре масла имелось поглощение при 232 нм (гексан), соответствующее 0,57% КЛК с *транс, транс*-конфигурацией сопряженных этиленовых связей. Методом КХ на силикагеле из масла выделили фракцию ТАГ, обогащенную КЛК (ТАГ-8, 1,3%). После щелочного гидролиза фракции выделили ЖК, которые прометиловали и разделили методом КХ на силикагеле на МЭЖК-1 и МЭЖК-2. Фракцию МЭЖК-2, содержащую по данным УФС 2,4% КЛК, разделили препаративной ТСХ/20% AgNO₃ на насыщенные (R_f 0,84), моноеновые-1 (R_f 0,56), моноеновые-2 (R_f 0,51) и диеновые-1 (R_f 0,37) МЭЖК. Состав ЖК моноеновых-2 (А) и диеновых-2 (Б), по данным ГХ-МС, показан в табл. 7.

Таблица 7

Состав жирных кислот моноеновых-2 (А) и диеновых-2 кислот (Б), ГХ-МС, % от массы

Кислота	RT	M ⁺ , m/z	А	Б
16:1	7.98	268	0,6	-
16:0	8.18	270	1,3	-
18:1(11Z), вакценовая	9.88	296	76,8	13,6
18:1(12Z)	9.91	296	14,5	-
18:2 (9Z,12Z)	10.58	294	1,4	83,5
18:2(9E,11E)	10.60	294	-	2,4
18:2(9E,12E)	10.65	294	1,2	0,5
20:1(11Z)	11.63	324	4,2	-

По данным табл. 7, более 90% от массы моноеновых-2 составляют два известных позиционных изомера олеиновой кислоты: вакценовая 18:1(11Z) и цис-октадеценовая 18:1(12Z) (14,5%). Основным компонентом диеновых ЖК является обычная α -линолевая кислота (83,5%), в минорных количествах присутствовали неконъюгированный изомер линолевой кислоты *транс, транс*-18:2 (9E,12E) (0,5%) и конъюгированный изомер *транс, транс*-18:2(9E,11E) (2,4%).

Таким образом, впервые в рафинированном сафлоровом масле обнаружены два известных природных позиционных изомера олеиновой кислоты и два геометрических изомера α -линолевой кислоты (рис.4).

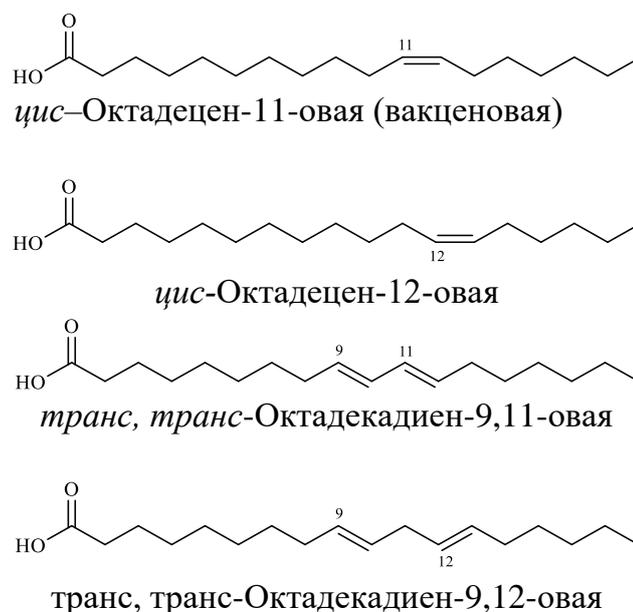


Рис. 4. Структурные формулы изомеров олеиновой (18:1) и линолевой (18:2) кислот

Получение масляных экстрактов из сырья ультразвуковой двухфазной экстракцией

Галеновые препараты на основе водных и водно-спиртовых извлечений ромашки и календулы широко применяются в медицинской практике. Водно-спиртовые извлечения из надземной части живучки являются основой таких препаратов, как эксумид, гарпахол, аюстан. Сведения о масляных экстрактах этих растений отсутствуют.

На основе известного метода двухфазной водно-спирто-масляной экстракции нами разработан новый более эффективный способ такой экстракции с применением ультразвука и рафинированного сафлорового масла. Ниже представлена блок-схема получения масляных экстрактов календулы и живучки (рис.5).

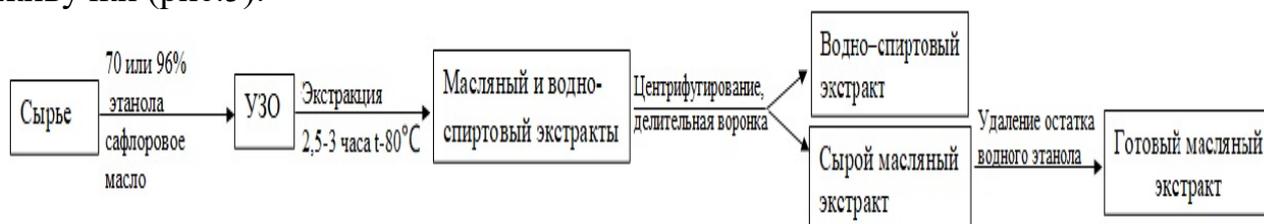


Рис.5. Блок-схема получения масляных экстрактов календулы и живучки

Масляные экстракты календулы и живучки получали, добавляя к сырью 96% или 70% спирт (гидромодуль 1:5), нагретое до 40-50°C сафлоровое масло (гидромодуль 1:2), выдерживая суспензию 1-3 часа для набухания и обрабатывая смесь ультразвуком. Озвученную суспензию экстрагировали 2,5-3 часа при 80°C. По окончании экстракции жидкую фазу отделяли от твердой фазы, масляный экстракт отделяли от водно-спиртового экстракта и сушили в

вакуум-сушильном шкафу. В полученных масляных экстрактах определяли содержание БАВ.

Масляный экстракт ромашки получали аналогичным способом за исключением того, что к соцветиям добавляли 70% этанол, смесь выдерживали для набухания, обрабатывали ультразвуком, затем добавляли масло и проводили экстракцию. В табл. 8 показано содержание липофильных БАВ в масляных экстрактах ромашки (образец 1), календулы (2) и живучки (3), полученных без обработки и с обработкой ультразвуком.

Таблица 8

Влияние ультразвуковой обработки на состав БАВ экстрактов, полученных в найденных оптимальных условиях

Показатели	Без УЗО			С УЗО водно-спиртовой суспензии	С УЗО водно-спирто-масляной суспензии	
	1	2	3	1	2	3
Хлорофиллы, мг%	15,7	8,6	28,0	25,1	11,0	32,2
Каротиноиды, мг%	8,7	5,9	150	13,5	12,4	185,6
Токоферолы, мг%	75,2	190	70,0	110,0	225,0	94,3
Фитостеролы, %	Сл.	0,1	0,8	0,9	0,13	1,0
Флавоноиды, %	0,4	0,4	0,3	0,5	0,47	0,3
Иридоиды	-	-	-	-	-	Сл.

Из данных табл. 8 следует, что ультразвуковая обработка процесса экстракции повышает в масляных экстрактах содержание БАВ в 1,2-1,5 раза (Патент РУз № IAP 04702, 2013).

Разработка способа получения фитомасла «Биофитол» из масляных экстрактов ромашки, календулы и живучки

Фитомасла получают или экстракцией сбора лекарственных растений в определенных соотношениях или экстракцией каждого растения сбора с последующим смешиванием полученных экстрактов (фитомасел) в определенных соотношениях. Установлено, что композиции, полученные разными способами, имеют не только разные качественный и количественный составы БАВ, но и разный терапевтический эффект.

Мы получили фитомасла двумя способами и определили их химический состав (табл. 9). По первому способу из воздушно-сухого фармакопейного сырья календулы (К), ромашки (Р) и живучки (Ж), взятых в определенных соотношениях, были составлены два сбора 1 и 2, которые экстрагировали разработанным способом двухфазной экстракции получили фитомасла 1 и 2. По второму способу из 3-х масляных экстрактов ромашки, календулы и живучки, полученных как описано в п. 7, в тех же весовых соотношениях, что и в случае сборов 1 и 2, составили композиции фитомасел 3 и 4.

Таким образом, из масляных экстрактов ромашки, календулы и живучки, полученных разработанным способом ультразвуковой экстракцией, создано новое лекарственное средство (фитомасло 4, Биофитол), стимулирующее регенераторные процессы организма и способствующее эффективному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Таблица 9

Содержание БАВ фитомаслах 1-4, полученных двумя способами

Состав БАВ	№1	№2	№3	№4
	К - 55,0%	К - 50%	К - 55,0%	К - 50%
Р - 27,5%	Р - 25%	Р - 27,5%	Р - 25%	
Ж- 17,5%	Ж- 25%	Ж- 17,5%	Ж- 25%	
Токоферолы, мг%	110,0	112,2	128,70	133,70
Хлорофиллы, мг%	15,8	17,4	21,00	25,00
Каротиноиды, мг%	42,8	55,7	43,70	56,20
Фитостеролы, %	0,63	0,58	1,00	0,93
Флавоноиды, %	0,40	0,42	0,41	0,42
Иридоиды, %	Отсут.	Отсут.	0,013	0,020

В третьей главе диссертации «Разработка композиции гепатопротекторного препарата Гепалипин и способа его получения» изложены результаты исследования липидов и пигментов кожуры плодов томата *Lycopersicon esculentum* (Tournef.) Mill., создания способа получения нового препарата Гепалипин с экстрактом кожуры томата, обогащенного ликопином, и изучения его биологической активности.

Определение состава нейтральных липидов кожуры плодов томата

В НЛ кожуры найдено высокое содержание каротиноидов (10,2% от массы липидов), а также такие классы липидов и липофильных веществ, как сложные эфиры ЖК с алифатическими и циклическими спиртами, этиловые эфиры ЖК, ТАГ, СЖК, свободные фитостеролы и тритерпенолы. В составе ГЛ обнаружили стерилгликозиды (основные) и их сложные эфиры с ЖК, моно- и дигалактозилдиглицериды и цереброзиды. В составе ФЛ идентифицировали ФХ, (основной класс), ФЭ и ФИ (табл.10).

Таблица 10

Каротиноиды неомыляемых веществ кожуры плодов томата

Элюент	R _f , ПТСХ	Каротины, мг%	УФ λ _{max} (гексан, нм)
Бензин	0,95	Отсут.	Отсут.
Бензин	0,80	640,4	426; 449; 475; β-каротин
Бензин:эфир, 95:5	0,53	3571,0	444.7; 479; 501; ликопин
Ацетон	0,08	854,6	429.5;450.8;480; ксантофиллы

Таким образом, впервые изучены нейтральные и полярные липиды кожуры плодов томата и показано, что кожура обогащена не только каротиноидным

пигментом ликопином (76% от суммы каротиноидов), но содержит сложный комплекс биологически активных липидных компонентов. Экстракт кожуры томата с ликопином использован в композиции гепатопротекторного препарата Гепалипин.

Подбор количественного соотношения компонентов в Гепалипине

Для разработки композиции препарата Гепалипин в качестве основы выбрали фармакопейный соевый лецитин Lipoid S 80 (Lipoid GmbH, Германия) с содержанием фосфатидилхолина 76-79%.

К соевому лецитину (70,5% от массы композиции) были добавлены:

- нерафинированное подсолнечное масло (13,5%);
- глицирризиновая кислота из корней и корневищ солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) чистотой не менее 80% (ФС 42 Уз-0979-2012 «Глицирризиновая кислота») (10%);
- субстанция препарата Экдистен, полученная из надземной части живучки туркестанской (*Ajuga turkestanica*) (ФС 42 Уз-0135-2022 «Экдистен») (5%);
- экстракт кожуры зрелых плодов томата *Lycopersicon esculentum* (1%)

Разработан способ получения субстанции Гепалипина (рис.6.)

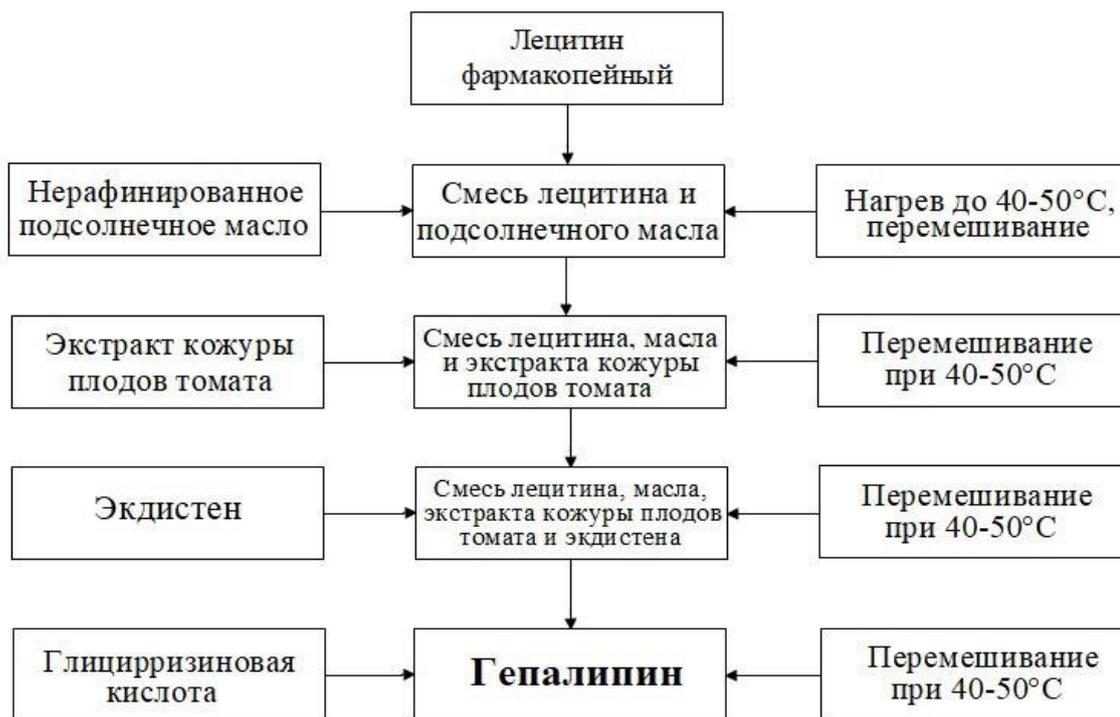


Рис.6. Блок-схема лабораторного способа получения субстанции препарата Гепалипин

Разработка лабораторного способа получения Гепалипина

Фармакопейный лецитин Lipoid S 80 70,5г нагревали при температуре 40-50°C до расплавления и при перемешивании добавляли к нему порциями 13,5г нагретого до такой же температуры нерафинированного подсолнечного масла

до получения подвижной массы. Экстракт кожуры томата 1,0г нагревали до 40-50°C и прибавляли к нагретому до 40-50°C лецитину при постоянном перемешивании до получения однородной мазеобразной массы. Экдистен 5г и глицирризиновую кислоту 10-11г измельчали в фарфоровой ступке и добавляли к нагретой до 40-50°C смеси лецитина, масла и экстракта кожуры томата при перемешивании, затем добавляли глицирризиновую кислоту и перемешивали до получения однородной массы. В результате получили 100г конечного продукта – субстанции Гепалипина.

По результатам фармакологических испытаний композиции Гепалипина, проведенных в отделе фармакологии и токсикологии ИХРВ АН РУз д.м.н., проф. В.Н. Сыровым, д.б.н., проф. З.А. Хушбаковой и к.б.н. Н.В. Турсуновой, установлено, что по гепатозащитному эффекту Гепалипин превосходит импортный препарат аналогичного действия фосфоглив.

Проведена стандартизация субстанции Гепалипина. По органолептическим и физико-химическим показателям субстанция Гепалипина должна соответствовать требованиям временной фармакопейной статьи ВФС 42 Уз-4691-2021. Определение лецитина проводится методом ТСХ; наличие глицирризиновой кислоты устанавливается по выпадению осадка из водного фильтрата при добавлении к нему серной кислоты; определение каротиноидов и экдистена проводится спектрофотометрическим методом.

В четвертой главе диссертации «**Экспериментальная часть**» описаны приборы и оборудование, использованные в данной работе, системы растворителей для КХ и ПТСХ, материалы и реактивы, условия выделения и их анализ.

В списке литературы приведены 193 наименований научных источников, использованных при оформлении диссертации.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучены липиды семян растения *Matricaria matricarioides* (Less.), в их составе найдены эпокси- и гидроксацилдиацилглицериды, содержащие редковстречающиеся изомерные эпоксиолеиновые и гидроксиполеиновые кислоты, специфичные для липидов сем. *Asteraceae* (Астровые).

2. Впервые изучены липиды вегетативных и генеративных органов растения *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig; установлены набор компонентов и состав жирных кислот нейтральных липидов, глико- и фосфолипидов; в фосфолипидах всех органов растения найдены соизвлекаемые с этими липидами и характерные для *A. turkestanica* иридоиды и экдистерон.

3. Разработан способ ультразвуковой двухфазной спирто-масляной экстракции липидов из вегетативных органов лекарственных растений, позволяющий получать масляные экстракты с повышенным содержанием биологически активных веществ (Патент РУз № IAP 04702, 2013).

4. Из масляных экстрактов соцветий *Matricaria recutita*, цветков *Calendula officinalis* и надземной части *Ajuga turkestanica* создано новое фитомасло

Биофитол, стимулирующее регенераторные процессы организма и способствующее эффективному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта (Патент РУз № IAP 05367, 2017).

5. Изучены липиды и каротиноиды кожуры зрелых плодов *Lycopersicon esculentum* и впервые показано, что кожура обогащена каротиноидом ликопином и содержит сложный комплекс биологически активных липидных компонентов.

6. Впервые создан лекарственный препарат «Гепалипин» на основе соевого лецитина с добавкой нерафинированного подсолнечного масла, экстракта кожуры плодов томата, экдистена и глицирризиновой кислоты, проявляющий более выраженное гепатопротекторное действие по сравнению с зарубежным препаратом «Фосфоглив» (РФ).

7. Разработан лабораторный способ получения субстанции Гепалипина, составлены и утверждены лабораторный регламент и ВФС (ВФС 42 Уз-4691-2021 от 11.10.2021). Получено Регистрационное удостоверение ГУ при МЗ РУз на субстанцию препарата «Гепалипин» и применение его в медицинской практике (№ DV/M 03937/10/21 от 11.10.2021).

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

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES

KHIDOYATOVA SHAKHNOZA KOMIL QIZI

**LIPIDS OF PLANTS OF THE GENERA *MATRICARIA*, *CALENDULA*,
AJUGA, *LYCOPERSICON* AND THE DEVELOPMENT OF DRUGS BASED
ON THEM**

02.00.10 – Bioorganic chemistry

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

Tashkent – 2024

The theme of the dissertation of Doctor of philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under the number of B2023.1.PhD/K600.

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

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

Scientific adviser: **Gusakova Svetlana Dmitrievna**
Doctor of sciences in chemistry, professor

Official opponents: **Babaev Bakhrom Nurillaevich**
Doctor of sciences in chemistry

Normaxamatov Nodirali Soxobatalievich
Doctor of sciences in chemistry

Leading organization: **Institute of Bioorganic Chemistry**

Defense will take place on «__» _____ 2024 year ____ at the meeting of the Scientific council DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 of the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100170, Tashkent, 77 M. Ulugbek street. Phone: 71 262-59-13, e-mail: plant.inst@icps.org.uz, ixrv@mail.ru.

Doctoral dissertation is registered at the Information Resource Centre of Chemistry of Plant Substances (registration number ____). (Address: 100170, Tashkent, 77 M. Ulugbek street. Phone: (+99871) 262-59-13, e-mail: nhidirova@yandex.ru).

Abstract of the dissertation is distributed on «__» _____ 2024.
(Protocol at the register No ____ dated _____ 2024.)

Sh.Sh. Sagdullaev
Chairman of Scientific Council
on award of scientific degrees,
D.T.Sc., academic

N.K. Khidirova
Acting Scientific secretary
of scientific council on award
of scientific degrees, PhD

E.Kh. Botirov
Chairman of scientific seminar at
the Scientific Council on award of
scientific a degree, D.Ch.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of Ph.D thesis)

The purpose of the research is to study the lipids of the plants *Matricaria recutita*, *Matricaria matricarioides*, *Calendula officinalis*, *Ajuga turkestanica* and *Lycopersicon esculentum*, to develop methods for obtaining oil extracts, and to create new drugs based on oil extracts, plant phospholipids and carotenoids.

The object of the research is *M. recutita* inflorescence, *M. matricarioides* seeds, *C. officinalis* flowers, *A. turkestanica* aerial part and roots, *L. esculentum* fruits growing in Uzbekistan.

The scientific novelty of the research is as follows:

lipids of the seeds of the plant *Matricaria matricarioides* were studied for the first time, epoxy- and hydroxyacyldiacylglycerides were found in their composition; Using physical spectroscopy, chemical and chromatographic methods, the composition and structure of oxygenated fatty acids were determined and it was established that they are dominated by known isomeric acids 9,10-epoxy-18:1(12), 12,13-epoxy-18:1(9), 9-hydroxy-18:2(10.12) and 13-hydroxy-18:2(9.11), specific for lipids of the family Asteraceae;

for the first time lipids of the leaves, flowers, roots and seeds of the plant *Ajuga turkestanica* were studied; the set of components and composition of fatty acids of neutral lipids, glyco- and phospholipids have been established; in the phospholipids of all organs, iridoids and ecdysterone, co-extracted with these lipids and characteristic of *A. turkestanica*, were found;

the lipids of the tomato peel (*Lycopersicon esculentum*) were characterized and for the first time it was shown that the peel is enriched with carotenoids with a high content of lycopene and contains a complex of biologically active lipid components (ethyl esters of fatty acids, phytosterols, triterpenols);

has been developed a method for ultrasonic two-phase alcohol-oil extraction of lipids from the vegetative organs of medicinal plants, which makes it possible to obtain oil, aqueous-alcohol and alcohol extracts with a high content of biologically active substances;

a new phyto-oil "Biofitol" was created from oil extracts of *Matricaria recutita* inflorescences, *Calendula officinalis* and *Ajuga turkestanica*, which stimulates the regenerative processes of the body and promotes the effective treatment of diseases of the gastrointestinal tract;

It has been established that the developed composition of the hepatoprotector drug "Hepalipin", based on soy lecithin, unrefined sunflower oil, carotenoid extract *Lycopersicon esculentum*, ecdysthene and glycyrrhizic acid, exhibits a more pronounced hepatoprotective effect compared to the foreign drug "Phosphogliv" (Russian Federation).

Implementation of research results. Based on the results obtained on the research of lipids and lipophilic compounds of the plants *Matricaria matricarioides*, *Matricaria recutita*, *Calendula officinalis*, *Ajuga turkestanica* and *Lycopersicon esculentum* growing in Uzbekistan:

a patent from the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan (No. IAP 04702, 2013) was received for a method of complex processing of plant

raw materials. The results of scientific research made it possible to obtain oil, hydroalcoholic and alcoholic extracts with a high content of biologically active substances;

a patent was received from the Intellectual Property Agency of the Republic of Uzbekistan for a method for obtaining a product that stimulates the body's regenerative processes (№ IAP 05367, 2017). The results made it possible to obtain new herbal oils based on medicinal plant extracts, enriched with biologically active substances with a wide pharmacological spectrum;

a temporary pharmacopoeial monograph was compiled and approved for the substance of the new hepatoprotective agent "Hepalipin" (TPA 42 Uz-4691-2021 dated 11/10/2021). As a result of the research, it was possible to introduce a substance with hepatoprotective action into practice.

Hepalipin drug substance has been registered in the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (No. DV/M 03937/10/21 dated 11/10/2021). This allows the use of this drug in medical practice and the production of the drug substance;

permission was received from the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan to conduct clinical trials of the drug "Hepalipin" and a clinic in Tashkent was identified to conduct clinical trials of the drug (certificate of the Pharmacological Committee No. 29/03-529 dated July 22, 2022). As a result, this makes it possible to import substitution of this type of medicine in the republic.

The structure and volume of the thesis. The structure of the dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusions, a list of references and an appendix. The volume of the dissertation is 116 pages.

The author expresses gratitude to Academician Sagdullaev Shamansur Shakh Saidovich for his scientific advice during the dissertation work and his practical assistance in implementing its results.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Гусакова С.Д., Сагдуллаев Ш.Ш., Хидоятлова Ш.К., Черненко Т.В. Способ комплексной переработки растительного сырья // Патент РУз № IAP 04702. Расмий Ахборотнома. -2013. -№6. - С.37.
2. Гусакова С.Д., Сагдуллаев Ш.Ш., Ульченко Н.Т., Хидоятлова Ш.К., Хушбактова З.А., Турсунова Н.Т., Сыров В.Н., Ахмедов В.Н. Способ получения средства, стимулирующего регенераторные процессы организма // Патент РУз №IAP 05367. Бюллетень. - №4. - 28.04.2017.
3. Khidoyatova Sh.K., Ul'chenko N.T., Gusakova S.D., Chernenko T.V., Sagdullaev Sh.Sh., Nigmatullaev A.M. Comparative study of lipids and lipophilic constituents from separate organs of *Ajuga turkestanica* // *Chemistry of Natural Compounds*. - Springer, USA. - 2012.- Vol.48. - P.732–736 (02.00.00; №1).
4. Ul'chenko N.T., Gusakova S.D., Khidoyatova Sh.K. Gas chromatography-mass spectrometry study of unsaturated fatty acids from *Carthamus tinctorius* seed oil // *Chemistry of Natural Compounds*. - Springer, USA. - 2013. - Vol.49. - P.88-90 (02.00.00; №1).
5. Ul'chenko N.T., Gusakova S.D., Khidoyatova Sh.K. Lipids from *Lycopersicon esculentum* fruit skin // *Chemistry of Natural Compounds*. - Springer, USA. - 2014. - Vol.50. - P.72-75 (02.00.00; №1).
6. Турсунова Н.В., Хидоятлова Ш.К., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Гусакова С.Д. Коррекция желчевыделительной функции печени в условиях токсического гепатита композицией растительных масел// Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2014. - №1. - С.42-45 (02.00.00; №2).
7. Khidoyatova Sh.K., Ul'chenko N.T., Gusakova S.D. Lipids from seeds of *Matricaria matricarioides* // *Chemistry of Natural Compounds*. - Springer, USA. - 2015. - Vol.51.-P.224-227 (02.00.00; №1).
8. Khidoyatova Sh.K., Ul'chenko N.T., Gusakova S.D. Hydroxyacids fro seeds and lipids of *Calendula officinalis* flowers // *Chemistry of Natural Compounds*. - Springer, USA. - 2016. - Vol.52. - P.692-694 (02.00.00; №1).
9. Сыров В.Н., Гусакова С.Д., Хушбактова З.А., Эгамова Ф.Р., Хидоятлова Ш.К., Сагдуллаев Ш.Ш. Гепатозащитная эффективность новой фитокомпозиции из эссенциальных фосфолипидов с глицирризиновой кислотой, экдистероном и ликопином при экспериментальном хроническом гепатите сравнительном фосфогливом // Химико-фармацевтическая журнал. - Россия, 2022. – Т.56.- №11.- С. 3-8.
- 10.Турсунова Н.В., Хидоятлова Ш.К., Гусакова С.Д., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Желчегонная активность композиции масляных экстрактов из флоры Центральной Азии // Узбекский биологический журнал. – Ташкент, 2015. - №2. - С.7-9 (03.00.00; №5).

II бўлим (II часть, part II)

11. Сыров В.Н., Сагдуллаев Ш.Ш., Гусакова С.Д., Юсупова С.М., Хидоятова Ш.К., Эгамова Ф.Р., Хушбактова З.А. Комбинированный препарат «Гепалипин» как эффективное средство устранения токсического влияния алкаголя на метаболически-функциональное состояние печени // Ж. теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2020. - №4. - С.23-25 (14.00.00; №3).
12. Ульченко Н.Т., Гусакова С.Д., Сагдуллаев Ш.Ш. Липиды свежей биомассы *Ajuga turkestanica* // Прогр. и Тезисы докл. конф. мол. уч. памяти акад. С.Ю. Юнусова. – Ташкент, 17 марта 2011г. - С.14.
13. Khidoyatova Sh.K., Ulchenko N.T., Gusakova S.D., Nigmatullaev A.M., Sagdullaev Sh.Sh. Lipids of *Ajuga turkestanica* // Abstracts 9th Int.Symp. on the chemistry of natural compounds. - Urumqi – Xinjiang – China - 16-19 October 2011. - P.228.
14. Хидоятова Ш.К., Ульченко Н.Т., Гусакова С.Д., Сагдуллаев Ш.Ш. Липиды и липофильные компоненты вегетативных и генеративных органов *Ajuga turkestanica* // Материалы Конф. мол. уч-х «Акт.пробл. химии прир. соед.», посв. памяти акад. С.Ю. Юнусова. - Ташкент, 19 марта 2012.-С. 110.
15. Ul'chenko N.T., Khidoyatova Sh.K., Gusakova S.D. Obtaining oil extract lycopene from waste processing tomatoes // Abst. 3rd Int. Sympos. on Edible Plant Resources and the Bioactive Ingredients. - Urumqi. - China. - July 28-August 1, 2012. - P.85.
16. Ulchenko N.T., Gusakova S.D., Khidoyatova Sh.K., Sagdullaev Sh.Sh. Neutral lipids of fruits peel of *Lycopersicon esculentum*// Abstr. Xth Int. Symp. on the Chem. of Nat. Comp - Tashkent- Buhara. - 21-23 Novembr 2013. - P.82.
17. Хидоятова Ш.К., Ульченко Н.Т., Гусакова С.Д. Влияние ультразвуковой обработки на содержание каротиноидов в масляном экстракте кожуры плодов *Lycopersicon esculentum* // Сб. Тезисов докл. Респ. научно-практ. конф. мол. уч., посв. 70-летию АН РУз. – Ташкент, 26 декабря 2013. - С. 99.
18. Khidoyatova Sh.K., Gusakova S., Sagdullaev Sh. Two-phase ultrasonic extraction of *Calendula officinalis* and *Ajuga turkestanica* // Abstr. XIII Int. Symposium on the chemistry of natural compounds. - Shanghai, 16-19 October 2019. - P. 123.
19. Сагдуллаев Ш.Ш., Гусакова С.Д., Мукаррамов Н.И., Юлдашева Н.К., Хидоятова Ш.К., Саноев А.И., Отаева Ш.М., Арипов А.Н., Иноятова Ф.И. ВФС на субстанцию нового гепатопротекторного средства Гепалипин 42Уз-4691-2021 // Утвержден в ГУ «ЦБФП» МЗ РУз от 11.10.2021. – Ташкент, – 14 с.

Автореферат «Кимё ва кимё технологияси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.