

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**Қўлёзма ҳуқуқида
УДК 615.014:615.07:581.8.582.628.2**

ХОДЖАЕВА Муаттар Асадуллаевна

**ГРЕК ЁНҒОҒИ БАРГЛАРИНИ ФАРМАКОГНОСТИК
ЎРГАНИШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасини
олиш учун диссертация
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент - 2007

Иш Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги
Тошкент фармацевтика институтида бажарилган

Илмий раҳбар: фармацевтика фанлари доктори,
профессор
Холматов Хамид Холматович

Расмий оппонентлар: фармацевтика фанлари доктори,
Ахмедов Ўзар

кимё фанлари номзоди
Дўсматов Азиз Файзаматович

Етакчи ташкилот: Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий
Университети

Ҳимоя Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги Д 087.12.01
ихтисослашган кенгашнинг 2007 й. «___» _____ соат «___» да ўтадиган
мажлисида бўлади. Манзил: 100015, Тошкент ш., Ойбек кўчаси, 45-уй.

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти кутубхонасида
танишиш мумкин.

Автореферат 2007 й. «___» _____ да тарқатилди.

Д 087.12.01 ихтисослашган
кенгаш илмий котиби, фармацевтика
фанлари доктори, профессор

М.А.Тожиев

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Ишнинг долзарблиги. Самарали таъсир этувчи дори воситаларисиз беморларни муваффақиятли даволаб бўлмайди. Бундай дориларни табиий манбалардан (ўсимлик, ҳайвон ёки табиий минераллар) ёки кимёвий синтез йўли билан сунъий усулда яратилади. Тиббиёт амалиёти учун табиий манбалардан олинган дори воситалари ичида доривор ўсимликлар ва улардан олинган препаратлар алоҳида аҳамият касб этади. Самарали фитопрепаратлар олиш ва уларни тиббиёт амалиётига татбиқ этиш мақсадида ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни излаб топишнинг асосий йўлларида бири халқ табобатида қўлланилувчи доривор ўсимликларни чуқур ва ҳар томонлама ўрганиш ҳисобланади.

Халқ табобати доривор ўсимликларга жуда бой бўлиб, улар (ёки улардан ажратиб олинган биологик фаол моддалар) асосида бир қатор самарали фитопрепаратлар олинган жуда қимматли турлари ҳам бор. Шунинг учун халқ табобатининг доривор ўсимликлари аҳамиятини баҳолаш жуда мушкул. Ҳозирги кунда илмий тиббиётда қўлланилаётган аксарият доривор ўсимликлар халқ табобати рўйхатидан олинганини айтиш етарлидир.

Халқ табобатининг оммавий дори воситаларидан бири грек ёнғоғи ҳисобланади. Унинг барглари дамлама (ёки қайнатма) ҳолида ошқозон-ичак йўллари ва тери яллиғланиш касалликларида, қандли диабетда, гингивитларда - оғиз бўшлиғи, ангинада - томоқни чайиш учун, тери силида-ванналар учун, гижжа ҳайдовчи сифатида ва бошқа касалликларда қўлланилади.

Грек ёнғоғи Ўзбекистоннинг барча вилоятларида катта миқдорда экиб ўстирилади. Унинг хом ашёси (барглари) Ўзбекистон Соғлиқни сақлаш тизимини эҳтиёжларини тўла қондиради.

Юқоридагилардан келиб чиқиб, Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи баргларини фармакогностик ва фармакологик жиҳатдан чуқур ўрганиш долзарб масала ҳисобланади

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Адабиётларда Ўзбекистондан ташқарида ўсувчи грек ёнғоғи барглари бўйича изланишлар олиб борилгани ҳақида маълумотлар бор.

Диссертациянинг илмий тадқиқот ишлар режаси билан боғлиқлиги. Ушбу диссертация иши Тошкент фармацевтика институтининг “Маҳаллий табиий ва синтетик хом ашёлар асосида янги дори воситаларини олиш ва уларни юқори самарали ишлаб чиқариш технологияларини яратиш” мавзусидаги илмий тадқиқот ишлар режаси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Тиббиёт амалиётида қўллаш имкониятларини асослаб бериш учун Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи баргларини фармакогностик ўрганиш ушбу ишнинг асосий мақсади ҳисобланади.

Тадқиқот вазифалари. Мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифаларни ҳал этиш белгилаб олинди:

- грек ёнғоғи барглари нининг асосий гуруҳ биологик фаол моддалари (БФМ) ва уларнинг миқдорини аниқлаш мақсадида хом ашёнинг кимёвий таркибини ўрганиш;

- хом ашёнинг биологик фаоллигини баҳолаш;

- ўрганилаётган ўсимликнинг биологик фаоллигини таъминловчи асосий моддаларини аниқлаш;

- ёнғоқ барглари нининг асосий таъсир этувчи моддалари тўпланиш динамикасини ўрганиш ва хом ашёни оқилона йиғиш даврини аниқлаш;

- грек ёнғоғи баргининг диагностик белгиларини аниқлаш мақсадида морфолого-анатомик тадқиқотлар ўтказиш;

- тавсия этилаётган доривор маҳсулотни стандартлаш учун зарур бўлган сифат ва чинлик кўрсаткичларини аниқлаш;

- хом ашёни сақлаш даврида яроқлилиқ муддатини тажриба асосида аниқлаш;

- тавсия этилаётган хом ашёни тиббиётда қўллаш учун рухсат олиш мақсадида тадқиқот натижаларини умумлаштириб, улар асосида ВФМ лойиҳасини тузиш ва Ўзбекистон Республикаси ССВ дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқот объекти Республиканинг турли ҳудудларидан ўсимликнинг турлича вегетация даврларида йиғиб келтирилган Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи барглари бўлди. Ўрганилаётган ўсимликнинг биологик фаоллигини аниқлаш ва уни яллиғланишга қарши, қил кон томирларни мустаҳкамловчи ҳамда яраларни битказувчи дори воситаси сифатида тиббиёт амалиётида қўллаш имкониятларини ўрганиш тадқиқот предмети бўлиб ҳисобланади.

Тадқиқот усуллари. Диссертация ишини бажаришда физик-кимёвий, кимёвий (сифат ва миқдорий таҳлиллар, БФМ йиғиндисини ўсимликдан ажратиш, уларни алоҳида қисмларга ажратиб олиш, чинлигини аниқлаш ва ҳ.к.), хроматографик, спектраль, макроскопик, микроскопик, товаршунослик, биологик (клиникагача бўлган синовлар) ва бошқа доривор ўсимлик хом ашёсини таҳлил усулларидадан фойдаланилди.

Доривор хом ашёнинг яроқлиқ муддатини табиий шароитда сақлаб аниқланди. Тажриба натижалари XI ДФ бўйича математик статистика усуллари қўллаб қайта ишланди.

Ҳимояга олиб чиқиладиган асосий натижалар:

- Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи барглари фитокимёвий ўрганиш натижалари;

- хом ашёни чинлигини белгиловчи морфолого – анатомик изланишлар натижасида аниқланган диагностик белгилари;

- грек ёнғоғи барглари нининг асосий БФМлари тўпланиш динамикасини ва сақлаш давридаги турғунлигини ўрганиш натижалари;

- таклиф этилаётган хом ашёнинг сифат мезони бўлган сонли кўрсаткичларини аниқлаш натижалари;

- грек ёнғоғи барглари йиғиш ва қуритиш бўйича қўлланма;

- Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи баргларига тузилган меъёрий – техник ҳужжат – Вақтинча фармакопея мақоласи.

Илмий янгилиги. Диссертация ишининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

- илк бор Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи барглари фармакогностик ва фармакологик тадқиқ қилинди;

- грек ёнғоғи барглари кимёвий таркиби ўрганилди;

- грек ёнғоғи баргларида ошловчи моддалар тўпланиш динамикаси ўрганилди;

- Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи барглари морфологик анатомик тузилиши ўрганилиб, диагностик белгилари аниқланди;

- хом ашё сифатини белгиловчи сонли кўрсаткичлар меъёри аниқланиб, уни сақлаш давридаги турғунлиги аниқланди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Кенг қамровли фармакогностик ва фармакологик тадқиқотлар натижасида Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи барглари илмий тиббиётда яллиғланишга қарши, қил қон томирларини мустаҳкамловчи ва яраларни битирувчи доривор восита сифатида қўллаш мумкинлиги илмий асослаб берилди.

Тадқиқот натижаларни тадбиқ этилиши. Тадқиқот натижалари асосида грек ёнғоғи баргларига Вақтинча фармакопея мақоласи тузилиб, тасдиқланди (ВФМ 42 Ўз-1023-2007).

Тадқиқот натижалари, шунингдек Тошкент фармацевтика институтининг фармакогнозия кафедрасида ўқув жараёнига татбиқ этилди (2006 йил 4 ноябр татбиқ этиш далолатномаси).

Ишнинг апробацияси. Диссертация ишининг асосий моҳияти “Фармацевтик таълим ислоҳоти ва илмий тадқиқотлар самарадорлиги” халқаро илмий анжуманида (Тошкент, 2000), “Буюк мерос ва замонавий цивилизация”, II Халқаро Ибн Сино ўқишларида (Тошкент-Бухоро, 2001), Тошкент фармацевтика институтининг 65 йиллигига бағишланган “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” илмий-амалий анжуманида (Тошкент, 2002), Ўзбекистон республикаси онкологларининг “Онкологиянинг долзарб муаммолари” I Конгрессида, (Тошкент, 2005), “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб муаммолари” илмий-амалий анжуманида (Тошкент, 2005), проф. Р.Л. Хазанович туғилганининг 100 йиллигига бағишланган “Табиий хом ашёлар асосида дори воситалари олиш, ўрганиш ва қўллашнинг янги ютуқлари” Республика илмий-амалий анжуманида (Тошкент, 2006), шунингдек Тошкент фармацевтика институти (2007 й. 23 январдаги 14-сонли баённома) ва академик С.Ю. Юнусов номидан ЎзР ФА Ўсимлик моддалар кимёси

институту (2007й. 15 февралдаги 2-сонли баённома) илмий семинарларида маъруза қилинди ва муҳокама этилди.

Иш натижаларнинг матбуотда ёритилиши. Ишнинг асосий натижалари 3та илмий мақола ва 5та маъруза тезислари, жами 8та илмий ишларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация иши кириш қисми, адабиётлар шарҳидан иборат 1та боб ва 3та бобдан иборат шахсий тадқиқотлар, ҳамда хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертация иши 118 бет компьютер матнидан иборат бўлиб, 16 та жадвал ва 13 та расм билан расмийлаштирилган. Фойдаланилган адабиётлар рўйхати 134 та ўзбек, рус ва чет тиллардаги манбаларни ўз ичига олган. Иловага грек ёнғоғи баргларининг биологик фаоллиги ҳақидаги хулоса, хом ашёнинг захиралари тўғрисидаги маълумотнома, хом ашёни йиғиш ва қуриштириш бўйича йўриқнома, “Ёнғоқ барглари” ВФМ 42 Уз-1023-2007, шунингдек тадқиқот натижаларини ўқув жараёнига татбиқ этиш далолатномаси киритилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги асосланиб, ишнинг мақсад ва вазифалари ёритиб берилган, тадқиқот объекти, предмети ва усуллари тасвирланган. Унда ҳимояга тақдим этилаётган ишнинг асосий натижалари баён этилиб, ишнинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти белгилаб берилган.

Биринчи бобда грек ёнғоғи ўсимлиги ҳақидаги умумий маълумотлар, унинг систематик ўрни, кимёвий ўрганилганлиги, фармакологик хоссалари ҳамда тиббиёт ва халқ хўжалигининг бошқа соҳаларида қўлланилиши ҳақидаги маълумотларни ўз ичига олувчи адабиётлар шарҳи келтирилган. Адабиёт манбаларини танқидий таҳлили асосида, грек ёнғоғининг маҳаллий хом ашёсини Соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этиш мақсадида ўрганиш мақсадга мувофиқлиги ҳақида хулосага келинган.

Иккинчи бобда ўрганилаётган ўсимликни асосий гуруҳ биологик фаол моддаларини аниқлаш, идентификация қилиш ва миқдорини аниқлаш бўйича тажриба натижалари келтирилган.

Тадқиқот объекти сифатида Тошкент вилояти Бўстонлиқ туманда тайёрланган грек ёнғоғи барглари танлаб олинган. Грек ёнғоғи баргларини кимёвий таркибини ўрганиш учун умумий қабул қилинган усуллар ёрдамида асосий биологик фаол моддаларга сифат реакциялари бажарилди. Таҳлил учун хом ашёдан сувли ва спиртли ажратмалардан фойдаланилган.

Биологик фаол моддалар аниқланган ажратмаларда хроматографик таҳлил усули қўлланилиб, маълум “гувоҳ” моддалар ёрдамида улар идентификация қилинди.

Бошланғич фитокимёвий таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи барглари таркибида ошловчи моддалар, флавоноидлар, аскорбин кислотаси, каротиноидлар, юглон ва фенолкарбон кислоталарини сақлайди. Шунингдек, алкалоидлар ва кумаринлар излари борлиги белгиланди. Таснифлаш реакциялари ёрдамида грек ёнғоғи баргларининг ошловчи моддалари кўпроқ конденсацияланувчи гуруҳга кириши аниқланди. Ушбу биологик фаол моддалар комплекси ўрганилаётган ўсимликнинг фаоллигини таъминлайди.

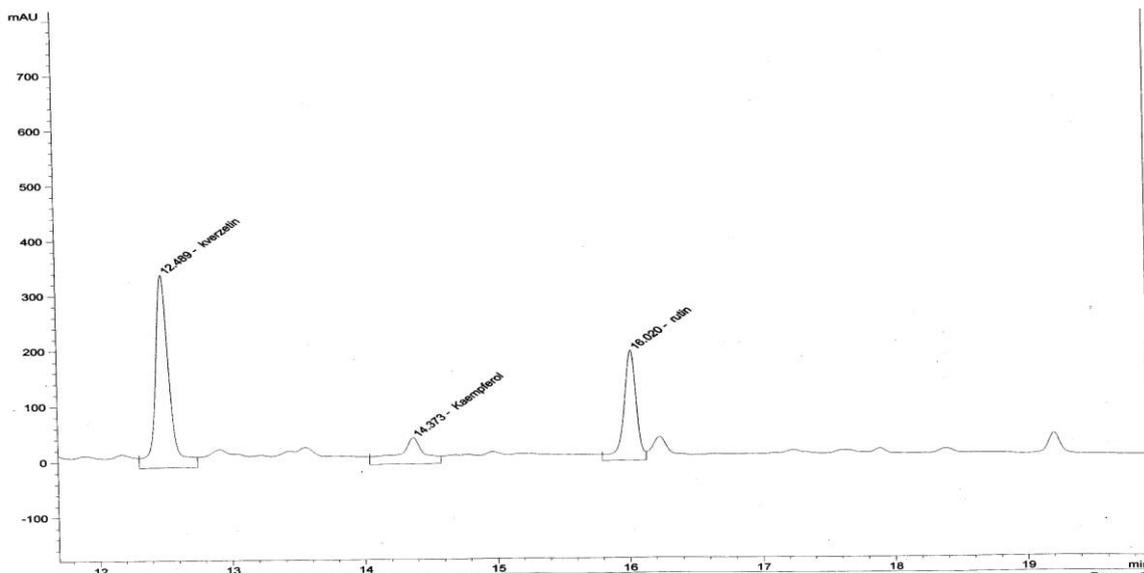
Тажрибаларда тавсия этилаётган ёнғоқ баргларининг дамламаси кам захарлилиги билан бирга, яллиғланишга қарши, яраларни битирувчи ва қил қон томирларини мустаҳкамловчи таъсир намоеън қилиши аниқланди. Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи баргларининг клиникагача бўлган фармакологик изланишлари Тошкент фармацевтика институтининг тиббий фанлар кафедрасида проф. Х.У.Алиев раҳбарлигида олиб борилди.

Фармакологик тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, юқорида санаб ўтилган моддалар ичида асосий биологик фаоллигини фенол хосилаларига кирувчи моддалар (ошловчи моддалар, флавоноидлар ва фенолкарбон кислоталар), шунингдек юглон, аскорбин кислотаси ва каротин таъминлайди. Шунинг учун ушбу бирикмалар биз томондан чуқурроқ ўрганилди.

Флавоноидлар йиғиндисининг таркибидаги моддаларни идентификациялаш мақсадида хом ашёдан олинган спиртли ажратмани силикагелда юпқа қаватли хроматография (ЮҚХ) усулида хлороформ-метанол (4:1) эритувчилар тизимида ишончли “гувоҳ” намуналари иштирокида хроматография қилинди. Бунда кемпферол, кверцетин ва рутин флавоноидлари идентификация қилинди. Ушбу натижаларни тасдиқлаш ва флавоноидлар йиғиндисини тўлиқ идентификациялаш мақсадида юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) усулида автоматик самплерли вакуум дегазатор билан таъминланган тўрт градиентли насос, термостатли колонкалар ва диодоматрицали детекторлар билан жиҳозланган Agilent Technologist AT 1100 хроматографидан фойдаланлди. Қурилмани бошқариш ва сигналларни қайта ишлаш 3D ChemStation кимёвий таъминот дастури ёрдамида олиб борилди.

Моддаларни ажратиш донадорлиги 5 мкм, узунлиги 150 мм, ички диаметри 2 мм бўлган Zorbax Eclipse XDB-C8 колонкасида амалга оширилди. Элюация тезлиги 1,25 мл/мин, таҳлил давомийлиги 30 мин; ҳар бир намунадан сўнг 3 мин давомида колонка ювиб турилди. Элюация фосфатли буфер эритмаси (рН 3,2) ва метанол (4:1) аралашмаси билан олиб борилди. Таҳлилда ташқи стандарт усули қўлланилиб, ишончли флавоноидлар намуналари ёрдамида ўтказилди.

ЮССХ таҳлил натижалари 1- расмда келтирилган.



1-расм. Грек ёнғоғи баргларининг флавоноидларини ажратиш хроматограммаси

Хроматограммаларда аниқланган моддалар, уларга мос келувчи чўққиларнинг ушланиш вақтини стандарт моддалар чўққилари ушланиш вақтига солиштириб идентификация қилинди.

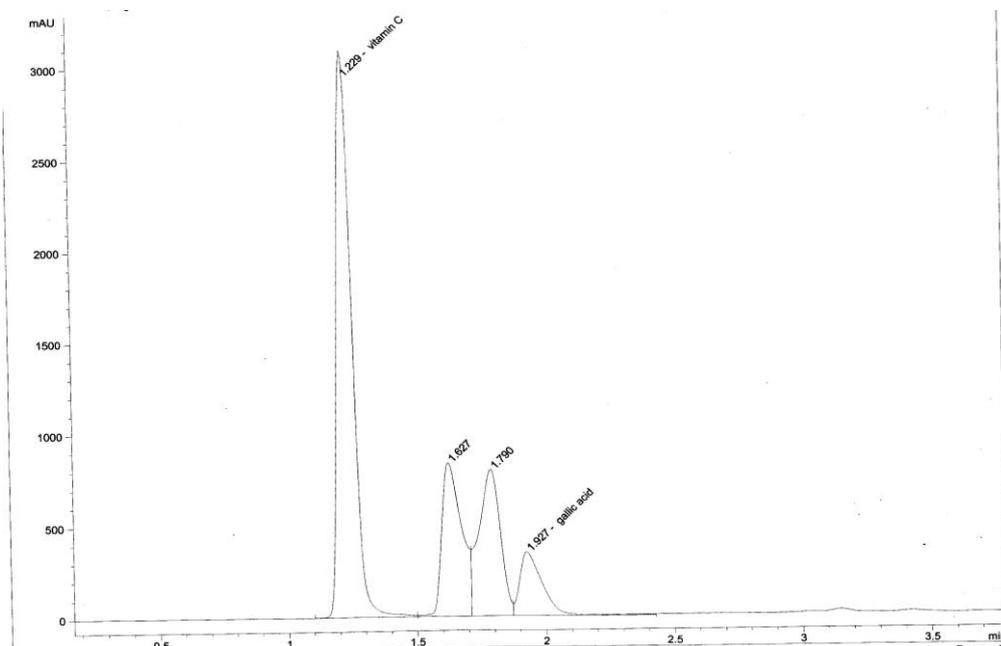
Натижада, грек ёнғоғи баргларида кемпферол, кверцетин ва рутин флавоноидлари идентификация қилинди (1-жадвал).

1-жадвал

ЮССХ усулида идентификацияланган флавоноидлар

№	Номланиши	Чўққиларини ушланиш вақти, мин.	Структура формуласи
1	Кемпферол	14.373	
2	Кверцетин	12.489	
3	Рутин	16.020	

Шунингдек, хом ашё таркибида аскорбин кислотаси борлигини ЮССХ усулида тасдиқланди (2-расм).



2-расм. Аскорбин кислотасини ЮССХ таҳлил натижалари

Хроматограммада аскорбин кислотасидан ташқари яна учта чўққи ушланиш вақти мавжуд. Улардан бири галла кислотасининг стандарт эритмаси ёрдамида солиштириб, идентификация қилинди.

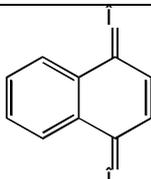
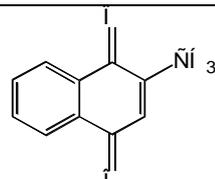
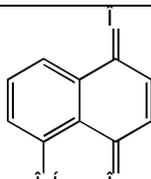
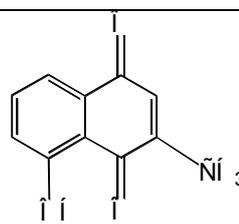
Маълумки, юглон ва унинг 1,4-нафтохинон хосилалари цитотоксик таъсири туфайли ўсимлик хужайраларида эркин ҳолда синтезланмайди. Улар ўсимликларда хужайралар учун безарар бўлган гликозидлар ҳолида учрайди. Шунинг учун ўсимликдан юглонни соф ҳолда ажратиб олиш мақсадида ўсимлик маҳсулоти кислотали гидролиз қилиниши кўзланади.

Юглон ва унинг ҳосилларини препаратив ажратиб олиш мақсадида 100 г майдаланган грек ёнғоғи баргларига 400 мл суюлтирилган хлорид кислота эритмаси билан ишлов берилди. Ундан уч марта 100 мл дан этил ацетатли ажратма экстракция қилинди. Этилацетатли ажратмалар бирлаштирилиб, сув билан ишлов берилди ва сувсиз натрий сульфат билан сувсизлантириб олинди. Сўнгра эритувчини роторли буғлатгичда оз миқдоргача ҳайдаб олинди. Қолдиқни юпқа қаватли препаратив хроматография (ЮҚПХ) усулида КСК (+13 % гипс) маркали силикагель қотирилган шиша пластинкада диэтилэфир-бензол-чумоли кислота (50:50:1) эритувчилар тизимида хроматография қилинди. Rf қиймати 0,78 бўлган юзани пластинкадан ажратиб олиб, диаметри 1 см бўлган колонкага жойланди ва этилэфир билан элюация қилинди. Эфирни учуриб юбориб, қолдиқни қайтадан юқорида келтирилган ЮҚПХ усулида фракцияларга ажратилди. Пластинкада Rf 0,78 бўлган асосий доғдан ташқари Rf қийматлари 0,88; 0,83 ва 0,74 бўлган учта доғ ҳосил бўлди.

Барча доғларни пластинкадан алоҳида ажратиб олиб, эфир билан ишлов берилди. Ҳар бир ажратмани хроматомасс-спектрометрда таҳлил қилинди. Бунда грек ёнғоғи баргларида юглон ва учта 1,4-нафтохинон ҳосилалари идентификация қилинди. Фрагментацион парчаланиш натижалари 2-жадвалда келтирилган бўлиб, улар адабиёт манбаларига мос келади.

2-жадвал

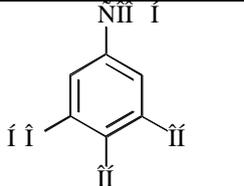
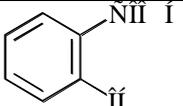
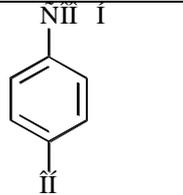
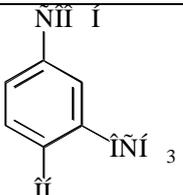
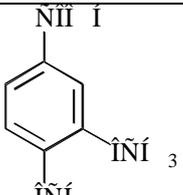
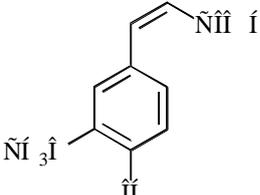
Юглон ва унинг 1,4-нафтохинон ҳосилаларини таҳлил натижалари

№	Rf қиймати	Фрагментацион парчаланиш масса улуши MS <i>m/z</i> (rel.int.)	Бирикмалар номи	Структура формуласи
1	0,88	158 [M ⁺] (100), 130 (34), 104 (46), 102 (44), 76 (34), 50 (14),	1,4-нафтохинон	
2	0,83	172 [M ⁺] (100), 144 (23), 116 (34), 115 (46), 104 (54), 76 (38), 50 (14),	2-метил-1,4-нафтохинон	
3	0,78	174 [M ⁺] (100), 146 (11), 120 (28), 118 (40), 92 (24), 63 (17)	Юглон – 5-окси-1,4-нафтохинон	
4	0,74	188 [M ⁺] (100), 173 (9), 160 (15), 145 (4), 132 (25), 131 (29), 121 (9), 120 (36), 92 (25), 63 (13)	5-гидрокси-3-метил-1,4-нафтохинон	

Этилацетат ёрдамида ажратиб олинган фенол карбон кислоталарининг таркибини (HP ChemStation тизими) Agilent Technologist 5973 INERT юқори самарали масс-спектрометри ёрдамида аниқланди.

Аралашманинг таркибий қисмларини 30 м x 0,25 см ўлчамли 5 % финилметилтрисилоксан билан таъминланган кўзғалмас фазали кварц капилляр колонкасида олиб борилди. Таркибий бирикмалар масс-спектрлар бўйича идентификация қилинди (3-жадвал).

Грек ёнғоғи барглари фенолкарбон кислоталари

№	Бирикма номи	Ушланиш вақти, мин.	Фенол бирикмалар суммаларига нисбатан миқдори, %	Структура формуласи
1	Галлат кислота	1.52	2.36	
2	Салицилат кислота	2.58	51.90	
3	п-оксибензоат кислота	5.37	33.89	
4	Ванилин кислота	5.56	4.54	
5	Вератрат кислота	6.10-6.11	2.59	
6	Изоферул кислота	8.22	0.30	

Грек ёнғоғини биологик фаол моддалари кимёвий табиати ва таркибини аниқлангандан сўнг, уларнинг миқдори таҳлил қилинди.

Ошловчи моддаларининг миқдори официнал ҳисобланган перманганометрик титрлаш усулида олиб борилди (4-жадвал).

Хом ашёни йиғишнинг энг мўътадил муддатини аниқлаш ҳамда грек ёнғоғининг захираларидан унумли фойдаланиш мақсадида баргларда

Грек ёнғоғи баргларида ошловчи моддалар миқдорини аниқлаш
усулини метрологик тавсифи

X	X̄	S ²	S	ΔX	ΔX̄	ε, %	ε̄, %
8,26							
8,17							
8,73	8,35	0,00514	0,0717	0,1993	0,0829	3,27	1,34
8,07							
8,51							

ошловчи моддаларни тўпланиш динамикасини ўсимликнинг ривожланиш фазалари бўйича аниқланди. 5-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, Ўзбекистонда ўсувчи ёнғоқ баргларида ошловчи моддалар энг кўп миқдорда ўсимликнинг гуллаган даври, яъни апрель-май ойларининг бошида тўпланади.

Грек ёнғоғи баргларида ошловчи моддаларнинг
тўпланиш динамикаси

Хом ашёни териш вақти	Ўсимликнинг ривожланиш фазаси	Ошловчи моддаларнинг миқдори, % *
Апрель охири - май бошлари	Гуллаш	11,97
Май охири	Мева туга бошлаши	10,58
Июль	Мева пўстлоғининг ёғочланиш даври	9,54
Сентябрь	Меваларни тўлиқ пишиши	8,35

*жадвалда 5та аниқлашнинг ўртача натижалари келтирилган.

Грек ёнғоғи меваларининг озукавий қиммати ва иқтисодий самарадорлигини иноботга олиб, ўсимлик баргларини меваларни йиғиш даври - сентябрь ойларида тайёрлаш тавсия этилади.

Ўрганилаётган ёнғоқ баргларининг флавоноидлари миқдори XI ДФ даги “Аччиқ торон ўти” рисоласида келтирилган усулда аниқланди. Бунда флавоноидлар йиғиндиси миқдори (кверцетин бўйича) 0,21 % ни ташкил қилди.

Аскорбин кислотасининг миқдори ҳам XI ДФ даги “Наъматак

мевалари” рисолашида келтирилган усулда аниқланди, унинг миқдори 1,96 % ни ташкил этди. Каротиноидлар миқдори фотоколориметрик усулда аниқланиб, унинг миқдори ёнғоқ баргларида 24 мг% ни ташкил қилди.

Грек ёнғоғи баргларини элемент таркибини индукцион-плазма билан боғланган масс-спектрометрия усулида Сетах LSX-200 лазер абляция тизими билан жиҳозланган ICP-MS AT 7500 мосламасида қуйидаги шароитда; плазма-газ аргон, тезлиги 15 л/мин ташувчи-газ-аргон, тезлиги 1 л/мин; қуввати 1310 Вт, интеграция вақти-0,1 сек ва ҳ.к. қўлланиш параметрлари асосида таҳлил қилинди. Таҳлил натижалари 6-жадвалда келтирилган.

6-жадвал

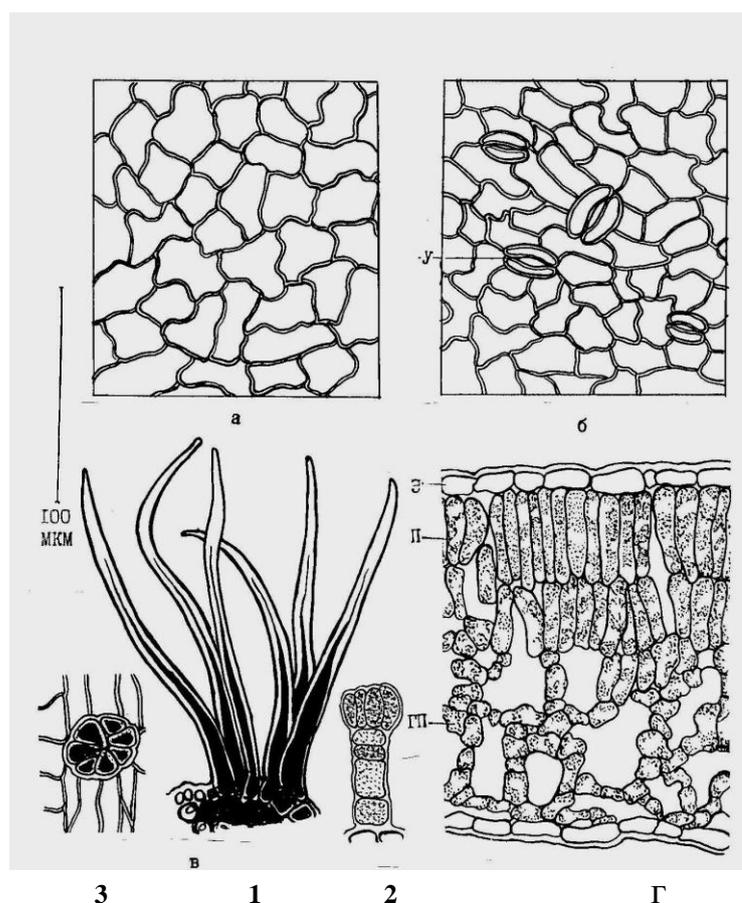
Грек ёнғоғи баргларининг элементлар таркиби

№	Элемент номи	Атом массаси	Элемент миқдори, мг/л
1	2	3	4
1	Литий (Li)	7	1.800×10^{-4}
2	Бериллий (Be)	9	3.500×10^{-5}
3	Бор (B)	11	2.100
4	Натрий (Na)	23	0.6900
5	Магний (Mg)	24	8.900
6	Алюминий (Al)	27	1.300
7	Калий (K)	39	29.00
8	Калций (Ca)	40	400.0
9	Титан (Ti)	48	0.009500
10	Ванадий (V)	51	6.500×10^{-4}
11	Хром (Cr)	52	0.001300
12	Марганец (Mn)	55	0.1800
13	Темир (Fe)	56	0.8100
14	Кобалт (Co)	59	1.800×10^{-4}
15	Никел (Ni)	59	8.700×10^{-4}
16	Мис (Cu)	63	0.004500
17	Рух (Zn)	65	0.2500
18	Мишьяк (As)	75	2.300×10^{-4}
19	Селен (Se)	79	0.07500
20	Бром (Br)	80	0.3000
21	Стронций (Sr)	88	0.1500
22	Молибден (Mo)	96	2.300×10^{-4}
23	Кумуш (Ag)	108	4.300×10^{-4}
24	Кадмий (Cd)	112	6.900×10^{-5}
25	Қалай (Sn)	119	3.700×10^{-4}
26	Сурма (Sb)	122	8.800×10^{-5}

1	2	3	4
27	Йод (I)	127	0.001300
28	Барий (Ba)	137	0.006000
29	Симоб (Hg)	201	0.002600
30	Таллий (Tl)	204	3.400×10^{-5}
31	Қўрғошин (Pb)	207	0.001900
32	Висмут (Bi)	209	1.600×10^{-5}

Таҳлил натижалари грек ёнғоғи баргларида 32 та элемент борлигини кўрсатди. Улардан 15 таси (алюминий, ванадий, хром, марганец, темир, кобальт, никел, мис, рух, селен, бром, стронций, молибден, қалай ва йод) инсон, ҳайвонот ва ўсимликлар учун ҳаётий зарур микроэлементлар қаторига киради

Диссертациянинг учинчи бўлими Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи барглариани морфолого-анатомик тузилишини ўрганишга бағишланган (3-расм).



3-расм. Грек ёнғоғи баргининг анатомик тузилиши (x 280)
 а-юқори эпидермис; б-пастки эпидермис; в-оддий (1) ва безли (2-кўндаланг кесимда, 3-юқоридан) туклар; г-кўндаланг кесим фрагменти; у-устъица; э-эпидермис; п-устинсимон паренхима; гп-булутсимон паренхима.

Микроскопик таҳлил натижасида грек ёнғоғи хом ашёсини чинлигини кўрсатувчи диагностик белгилари: баргнинг дорзивентерал тузилишда бўлиши; аномацит типдаги йирик устьяца (оғизча) ларни кўпроқ пастки, баъзан юқориги эпидермисда учраши; икки турдаги тукларининг бўлиши: тўп бўлиб жойлашган, оддий, бир хужайрали ва оёқчаси 1-5 хужайрадан ташкил топган, ясси юмалоқ, кўп хужайрали бошчаси бўлган безли туклар; барг пластинкаси ва бандида друзларни бўлиши ва баргнинг асосий томири биколлатерал типда кўриниши аниқланди.

Тўртинчи бўлимда грек ёнғоғи барглари товаршунослик таҳлили натижалари келтирилган. XI ДФ талабларига мувофиқ таклиф этилаётган доривор маҳсулотнинг чинлиги, асосий биологик фаол моддалари бўлган ошловчи моддаларнинг миқдорий таҳлили, намлиги, умумий ва 10 % хлорид кислотада эримайдиган кул миқдори, майдаланганлик даражаси ва аралашмалар миқдори аниқланди.

Грек ёнғоғи барглари сонли кўрсаткичлари XI ДФда келтирилган усуллар бўйича доривор маҳсулотини 5та намунасида аниқланди.

Товаршунослик ва кимёвий таҳлил натижаларига кўра, Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи барглари сифатини таъминловчи сонли кўрсаткичлар меъёри белгилаб олинди (7-жадвал).

7-жадвал

Грек ёнғоғи барглари сонли кўрсаткичлар меъёри

Сонли кўрсаткичлар	Хом ашё учун меъёрлар	
	бутун	майдаланган
Ошловчи моддалар миқдори, %, камида	7	7
Намлиги, %, гача	10	10
Умумий кули, %, гача	8	8
10 % хлорид кислотада эримайдиган кул миқдори, %, гача	1	1
Хом ашёни қорайган ва қўнғир рангга кирган қисмлари, %, гача	10	10
Ўсимликнинг бошқа қисмлари (поя бўлаклари, мева пўстлоғи ва б.), %, гача	8	8
Тешигининг диаметри 7 мм ли элакдан ўтмаган қисми, %, гача	–	10
Тешигининг диаметри 0,5 мм ли элакдан ўтган қисми, %, гача	–	5
Органик аралашмалар, %, гача	2	2
Минерал аралашмалар, %, гача	1	1

Ёнғоқ барглари 3,5 йил давомида табиий шароитда сақланилганида, ундаги ошловчи моддалар миқдори сезиларли ўзгаргани йўқ. Шунининг илоҳотида олиб, хом ашёни сақлаш муддати 3 йил қилиб белгиланди.

Грек ёнғоғи барглари учун сифат ва чинлик кўрсаткичлари таклиф этилаётган маҳсулот учун тузилган МТХ лойиҳасида ҳамда унга йиғиш ва қуритиш бўйича қўлланма тузишда фойдаланилди.

Клиник синовлар мувффақиятли яқунланганидан сўнг, ёнғоқ барглари учун ишлаб чиқилган Вақтинча фармакопея мақоласи Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси томонидан тасдиқланди (ВФС 42 Уз-1023-2007). Ёнғоқ барглари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2007 йил 9 апрелдаги 151-сон буйруғига биноан Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси томонидан тиббиёт амалиётида қўлланилишига рухсат берилди (2007 йил 9 апрелдаги 02-07-сон шаҳодатнома).

ХУЛОСА

1. Илк бор Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи барглари фармакогностик ўрганилди. Умумий таҳлил усуллари ёрдамида грек ёнғоғи баргларида ошловчи моддалар, флавоноидлар, аскорбин кислотаси, каротиноидлар борлиги ҳамда уларнинг миқдори аниқланди. Булардан ташқари баргларда юглон, фенолкарбон кислоталар, йод (оз миқдорда) ва бир қатор муҳим элементлар аниқланди.

2. Тадқиқотлар натижасида учта флавоноид (кемферол, кверцетин ва рутин), олгита фенолкарбон кислоталар (салицилат, галлат, п-оксибензоат, ванилин, вератрат ва изоферул), юглон (5-окси-1,4-нафтохинон) ва учта 1,4-нафтохинон хосилалари (1,4-нафтохинон, 2-метил-1,4-нафтохинон ва 5-гидрокси-3-метил-1,4-нафтохинон) ажратиб олинди ва идентификация қилинди.

Грек ёнғоғи баргларида индукцион-плазма билан боғланган масс-спектрометрия усулида оз миқдорда йод (0,0013 мл/л) борлиги аниқланди.

3. Маҳсулотнинг асосий таъсир этувчи моддаси бўлган ошловчи моддаларининг тўпланиш динамикаси ўрганилди. Хом ашёни оптимал йиғиш даври (меваларнинг тўлиқ пишиш вақтида) аниқланиб ҳамда ёнғоқ баргларини йиғиш ва қуритиш бўйича йўриқнома тузилди.

4. Илк бор Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи баргларини чинлигини аниқлаш учун зарур бўлган морфолого-анатомик тузилишидаги диагностик белгилари аниқланди.

5. Товаршунослик ва кимёвий таҳлил натижалари асосида ёнғоқ баргларининг сонли кўрсаткичлари меъёри белгиланиб, хом ашёнинг сақлаш муддати аниқланди. Олинган натижалар асосида ёнғоғи баргларига Вақтинча фармакопея мақоласи тузилди ва тасдиқланди. Мазкур хом ашёни яллиғланишга қарши, қил қон томирларни мустаҳкамловчи ва яраларни битказувчи таъсирли доривор ўсимлик воситаси сифатида тиббиёт амалиётида кенг қўламда қўлланилиши учун рухсат берилди.

Фармакогностик тадқиқот натижалари Тошкент фармацевтика институтининг фармакогнозия кафедрасида ўқув жараёнига татбиқ этилди.

ЧОП ЭТИЛГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

1. Ходжаева М.А., Халматов Х.Х. Фитохимическое изучение листьев ореха грецкого // *Kimyo va farmatsiya*. – Ташкент, 2000.–№ 3 – 4. – С. 15 – 17.
2. Ходжаева М.А., Халматов Х.Х. Морфолого – анатомическое изучение листьев ореха грецкого, произрастающего в Узбекистане// *Kimyo va farmatsiya*. – Ташкент, 2001. – № 1. – С. 19 – 21.
3. Ходжаева М.А., Холматов Х.Х. Грек ёнғоғини фармакогностик ўрганишга доир // Буюк мерос ва замонавий цивилизация (II – Ибн Сино халқаро ўқишлари). – Тошкент– Бухоро, 2001. – Б. 34.
4. Ходжаева М.А., Холматов Х.Х. Грек ёнғоғи барги таркибидаги юглолни ўрганишга доир // Тошкент фармацевтика институтининг 65 йиллигига бағишланган “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” мавзусидаги илмий – амалий анжумани маърузалар тўплами. – Тошкент, 2002. – Б. 23.
5. Алиев Х.У., Ходжаева М.А., Холматов Х.Х. Ёнғоқ барги дамламасининг фармакологик таъсирини ўрганиш // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб муаммолари” мавзусидаги илмий-амалий конференция материаллари. – Тошкент, 2005. – Б. 23.
6. Изыскание новых противоопухолевых препаратов из растительного сырья региона Узбекистана /Меметов А.Ф., Ходжаева М.А. Холматов Х.Х., Меметов Ф.Ю., Фузаилова Т.М. //Актуальные проблемы онкологии: Материалы I конгресса онкологов Республики Узбекистан. – Ташкент, 2005. – С. 179 –180.
7. Алиев Х.У., Ходжаева М.А., Холматов Х.Х. Ёнғоқ баргининг дамламасининг фармакологик таъсирини ўрганишга доир // *Farmatsevtika jurnali*. – Тошкент, 2006. – № 1–2. – Б. 73 –75.
8. Хикматуллаева М.У., Ходжаева М.А. Грек ёнғоғи барги таркибидаги флавоноидларни аниқлаш // Проф. Р.Л.Хазанович таваллудининг 100 йиллигига бағишланган “Табий хом ашёлар асосида дори воситаларининг олиниши, тахлили ва қўлланилишидаги ютуқлар” мавзусидаги Республика илмий – амалий анжумани материаллари. – Тошкент, 2006. – Б. 54–55.

РЕЗЮМЕ

диссертации Ходжаевой М.А. на тему “Фармакогностическое изучение листьев ореха грецкого” на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

Ключевые слова: лекарственные растения, фармакогностическое изучение, биологически активные вещества, хроматография, характеристики подлинности, качественный и количественный анализ, стандартизация, показатели качества, нормативный документ.

Объекты исследования: листья ореха грецкого, произрастающего в Узбекистане.

Цель работы: фармакогностическое изучение листьев ореха грецкого для обоснования возможности использования его в медицинской практике.

Методы исследования: морфолого – анатомические, хроматографические (БХ, ТСХ, ВЭЖХ), спектральные, химические и товароведческие методы анализа, доклинические фармакологические исследования.

Полученные результаты и их новизна: в результате фармакологических исследований научно обосновано применение листьев ореха грецкого в качестве противовоспалительного, капилляроукрепляющего и ранозаживляющего средства.

Фармакологические исследования показали, что основную ответственность за биологическую активность сырья несут вещества фенольной природы (дубильные вещества, флавоноиды и фенолкарбоновые кислоты), а также юглон, аскорбиновая кислота и каротин.

Научно обоснованы характеристики подлинности и доброкачественности сырья, определены оптимальные сроки его заготовки и хранения.

Практическая значимость: в результате проведенного исследования местное сырье ореха грецкого предложено для использования в медицинской практике в качестве противовоспалительного, капилляроукрепляющего и ранозаживляющего средства.

Степень внедрения и экономическая эффективность: после успешного завершения клинических испытаний, разработана и утверждена Временная фармакопейная статья на листья ореха грецкого, произрастающего в Узбекистане и данное лекарственное растительное средство разрешено к широкому применению в медицинской практике.

Результаты исследования внедрены также в учебный процесс на кафедре фармакогнозии Ташкентского фармацевтического института.

Область применения: медицина, фармацевтическая промышленность.

Фармацевтика фанлари номзоди илмий даражасига талабгор М.А.Ходжаеванинг 15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия ихтисослиги бўйича “Грек ёнғоғи баргини фармакогностик ўрганиш” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕ СИ

Таянч сўзлар: доривор ўсимлик, фармакогностик ўрганиш, биологик фаол моддалар, хроматография, чинлигини аниқлаш, сифат ва миқдорий таҳлил, стандартлаш, меъёрий хужжат.

Тадқиқот объектлари: Ўзбекистонда ўстирилувчи, халқ табобатида қўлланилиб келаётган грек ёнғоғи барги.

Ишнинг мақсади: Грек ёнғоғи баргини фармакогностик ўрганиш ва тиббиёт амалиётида қўллашни асослаш.

Тадқиқот усули: маҳсулотни морфологик ва анатомик томондан ўрганиш, хроматография (КХ, ЮКХ, ЮССХ), масс-спектрометик, кимёвий ва товаршунослик таҳлил усуллари, клиникагача бўлган фармакологик тадқиқотлар.

Олинган натижалар ва унинг янгилиги: фармакологик ўрганиш натижасида грек ёнғоғи баргини тиббиётда қўлланилиши илмий асосланди ва яллиғланишга қарши, қил қон томирлар деворини мустаҳкамловчи ва яраларни битирувчи таъсири аниқланди.

Тажрибада ёнғоқ баргининг фармакологик хоссалари унинг таркибидаги ошловчи моддалар, флавоноидлар, аскорбин кислота, каратиноидлар, фенолкарбон кислоталар ва юглон борлиги билан боғлиқлиги аниқланди.

Маҳсулот учун илмий асосланган чинлик ва сифат кўрсаткичлари ишлаб чиқилди, уни йиғиш ва сақлашнинг мўътадил муддатлари аниқланди. Олинган натижалар асосида Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи барги учун ВФМ лойиҳаси тузилди.

Амалий аҳамияти: фармакогностик таҳлил натижаларига асосланиб грек ёнғоғи баргини яллиғланишга қарши, қил қон томирларни мустаҳкамловчи ва яраларни битказувчи таъсирга эга дори воситаси сифатида татбиқ этилди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Ўзбекистонда ўсувчи грек ёнғоғи барги клиник синовлардан муваффақиятли ўтиб, унга ишлаб чиқилган Вақтинча фармакопёя мақоласи тасдиқланди ва мазкур маҳсулотни тиббиёт амалиётида кенг қўламда ишлатишга рухсат берилди.

Тадқиқот натижалари Тошкент фармацевтика институтининг фармакогнозия кафедрасини ўқув жараёнига татбиқ этилди.

Қўллаш соҳаси: тиббиёт, фармацевтика саноати.

RESUME

Thesis of Khodjaeva M.A. on the scientific degree competition of the candidate of pharmaceutical sciences in speciality 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy; subject: «Pharmacognostical study of Juglans regia leaves»

Key words: medicinal plants, pharmacognostical study, biologically active substances, chromatography, characteristics of identity, qualitative and quantitative test, standardization, quality indices, normative document.

Subjects of the inquiry: Juglans regia leaves, growing in Uzbekistan.

Aim of the inquiry: pharmacognostical study of Juglans regia leaves for substantiation of a possibility for their use in medical practice.

Methods of inquiry: morphologo-anatomic, chromatographic (PC, TLC, HPLC), spectral, chemical and merchandise inspecting methods for analysis, preclinical pharmacological investigations.

The results achieved and their novelty: as a result of pharmacological investigations a medical usage of Juglans regia L. leaves have been scientifically substantiated as an antiinflammatory, capillary strengthening and wound healing agent.

Juglans regia leaves pharmacological properties are connected with a presence of tannic substances, flavonoids, phenolcorbocyclic acids, juglon, ascorbic acid and carotinoids.

Identity characteristics and raw materials high quality have been scientifically substantiated and the optimal periods for storing and shelf life of have been determined.

Practical value: as a result of the performed research the local raw-material of Juglans regia has been suggested for use in medical practice as an antiinflammatory, capillary strengthening and wound healing remedy.

Degree of embed and economic effectivity: after successful completion of clinical tests the Provisional pharmacopeial paper for Juglans regia leaves, growing in Uzbekistan, has been developed and approved. The given medical plant agent has been all approved for wide use in medical practice.

The results of the performed research were also introduced to the educational process at the department of Pharmacognosy at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

Sphere of usage: medicine, pharmaceutical industry.