

**МИНСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТОШКЕНТСКИЙ ХИМИКО ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК _____

**ЭРГАШЕВА ШОХИДА АБДУКОДИР КИЗИ
ИЗУЧЕНИЕ СТАДИИ ЭКСТРАКЦИИ ЭКДИСТЕРОИДОВ ИЗ
НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *SILENE BRANUICA***

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание академической степени бакалавра**

**Научный руководитель
к.т.н., доц. Максумова Д.К.**

Ташкент 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение		
1 ГЛАВА. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР		
1.1	Краткая характеристика экидистероидов, распространение их в природе и роль в жизни живых организмов	
1.2.	Препараты на основе экидистероидов	
1.3.	Способы получения экидистероидов из растительного сырья	
2. ГЛАВА. ТЕОРИТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ		
2.1	Ареал и распространение <i>Silene brahuica</i> :	
2.2	Технология получения различных образцов селебена из н/ч смолевки брагуйской	
2.3	Процесс экстракции экидистероидов из н/ч смолевки брагуйской	
3. ГЛАВА. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ЧАСТЬ		
3.1	Подбор растворителя для экстракции экидистероидов из н/ч смолевки брагуйской	
3.2	Влияние степени измельчения сырья на процесс экстракции экидистероидов из н/ч смолевки брагуйской	
3.3	Очистка и извлечение селебена из водного раствора	
3.4	Извлечение экидистероидов из очищенного раствора	
3.5	Подбор наполнителя для сушки селебена	
3.6.	Описание принципиальной технологической схемы получения субстанции селебена из н/ч смолевки брагуйской	
ГЛАВА 4. СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУБСТАНЦИИ ЛЕМАРИНА		
ЗАКЛЮЧЕНИЯ		
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ЛИТЕРАТУР		
ПРИЛОЖЕНИЕ		

КИРИШ

Мавзунинг долзарблиги: Даволаш ва олдини олиш учун қўлланиладиган препаратлар орасида ўсимлик адаптогенлари муҳим ўрин эгаллайди. Ўзининг ноёб хусусиятлари туфайли, даволаш таъсири кенглиги, салбий таъсирлари камлиги ва қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлари кам, адаптоген таъсирларга эга бўлган дорилар бир қатор касалликларни даволаш ва олдини олиш учун қўлланиб келинмоқда [1-4].

Ўсимлик эстрогенлари фаоллиги жихатидан синтетик дори воситаларидан қолишмайди, бироқ уларнинг захарли таъсири нисбатан кам, нишон-органларга енгил таъсир кўрсатади, аллергия кўзғатмайди, тератогенлик и кумулятивлик хусусиятига эга бўлмайди.

Диссертация мавзуси бўйича халқаро тадқиқотларни кўриб чиқиш.

Германиянинг Марбург физиологик кимё институти, Хитойнинг Синьдзян физика ва кимё техника институти, Россиянинг Санкт-Петербург давлат медицина университети, Швейцариянинг зоология институти, Польшанинг Варшава университети каби йирик илмий тадқиқот марказларининг қатор нашрларида янги экдистероид сақловчи ўсимликлардан экдистероид моддасини ажратиб олиш, фармакологик таъсирлари ва экдистероидлар механизми кўрсатиб ўтилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Илк бор тўқима гормони α -экзидонни тут ипак куртидан 1954 йил Бутенандт ва Карлсон томонидан ажратиб олинган. Ўсимлик объектларидага экдистероидлар 1966 йилда Япон олими К. Наканиси томонидан кашф қилинган. Дунёнинг ўнлаб лабораториялари олимлари томонидан деярли 90 оилага мансуб ўсимликларда кўплаб экдистероидлар мавжудлиги аниқланган. Р.Лафонт, Ж.Ричард (Франция), Ж.Коолман (Германия), Р.Д.Ватсон, М.Ж.Томсон (АҚШ) каби олинлар катта хисса қўшганлар.

Ўзбекистонда экдистероидларни ўрганиш ЎзР ФА академиги С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимликлар моддалари кимёси институтида профессор Н.К. Абубакиров томонидан бошланган. Дунёда биринчи марта

экистероидлар асосида адаптоген хусусиятга эга экистен дори воситаси яратилган ва медицина амалиётига тадбиқ қилинган. Экистеннинг физиологик таъсири А.Г.Курмуков ва В.Н. Сиров томонидан ўрганилган.

Тадқиқот мақсади экистероидлар асосида дори субстанциясини ишлаб чиқариш технологиясини яратишдан иборат.

Тадқиқот объекти шифобахш ўсимлик *Silene brahuica* хисобланади.

Тадқиқот предмети – фитоэкистероидлар.

Тадқиқот усуллари. Ишни бажаришда қаттиқ-суяқ тизимларда технологик экстракциялар, физик-кимёвий (УВ-спектроскопия) ва аналитик (юпка қаватли хроматография, спектрофотометрик, фотоколориметрик, ЮССХ) усуллар қўлланилди.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

–*Silene brahuica* ер устки қисмининг экистероидларининг экстракция жараёнлари ўрганилди. Экистероидларни ажратиш учун танловчан экстрагент бу 90 % ли этил спирти эканлиги аниқланган.

–Математик режалаштириш усули орқали, хом-ашё таркибидан керакли маҳсулотларни 98% гача ажратиб олишни таъминловчи экстракциянинг оптимал режимлари аниқланди.

–Илк бор *Silene brahuica* нинг ер устки қисмидан селебен дори воситасининг субстанциясини олиш технологияси ишлаб чиқилди.

INTRODUCTION

Value of the subject. Among the preparations used in preventive and curative purposes, a special place occupy herbal adaptogens. Due to its unique properties, the breadth of therapeutic intervention, a minimum of side effects and contraindications of preparations with adaptogenic action, have been used in the treatment and prevention of a number of diseases[1-4].

Plant estrogens in activity not inferior to synthetic drugs, however, are less toxic, more gently act on target organs, do not cause allergies, does not have teratogenic and cumulative.

A review of international research on the subject of the dissertation.

In the publications of a number of major research centers such as the Institute of Physiological Chemistry, University of Marburg in Germany, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry of China, St. Petersburg State Medical University of Russia, Institute of Zoology of Switzerland, the University of Warsaw in Poland, and others, noted the allocation of ecdysteroids from the new ecdysteroid-containing plants, the study of the pharmacological actions and mechanism of ecdysteroids.

The degree of research of the problem. The first molting hormone α -ecdysone was isolated from pupae of silkworm in 1954 Butenandt and Carlson. Japanese scientist K. Nakanishi were discovered ecdysteroids in plant facilities in 1966. Scientists dozens of laboratories in the world found a significant number of ecdysteroids in many plant species belonging to nearly 90 families. A great contribution made by such prominent scientists P. Lafont and J. Richard (France), J. Koolman (Germany), R.D. Watson, M.J. Tomson (USA).

In Uzbekistan, chemical research of ecdysteroids started by Professor N.K. Abubakirov at the Institute of Plant Chemistry named by Acad. S.Y. Yunusov AS RUz.

For the first time in the world on the basis of ecdysteroids was created and introduced into medical practice preparation with adaptogenic action Ecdysten. Pharmacological action of Ecdysten studied by A.G. Kurmukov and

V.N.Syrov.

The Purpose of the work is to develop a preparation substance manufacturing technology based ecdysteroid.

The object of the research are medicinal plants: *Silene brahuica*.

Subject of research - phytoecdysteroids.

Research methods. In the work used technological extraction in the systems of solid-liquid, physico-chemical (UV spectroscopy) and analytical (thin layer chromatography, spectrophotometry, photolorimetric, HPLC) methods.

Scientific novelty of the research is as follows:

– The processes of ecdysteroids extraction from the aerial parts of *silenebrahuica*. It was found that selective extractants are 90% ethanol for extraction of ecdysteroids.

– From mathematical experiment planning method, were identified optimal extraction modes to ensure the extraction of target products to 98% of the content in the feed.

– First developed the technology of the drug substance seleben from an elevated part of *Silene brahuica*.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность диссертационной работы. Среди препаратов, применяемых в профилактических и лечебных целях, особое место занимают растительные адаптогены. Благодаря своим уникальным свойствам, широте терапевтического воздействия, минимуму побочных явлений и противопоказаний лекарственные препараты, обладающие адаптогенным действием, нашли применение в лечении и профилактике целого ряда заболеваний [1-4].

Растительные эстрогены по активности не уступают синтетическим препаратам, однако менее токсичны, более мягко действуют на органы-мишени, не вызывают аллергию, не обладают тератогенностью и кумулятивностью.

Настоящая работа выполнена в соответствии с Постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан №283 от 14 августа 1996 г. «О мерах по государственной поддержке развития медицинской и фармацевтической промышленности в Республике Узбекистан» и Президента Республики Узбекистан №ПП–731 от 19 ноября 2007 г. «О программе модернизации предприятий фармацевтической отрасли, техническом и технологическом переоснащении до 2011 года».

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан ППИ-11 «Разработка технологий производства новых лекарственных средств на основе местного природного и синтетического сырья».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.

В публикациях ряда крупнейших научных центров, таких как Институт физиологической химии Марбургского университета Германии, Синьдзянского технического института физики и химии КНР, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета России,

Институт зоологии Швейцарии, Варшавский университет Польши и др. отмечено о выделении экдистероидов из новых экдистероидсодержащих растений, изучении фармакологического действия и механизма экдистероидов.

В связи с этим, разработка новых лекарственных препаратов на основе растительного сырья, а также усовершенствование существующих технологий находится в поле внимания ведущих научно-исследовательских центров. В частности, учеными Института биологии Республики Коми Уральского отделения Академии наук России на основе экдистероидов для профилактики ишемии внедрена биологически активная добавка «Кардистен». Американской компанией «ThermoLife» разработана биологически активная добавка адаптогенного действия E-BOL.

Степень изученности проблемы. Впервые гормон линьки α -экдизон изолирован в 1954 г. Бутенандтом и Карлсоном из куколок тутового шелкопряда. Японским ученым К. Наканиси экдистероиды в объектах растительного происхождения были открыты в 1966 году. Учеными десятков лабораторий мира найдено значительное число экдистероидов, обнаруженных в многочисленных видах растений, принадлежащих почти к 90 семействам. Большой вклад внесли такие крупные ученые Р.Лафонт, Ж. Ричард (Франция), Ж.Коолман (Германия), Р.Д.Ватсон, М.Ж.Томсон (США).

В Узбекистане химические исследования экдистероидов начаты профессором Н.К. Абубакировым в Институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз (ИХРВ АН РУз). Впервые в мире на основе экдистероидов создан и внедрен в медицинскую практику препарат адаптогенного действия экдистен. Фармакологическое действие экдистена изучено А.Г. Курмуковым и В.Н. Сыровым

Целью исследования является разработка технология производства субстанции препарата на основе экдистероидов.

Объектом исследования являются лекарственные растения: *Silene*

brahuica.

Предмет исследования - фитостероиды.

Методы исследования. При выполнении работы использовались технологические экстракция в системах твердое тело–жидкость, физико-химические (УФ-спектроскопии) и аналитические (тонкослойная хроматография, спектрофотометрический, фотоколориметрический, ВЭЖХ) методы.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

– Изучены процессы экстракции стероидов из надземной части *Silene brahuica*. Установлено, что избирательными экстрагентами являются 90% этиловый спирт для извлечения стероидов.

–Методом математического планирования эксперимента определены оптимальные режимы экстракции, обеспечивающие извлечение целевых продуктов до 98% от содержания в сырье.

–Впервые разработаны технологии получения субстанции препарата селебен из надземной части *Silene brahuica*.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

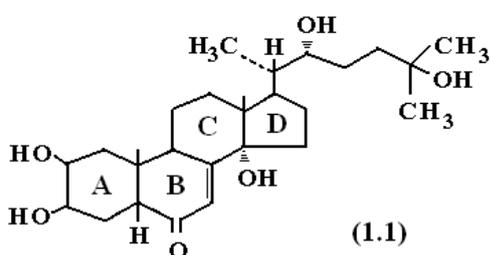
1.1. Краткая характеристика экистероидов, распространение их в природе и роль в жизни живых организмов

Экистероиды представляют собой довольно большую группу стероидных соединений, встречающихся в животном и растительном мире и играющих важную роль в регулировании жизненных процессов.

Термин «экистероид» происходит от греческого слова «экизис» (линька) и объединяет в себе группу полигидроксилированных стероидов, обладающих структурой, подобной гормону линьки и метаморфоза у членистоногих [9-17].

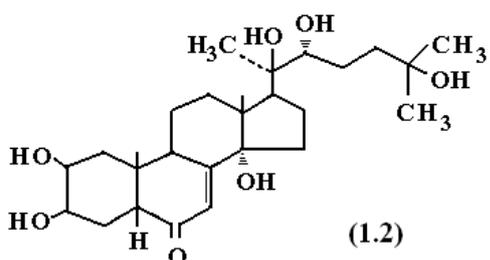
В 1939 г. Беккером и Плагге были выделены активные экстракты из личинок и куколок мясной мухи *Calliphora erythrocephala*, содержащих гормоны линьки [18].

Впервые гормон линьки α -экизон изолирован в 1954 г. Бутенандтом и



Карлсоном из куколок тутового шелкопряда *Bombyx mori* [19]. Позднее была определена принадлежность этого вещества $C_{27}H_{44}O_6$

(1.1) к классу стероидов, установлена его структура [20-22]. Вслед за выделением α -экизона из куколок *B. mori* Карлсоном [23], а



позднее и другими исследователями [24, 25]

был изолирован экистерон (β -экизон) $C_{27}H_{44}O_7$ (1.2), обладающий личинной активностью.

Экистерон – белое с кремоватым оттенком кристаллическое соединение, хорошо растворимое в метиловом и этиловом спиртах, мало растворимое в воде, практически нерастворимое в хлороформе. Экистерон устойчив в нейтральной среде, неустойчив в кислой и щелочных средах. Кислоты вызывают у экистерона отщепление 14-гидроксильной группы с

образованием смеси ненасыщенных соединений [26]. Под воздействием щелочей происходит его эпимеризация по С-5 с переходом к 5 α -изомеру [27].

Дальнейшие исследования выявили в организмах различных насекомых и ракообразных ряд соединений подобных α -экдизону и экдистерону [28-31].

Обычно экдистероиды по числу атомов углерода в стероидном скелете разделяют на шесть групп: С-19, С-21, С-24, С-27, С-28 и С-29 экдистероиды [32].

Гормоны линьки, выделенные из животных организмов, преимущественно относятся к третьей и четвертой группе соединений, в то время как в растительном сырье встречаются все шесть групп экдистероидов.

Экдистероиды в объектах растительного происхождения были открыты в 1966 году К. Наканиси с сотрудниками [33].

Почти одновременно австралийские химики Гольбрайт и Хорн [34, 35] выделили уже подлинный гормон линьки – экдистерон из *Podocarpus elata*.

Вскоре были выделены экдистерон, инокостерон из *Achyranthes fauriei* [36], полиподин В, экдистерон и α -экдизон из *Polypodium vulgare* [37–40] и экдистерон из *Taxus baccata L.* [41].

Проведенные химические исследования показали, что экдистероиды довольно широко распространены в растительном мире. Они обнаружены у многих видов растений, относящихся к 90 семействам [42-46].

К настоящему времени еще не закончено обследование мировой флоры на содержание фитоэкдистероидов. Однако уже можно сделать вывод, что растения, содержащие фитоэкдистероиды, встречаются достаточно часто среди папоротникообразных, голосеменных и покрытосеменных. Отсутствуют сведения о наличии экдистероидов в низших растениях (*Thallophyta*). Следует все же иметь в виду, что из красной морской водоросли *Laurencia pinnata* [47, 48] выделен пиннастерол, а из грибов *Polyporus versicolor* – 3 β ,5 α ,9 α -триоксиэргоста-7,22-диен-6-он [49, 50] – вещества, по своей структуре близкие к экдистероидам.

Наибольшее содержание экдистерона выявлено в стеблях *Diploclisia*

glaucescens (3,2 % от сухого веса) [51].

Из растений выделены также производные фитоэкдистероидов – эфиры (витикостерон E) и гликозиды-понастерозид A, силенеозид A и т.д. [52, 53].

Фитоэкдистероиды можно условно разделить на основные и родственные экдистероиды [54]. Отличием родственных экдистероидов от основных является отсутствие 14-ОН группы и двойной связи в положении C-7, миграция двойной связи в положение C-8–C-9 или C-14–C-15, или α -ориентация водорода при C-5. Необходимо отметить, что некоторые родственные экдистероиды могут быть биологически активными, кроме того, в одном растении могут содержаться основные и родственные им соединения. Исходя из этого, родственные соединения можно считать метаболитами экдистероидов.

Растительные источники экдистероидов как по качественному, так и по количественному содержанию значительно превосходят животные организмы. В растениях содержание экдистероидов порой достигает до 2,9-3,2 % от массы сухого сырья [51, 55].

Экдистероиды накапливаются в разных органах растений – в цветках, листьях, стеблях, корнях и плодах. Замечено, что они стимулируют синтез белков в растительном организме и активизируют митоз клеток [10]. Содержание фитоэкдистероидов в различных органах растений изменяется в течение всего вегетационного периода. Ряд других исследователей предполагают возможность аллелохимических свойств фитоэкдистероидов, проявляющихся как токсины для насекомых [54, 56, 57].

Установлено, что многократное введение в организм животных фитоэкдистероидов благоприятно сказывается на динамике их роста, а также оказывает определенное тонизирующее воздействие [58].

Было установлено, что стимулирующий эффект экдистероидов не снижается при введении актиномицина D, что указывает на отличный от транскрипционного уровень регуляции [58, 59]. Исследования взаимосвязей

«структура-функция» показали, что наиболее сильно стимулировал синтез белка туркестерон, затем менее активными оказались циастерон и 20-гидроксиэкдизон [60].

Установлено, что 20-гидроксиэкдизон, циастерон, туркестерон, витикостерон E обладают анаболическим эффектом [59, 61-63]. При этом, в отличие от стероидных гормонов позвоночных, экдистероиды не вызывают такие неблагоприятные эффекты, как андрогенный, антигонадотропный и тимолитический [58].

В зависимости от степени гипергликемии, фитозекдистероиды могут оказывать более выраженный эффект, чем широко перорально применяемый антидиабетический препарат манинил [64]. Экдистероиды оказывают гипохолестеринемический эффект за счет снижения биосинтеза холестерина и усиления его катаболизма [58, 65]. 20-гидроксиэкдизон стимулирует конверсию холестерина в желчные кислоты и обладает общеукрепляющим действием [66, 67].

Экдистероиды проявляют широкий спектр биологической активности у позвоночных а также улучшают функцию нервной системы, индуцируют образование ацетилхолинэстеразы в мозге, проявляют нейрон-протективное действие и предлагаются в качестве терапевтического средства при ментальных и поведенческих отклонениях, а также защищают от амнезии, вызываемой диазепамом или алкоголем [68-70].

Экдистероиды улучшают желчевыделительную функцию печени, ускоряют выздоровление в случае гепатита [58, 66, 71], оказывают выраженное лечебное действие при экспериментальном миокардите [72-75] и улучшают функцию почек [76, 77]. Экдистероиды нормализуют измененные показатели иммунного статуса [78-81], вызывают элиминацию лямблий у животных и человека [82, 83], а также они обладают антиоксидантными свойствами и снижают перекисное окисление липидов [84].

Наибольшее число экдистероидсодержащих видов найдено в семействах *Amaranthaceae* (23 вида, принадлежащих к 9 родам), *Asteraceae* (23 вида, в

основном принадлежащих к родам *Rhaponticum* и *Serratula*), *Caryophyllaceae* (125 видов, в основном из родов *Silene* и *Lychnis*), *Chenopodiaceae* (13 видов из 8 родов), *Lamiaceae* (14 видов, причем 13 – из рода *Ajuga*), *Ranunculaceae* (30 видов, из которых 11 видов из рода *Helleborus*). Интересно отметить, что в традиционной медицине разных народов мира в качестве общеукрепляющих средств издавна использовались растения, в которых впоследствии были обнаружены экистероиды: *Achyranthes fauriei* и *Cyathula capitata* («го-шитсу») — в древнем Китае, *Ajuga iva* («чен-джоура») — в Северной Африке, *Pfaffia iresinoides* («сума») — в Латинской Америке, *Rhaponticum carthamoides* («маралий корень») и *Serratula coronata* («серпия») — в Сибири. Известно применение отваров смолёвок *Silene tatarica* и *Oberna behen* для ослабленных пожилых людей у коми-зырян (коми название растений «шлачкан турун»). Экистероиды попадают в организм человека и с обычными пищевыми растениями, такими как, например, шпинат. Высокое содержание экистероидов обнаружено и в забытом пищевом растении марь доброго Генриха (*Chenopodium bonus-henricus*), которое в средние века широко использовалось в пищу во многих европейских странах. Недавно экистероиды обнаружены в растении этого же рода *Chenopodium quinoa* (квиноа или рисовая лебеда). Из семян квиноа местное население Перу и Чили до сих пор получает муку и крупу, а молодые листья используются вместо шпината [85].

Широкий спектр позитивного влияния экистероидов, в частности экистерона, позволяет рассматривать соединения этого класса как весьма перспективные для разработки на их основе эффективных препаратов для повышения работоспособности.

1.2. Препараты на основе экистероидов

В последние годы разработаны научные основы создания агропопуляций левзеи в качестве промышленно возделываемого лекарственного растения. Рентабельность производства основывается на высокой биологической

активности сырья, которая позволяет обходиться меньшими дозами растения и многократно снизить производственные издержки. Все это открывает возможности для разработки новых, обладающих высокой активностью и относительно дешевых препаратов из левзеи.

Биоинфузин – предназначен для внутримышечного и внутривенного введения. Применяется для повышения общей резистентности организма в период патологических состояний различной этиологии, усиления половой активности, лечения респираторных заболеваний. Особенность механизма действия – стимулирующая активность малых и ингибирующее действие больших доз на пролиферативные процессы в организме.

Препарат выпускается в герметически закрытых стеклянных флаконах по 10, 20, 50, 100 и 200 мл. Содержит 0,0005% 20-гидроксиэкдизона.

БЦЛ-ФИТО – предназначен для лечебно-профилактического использования в ветеринарной практике, применяется при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у телят, поросят и птиц.

Препарат обладает высокой антагонистической активностью к кишечной палочке, стрептококкам, протее, стафилококкам и возбудителям дизентерии.

Препарат представляет смесь сильного препарата – пробиотика БЦЛ (три вида микроорганизмов – синергистов) с экстрактом левзеи сафлоровидной, содержит 0,005% 20-гидроксиэкдизона [86, 87].

Экдистерон АСЕ – разработан специально для спортсменов и дополнен комплексом витаминов.

Препарат представляет собой природное соединение стероидной структуры, выделенное из корней и корневищ левзеи сафлоровидной и обогащенное комплексом антиоксидантов (витамины А, С и Е) в оптимальной для спортсменов дозировке [88].

Флавостен – является комбинацией растительных экстрактов, содержащих два синергически действующих фитогормона – экстракт корня *Cianotis vaga* (с содержанием экдистерона 97%) и метоксиизофлавонон, которые оказывают анаболическое и антикатаболическое действие на

мышечные клетки. Экдистерон осуществляет синтез белковых молекул, метоксиизофлавоноидов относится к биофлавоноидам – биоактивным веществам, содержащимся во многих растениях. В комплекс входит витамин В₆ – ключевой витамин в синтезе белков. Флавостен является безопасной добавкой и помимо анаболического действия имеет также мощное антиоксидантное действие, способствует снижению жировых запасов, повышает внутриклеточное дыхание, повышает выносливость, стабилизирует уровень глюкозы и снижает уровень холестерина в крови [89].

Результаты доклинических исследований, проведенных в ЗАО «Адаптоген» (г. Санкт-Петербург), показали, что экдистероидсодержащая субстанция из серпухи венценосной обладает более выраженным гиполипидемическим и противоишемическим действием по сравнению с известным зарубежным препаратом аторвастатин (Pfizer, Германия), а также проявляет значительное антидиабетическое действие. На основании данных доклинических исследований этой субстанции ученые Института биологии Коми НЦ УрО РАН создали три капсулированные формы БАД: **кардистен** – противоишемического, **диастен** – противодиабетического, **адастен** – адаптогенного и иммуностимулирующего действия [90].

Препарат **E-BOL**, предлагаемый компанией ThermoLife, предназначен для усиления мышечного роста, увеличения силы и выносливости, улучшения восстановления организма, уменьшения жировых отложений, адаптации к стрессу, нейрозащиты и поддержки иммунной системы. Препарат содержит экстракты таких растений как *Rhaponticum carthamoides* (99% чистый экдистерон), *Radix Cyathulae* (20% циастерон), *Rhodiola Rosea* (15% розавинов, 5,1% салидрозидов), *Ashwaghanda* (1,5% витанолидов) [91].

На основе экдистерона известно множество препаратов, такие как экстракт левзеи жидкий, сухой экстракт (СЭ) *Rhaponticum*, в области спортивной медицины препараты – EcdyBol, Twinlab Ando Nitrate 4 Full, Anabol X Plus, Pinnocle – Ecdybol и др.

В ИХРВ АН РУз на основе экдистероидов созданы препараты

тонизирующего действия аюстан и эксумид, содержащие различные комбинации экистерона и туркестерона.

Аюстан – препарат, содержащий сумму экистероидов и иридоидов из *Ajuga turkestanica*. Препарат предназначен для применения в качестве адаптогенного, актопротекторного и лактостимулирующего средства [92, 93].

Эксумид – тонизирующий препарат на основе суммы экистероидов *Ajuga turkestanica* [94].

Как видно из приведенных данных, действие большинства этих препаратов основано на действии экистерона. Учитывая вышесказанное, актуальной задачей являлась разработка промышленной технологии получения субстанции лекарственного препарата, содержащего более 90% экистерона.

1.3. Способы получения экистероидов из растительного сырья

Для экистероидов, в том числе и экистерона, не существует способа выделения, универсального для всех видов растительного сырья. Для каждого конкретного сырья разрабатывается наиболее подходящий способ или их сочетание, с учетом физических и химических свойств целевых веществ и особенностей растительного сырья. Для создания универсальной промышленной технологии получения экистероидов нами проведен анализ литературных источников. По этому вопросу ниже приводятся некоторые из методов их выделения и очистки.

Для выделения 20-гидроксиэкидизона и 2-дезоксид-20-гидроксиэкидизона из *Lagochillus platycalyx* [133] высушенное и измельченное сырье экстрагировали 5 раз метанолом. Экстракт концентрировали досуха, разбавляли водой, выпавший осадок удаляли фильтрацией. Водную часть последовательно экстрагировали хлороформом, этилацетатом, затем бутанолом-1. После упаривания растворителей под вакуумом были получены этилацетатная и бутанольная фракции. Бутанольную фракцию разделяли на колонке с силикагелем, элюируя системой хлороформ-метанол в

соотношениях 30:1, 15:1, 9:1, 6:1, 4:1. Выделили 20-гидроксиэкдизон и в очищенных фракциях сравнением с подлинными образцами обнаружили 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизон.

Авторами [134] из н/ч *Silene linicola* выделено 7 экистероидов, в том числе экистерон и туркестерон, по следующей технологии. Воздушно-сухое измельченное сырье (3 кг) экстрагировали 15 л этанола. Экстракт сгущали, разбавляли водой, фильтровали. После дополнительной отгонки этанола в вакууме водный остаток обрабатывали хлороформом. Экистероиды из водного остатка исчерпывающе экстрагировали этилацетатом, затем бутанолом. После упаривания растворителей в вакууме получили 12 г этилацетатной и 30 г бутанольной фракций.

Этилацетатную фракцию хроматографировали на колонке с окисью алюминия (0,5 кг), затем – на колонке с силикагелем. Элюирование проводили в обоих случаях системой хлороформ-метанол (15:1), в результате чего получили 24 мг витикостерона E (выход – 0,0008% к массе сырья), 320 мг (0,017%) 2-дезоксид-экистерона. После промывания колонки системой хлороформ-метанол (9:1) получили 30 мг (0,001%) б-экидизона, 2,22 г (0,073%) полиподина B.

Бутанольную сумму экистероидов (30 г) хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюировали системой хлороформ-метанол (4:1). Выделили 9 г (0,3%) экистерона, 25 мг (0,00083%) туркестерона. Элюированием системой хлороформ-метанол-вода (4:1:0,1) получено 450 мг (0,0015%) интегростерона.

Из семян *Leuzea carthamoides* выделены фитоэкистероиды [100, 135-137] путем экстрагирования семян (1,2 кг) метанолом, обработки сгущенного метанольного экстракта гексаном и экстрагирования фитоэкистероидов бутанолом. Методом колоночной хроматографии выделили 6 мг (0,0005%) рапистерона B, 20 мг (0,0016%) рапистерона C, 8 мг (0,0006%) лестерона, 12 мг (0,001%) рапистерон D-20-ацетата, 15 мг (0,00125%) макистерона A.

Высушенную и измельченную надземную часть *Scutellaria guttata* экстрагировали MeOH. Экстракт последовательно обрабатывали хлороформом, этилацетатом, затем бутанолом-1. Из бутанольной вытяжки метанольного экстракта хроматографическим разделением на колонке с силикагелем были выделены фракции, из которых рехроматографированием, элюируя системами хлороформ–метанол в соотношениях 15:1, 9:1, 4:1, выделили экидистерон и в очищенных фракциях сравнением с подлинными образцами обнаружили б-экидизон и смеси малополярных экидистероидов [138].

Экстракцию фитоэкидистероидов из *Serratula coronata* L. (серпуха венценосная) проводили 40%-ным этанолом, экстракт обрабатывали раствором сульфата цинка и сумму стероидов разделяли на колонке, заполненной сорбентом Диасорб 130-С16Т. После разделения суммарного экстракта были получены α-экидизон, 20-гидроксиэкидизон и инокостерон [139].

Из растения *Silene italica ssp. nemoralis* выделены экидистероиды по следующей схеме (рис 1.1) [140]:



Рис. 1.1. Выделение эхдистероидов из *Silene italica ssp. nemoralis*

Как видно из приведенных примеров, способы выделения эхдистероидов из растительного сырья мало отличаются друг от друга.

Анализируя способы выделения эхдистероидов по стадиям, можно отметить следующее: При экстракции эхдистероидов из сырья во многих случаях используют метанол и этанол (как при комнатной температуре, так и с подогревом). Использование нагретых растворителей для экстракции растительного сырья нецелесообразно, т.к. связано с большими потерями

растворителя и усложнением аппаратуры, кроме того, при этом в экстракт переходит значительно больше сопутствующих веществ, что усложняет последующую его очистку. Использование сложных смесей растворителей для экстракции растительного сырья в промышленных условиях затрудняет их регенерацию и повторное использование.

Процесс удаления гидрофобных примесей из сгущенных экстрактов в основном осуществляется обработкой гексаном, хлороформом, диэтиловым и петролейным эфирами. В некоторых способах получения экистероидов удаление гидрофобных примесей решено иначе, их высаживают в осадок, увеличивая полярность растворителей. Применение гексана, петролейного и диэтилового эфиров для удаления гидрофобных веществ из экстрактов в производственных условиях имеет определенные недостатки, оба растворителя легколетучи и взрывоопасны, кроме того, растворяющая способность петролейного эфира по отношению к растительным гидрофобным веществам невысокая.

Одной из основных технологических стадий является процесс извлечения экистероидов из очищенных водных растворов, и удачный подбор растворителя для этой цели в значительной мере определяет экономичность процесса.

В рассматриваемых способах для извлечения экистероидов из очищенных водных растворов применяют в большинстве случаев н-бутиловый спирт, этилацетат, а в некоторых случаях – их смеси, например, этилацетат-спирт.

Для очистки сырых экстрактов фитоэкистероидов используют, как правило, адсорбционную колоночную хроматографию на окиси алюминия и распределительную хроматографию на силикагеле.

Распределительная хроматография – длительный по времени, малопродуктивный, трудоемкий и нетехнологичный метод, который в основном применяют в исследовательских целях. В промышленном производстве для разделения экистероидов желательно использовать другие способы.

Завершающая стадия – кристаллизация экистероидов, для которой, в зависимости от физико-химических свойств, используют смеси различных растворителей.

В рассмотренных способах выход экистероидов составляет сотые и тысячные доли процента от массы сырья, разработаны они для исследовательских целей, без учета экономики производства и технологичности процессов.

Таким образом, анализ известных способов получения экистероидов из различных видов растительного сырья показывает, что до начала наших экспериментальных технологических исследований не был разработан эффективный и экономический промышленный способ, позволяющий выделять экистероиды из разного вида сырья по упрощенной технологической схеме с высоким выходом и высокой степенью чистоты.

ГЛАВА 2 . ТЕОРИТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СЕЛЕБЕНА ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *SILENE BRAHUICA*

Селебен – сухой экстракт, получаемый из н/ч многолетнего травянистого дикорастущего растения *Silene brahuica* Boiss. (смолевка брагуйская) семейства гвоздичных (*Caryophyllaceae*).

Субстанция селебена представляет собой порошок светло-коричневого или коричневого цвета, гигроскопичный, комкуется, запах слабый, своеобразный, вкус горьковатый. Субстанция селебена содержит не менее 96,0% экидистерона (C₂₇H₄₄O₇).

Экидистерон – 20-β-экидизона (2β, 3β, 14α, 20R, 22R, 25 - гексагидрокси-5β - холестен - 7-ОН-6).

2.1. Ареал и распространение *Silene brahuica*:

***Silene brachuica* Boiss. (смолевка брагуйская, зўрча)** – многолетнее травянистое растение семейства гвоздичных (*Caryophyllaceae*). Стебли многочисленные, с более-менее ветвистым основанием, густокороткопушистые, вверху с примесью железистых волосков, 20-40 см высоты. Листья линейно-ланцетные, острые, густокороткопушистые. Цветы в кистевидных соцветиях, душистые, на очень коротких цветоножках. Лепестки бледнорозовые, 12-13 мм длины. Плод коробочка, яйцевидная, 7-8 мм длины.

Цветет и плодоносит в мае-июне.

Произрастает на каменистых и щебнистых склонах в предгорьях, нижнем и среднем, реже выше, поясах гор.

В Узбекистане смолевка распространена в Ташкентской, Самаркандской, Сурхандарьинской, Кашкадарьинской областях, а также в Ферганской долине.

Общее распространение: Центральная Азия (Тянь-шань, Памиро-Алай, Копет-Даг), Иран, Афганистан.

Смолевка брагуйская участвует в растительных формациях: мятликово-осоковой (Байсунтау), полыни согдийской (Предгорья Чаткальского хребта, Байсунтау), полыни тонкорассеченной (Предгорья Алайского хребта, долина Сох), пырейной (Зеравшанский, Гиссарский хребты), эти фитоценозы занимают большие площади. Основными компонентами растительного покрова этих формаций являются виды рода *Ferula* (*F. tenuisecta*, *F. tschimganica*), *Origanum tythanthum*, *Hypericum perforatum*, *Alcea nudiflora*, *Prangos pabularia* и др.

Общая площадь распространения растения исчисляется сотнями гектаров.

В отчетном году была организована экспедиция на южные склоны Чаткальского хребта (Ташкентская область) и Кураминского хребта (Наманганская область) для изучения распространения и выявления массивов зарослей пригодных для промышленных заготовок.

Были исследованы места произрастания смолевки в верховьях рек Ирташ, Кизилчасай и Чадаксай на предмет наличия сырьевой базы растения. Изучались наличие больших площадей под промысловыми зарослями, плотность запаса сырья и состояние зарослей.

В обследованных вышеуказанных районах сырьевой запас надземной части (н/ч) *S. brachiuca* составил более 6 тонн (в воздушно сухом виде).

2.2 Технология получения различных образцов селебена из н/ч смолевки брагуйской

Проанализировав существующие методы выделения экидистероидов, и изучив по литературным данным химический состав н/ч смолевки брагуйской, где наряду с экидистероном содержатся и другие экидистероиды, [Садиков З.Т. Фитоэкидистероиды растений *Silene brahuica*, *S. claviformis* и

Rhaponticum carthamoides дис. ... канд. хим. наук. – Ташкент, 2005. – 105 с.], мы разработали технологию получения препарата селебен. С целью определения ориентировочной технологии производства селебена, мы проводили ряд экспериментов и получили различные образцы субстанции. Исходя из полученных данных, мы наметили следующую схему технологических операций для производства селебена:

- экстракция н/ч смолевки брагуйской спиртом или метанолом;
- упаривание экстракта до кубового остатка;
- обработка водного остатка экстракционным бензином для отделения малополярных примесей (смола и др.);
- извлечение экистероидов из водного остатка бутанолом (для увеличения полярности растворителей);
- сгущения бутанольного экстракта;
- перемешивание с наполнителем;
- сушка готового продукта;
- фасовка, маркировка и упаковка.

2.3. Процесс экстракции экистероидов из н/ч смолевки брагуйской

Экономические показатели технологии производства биологически активных веществ из растительного сырья во многом зависят от правильного выбора экстрагента и проведения экстракции.

Актуальность данного процесса возрастает при работе с сырьевым источником, содержащим сложный состав экстрагируемых растительных веществ в количестве превышающим более 20% от его массы. К таким сырьевым источникам и относятся н/ч смолевка брагуйская.

С целью проведения эффективной экстракции были изучены параметры, влияющие на выход экистерона из н/ч смолевка брагуйская с содержанием экистерона в сырье 0,2 %, такие как подбор селективного экстрагента, измельченность сырья, температура и динамика процесса.

3. ГЛАВА. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Подбор растворителя для экстракции экистероидов из н/ч смолевки брагуйской

Мы проводили сравнительное экстрагирование образцов измельченной н/ч смолевки брагуйской весом по 0,5 кг. В качестве растворителей применяли этиловый спирт в различной концентрации и метиловый спирт. Для гарантии полного истощения сырья проводили семь последовательных извлечений. Полученные водно-спиртовые извлечения упаривали до удаления органического компонента. В случае экстракции метанолом остаток разбавляли водой, обрабатывали бензином и анализировали.

Полученные результаты по подбору растворителя для процесса экстракции приведены в табл. 3.1.

Как видно из табл. 3.1, метанол, а также 70% – 80%-ный этиловый спирт примерно одинаково извлекают экстрактивные вещества и превосходят по извлекающей способности остальные изученные экстрагенты, но выход экстрактивных веществ тоже увеличивается.

Таблица 3.1

Влияние экстрагента на выход экистерона из н/ч смолевки брагуйской

Тип экстрагента	Сумма экстрактивных веществ к массе сырья, %	Выход суммы экистероидов к массе сырья, %	Выход экистерона от содержания в сырье, %
Метиловый спирт	9,7	0,9102	81,8
Этиловый спирт			
95%	6,3	0,8795	78,8
90%	8,1	0,8924	80,3
80%	11,1	0,9045	81,5
70%	11,8	0,9105	82,1

В результате пришли к выводу, что для получения экстракта с высоким содержанием экидистена и с меньшим количеством сопутствующих веществ, в качестве экстрагента необходимо использовать 90% этиловый спирт.

3.2. Влияние степени измельчения сырья на процесс экстракции экидистероидов из н/ч смолевки брагуйской

Изучали влияние степени измельчения сырья на выход экидистерона и суммы экидистероидов в процессе экстракции, для чего измельченное сырьё калибровали по размерам частиц менее 1,0; 1-5; 5-10, 10-15 мм и неизмельченное товарное сырьё.

По 0,5 кг сырья экстрагировали 90% этиловым спиртом семикратно, настаивая по 8 часов. Полученные спиртовые извлечения упаривали до удаления органического компонента, остаток разбавляли водой, обрабатывали бензином и анализировали.

Результаты изучения выхода экидистерона в зависимости от степени измельчения сырья приведены в табл. 3.2.

Таблица 3.2

Выход экидистерона в зависимости от степени измельчения сырья

Размер частиц, мм	Сумма экстрактивных веществ к массе сырья, %	Выход суммы экидистероидов к массе сырья, %	Выход экидистерона от содержания в сырье, %
Менее 1	8,6	0,9065	82,2
1–5	8,4	0,9014	81,4
5–10	8,2	0,8862	78,7
10–15	8,1	0,8540	75,5
Неизмельченное сырьё	7,9	0,8055	71,9

При экстракции неизмельченного и крупно измельченного сырья поверхность соприкосновения частиц с растворителем мала, процесс проходит медленно, требуется большой расход растворителя. При очень мелком помоле сырья – менее 1 мм процесс ускоряется, однако, из-за плохой

фильтруемости слоя сырья возникают трудности в осуществлении процесса. Для существующих экстракторов оптимальной степенью помола сырья является 1-5 мм.

Влияние температуры на процесс экстракции экистероидов из н/ч смолевки брагуйской

При экстрагировании растительных веществ часто положительный эффект играет температурный фактор. Известно, что с увеличением температуры процесс диффузии ускоряется.

С этой целью изучали процесс влияния температуры на выход суммы экстрактивных веществ и экистена при 20, 30, 40, 50, 60 °С.

В термостате установили ёмкость вместимостью 2,0 л, загрузили 0,5 кг воздушно сухого измельченного сырья, и проводили экстракцию 80% этиловым спиртом семикратно, настаивая по 8 часов. Полученные экстракты упаривали в вакуум-выпарном аппарате (ВВА), остаток разбавляли водой, обрабатывали хлороформом и анализировали.

Полученные результаты влияния температуры на процесс экстракции экистероидов приведены в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Влияние температуры на процесс экстракции экистероидов из н/ч смолевки брагуйской

Температура, °С	Сумма экстрактивных веществ, % к массе сырья	Выход суммы экистероидов к массе сырья, %	Выход экистерона, % от содержания в сырье
20	8,2	0,8985	81,9
30	9,1	0,9014	82,1
40	11,2	0,9056	82,2
50	12,8	0,9102	82,4
60	14,6	0,9157	82,5

При экстракции при разном температурном режиме, но одинаковых условиях установили, что повышение температуры существенно не влияет на выход экистена. С повышением температуры выход экстрактивных веществ увеличивается, но количество экистероидов почти не меняется. То есть, при экстракции в условиях комнатной температуры (20-30 °С) извлечение экистероидов мало отличается от экстракции с подогревом, кроме того повышение температуры отрицательно влияет на чистоту экстракта, т.к. увеличивается извлечение балластных веществ. Выделение экистероидов из такого экстракта затрудняется, поэтому экстрагирование при комнатной температуре наиболее оптимально, так как обеспечивает высокий выход конечного продукта и не требует лишних энергозатрат.

Оптимизация процесса экстракции экистерона из н/ч смолевки брагуйской

Исследование технологических процессов связано с трудоемким и длительным экспериментом. Оптимизация экспериментальных исследований на всех стадиях технологического процесса дает возможность увеличить эффективность научных исследований. Для повышения эффективности в оптимизации и прогнозировании химико-технологических процессов применяют метод математического планирования.

Получив априорную информацию, влияющую на процесс извлечения экистена из сырья, дальнейший поиск оптимальных условий ведения процесса проводили методом математического планирования эксперимента по Боксу-Уилсону.

При этом варьировали следующими факторами: X_1 – время экстрагирования; X_2 – степень измельчения сырья; X_3 – температура экстракции; X_4 – l/d (отношение высоты к диаметру экстрактора); X_5 – концентрация спирта в экстрагенте.

При планировании использовали $\frac{1}{4}$ реплики от полного факторного эксперимента типа 2^5 . Выбрали уровни факторов и интервалы их варьирования (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Факторы и интервалы варьирования

Факторы	Единицы измерения	Уровни факторов			Интервал варьирования
		нижний	основной	верхний	
X ₁	Час	4	5	6	1
X ₂	Мм	3	4	5	1
X ₃	°С	20	40	60	20
X ₄	-	1,0	1,7	2,4	0,7
X ₅	%	70	80	90	10

Параметром оптимизации (Y) выбрали выход экидистерона при первом контакте фаз. Для опытов использовали измельченную н/ч смолевки брагуйской с содержанием экидистерона 0,19% от массы сырья. Опыты проводили в статических условиях в экстракторах емкостью около 7 л, куда загружали по 1 кг сырья.

В табл. 3.5 приведены матрица планирования эксперимента и полученные результаты.

Таблица 3.5

Матрица планирования экспериментов и их результаты

№ опытов	Фактор						Функция отклика			
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	Y ₁	Y ₂	Y _{эксп}	Y _{выч}
1.	+	-	-	+	+	-	30,2	30,8	30,5	30,58
2.	+	-	+	-	+	+	25,6	26,1	25,85	25,6
3.	+	+	-	-	+	-	38,4	37,6	38,0	37,94
4.	+	+	+	+	+	+	27,1	27,5	27,3	27,56
5.	+	-	-	-	-	+	25,3	24,6	24,95	25,2
6.	+	-	+	+	-	-	35,8	36,4	36,1	36,02
7.	+	+	-	+	-	+	27,2	27,6	27,4	27,16
8.	+	+	+	-	-	-	43,0	43,6	43,3	43,38

Результаты опытов представлены в виде уравнения регрессии:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_4 X_4 + b_5 X_5; \quad (3.1)$$

где: b₀, b₁, b₂, b₃, b₄, b₅ – коэффициенты регрессии, которые

вычисляются по формуле:

$$b_i = \frac{\sum_{j=1}^N (X_{ij} \times Y_i)}{N}; \quad (3.2)$$

где: i – номер опыта (1,2,...8); j – номер фактора (1,2,3,4,5); X_{ij} – кодированное значение факторов; N – число опытов, поставленных в независимых условиях.

$$b_0 = 31,68; b_1 = 2,33; b_2 = 1,46; b_3 = -1,35; b_4 = -1,26; b_5 = -5,3.$$

Подставляя рассчитанные значения коэффициентов в уравнение 3.1, получаем:

$$Y = 31,68 + 2,33 X_1 + 1,46 X_2 - 1,35 X_3 - 1,26 X_4 - 5,3 X_5$$

Произвели расчет дисперсии воспроизводимости (табл.3.6).

Таблица 3.6

Статистический анализ

№ опыта	Функция отклика			ΔY_i	ΔY_i^2	S_i^2	$\Delta Y_i'$	$(\Delta Y_i')^2$
	Y_1	Y_2	Y_{cp}					
1	30,2	30,8	30,5	0,3	0,09	0,10	-0,08	0,006
2	25,6	26,1	25,85	0,25	0,063	0,126	0,25	0,06
3	38,4	37,6	38,0	-0,4	0,16	0,32	0,06	0,004
4	27,1	27,5	27,3	0,2	0,04	0,08	-0,26	0,07
5	25,3	24,6	24,95	-0,35	0,123	0,246	-0,25	0,06
6	35,8	36,4	36,1	0,3	0,09	0,18	0,08	0,006
7	27,2	27,6	27,4	0,2	0,04	0,08	0,24	0,058
8	43,0	43,6	43,3	0,3	0,09	0,18	-0,08	0,006
Сумма			253,4			1,312		0,27

Проверяем адекватность дисперсий по критерию Кохрена:

$$G_{\text{экс}} = \frac{S_{\text{max}}^2}{\sum_{i=1}^N S_i^2} \leq G_{\text{кр}}; \quad (3.3)$$

Степень свободы $f_1 = (n-1) = 2-1 = 1$; $f_2 = m(n-1) = 8 \cdot (2-1) = 8$

n - число параллельных опытов; m - число опытов

$$G_{\text{табл.}} = 0,6798$$

Дисперсии однородны, так как $G_{\text{расч.}} < G_{\text{табл.}}$.

Вычислили дисперсию воспроизводимости по формуле:

$$S_y^2 = \frac{2 \sum_{i=1}^N (Y_{iq} - Y)^2}{N} = \frac{\sum_{i=1}^N S_i^2}{N} = 1,392/8 = 0,174 \quad (3.4)$$

Рассчитывали дисперсию коэффициента уравнения регрессии:

$$S_{bi}^2 = 0,174/8 = 0,021 \quad (3.5)$$

Определяли доверительный интервал:

$$\Delta b_i = \pm t S_{bi};$$

где $S_{bi} = \sqrt{S_{bi}^2}$;

t – табличное значение критерия Стьюдента.

$t = 2,306$ при $f = 8$

$$\Delta b_i = \pm 2,306 \quad 0,021 = \pm 0,334$$

Коэффициенты значимы при $b > \Delta b$

Произвели проверку адекватности модели по критерию Фишера:

$$0,27/2 = 0,135$$

где n – число параллельных опытов в i -й строке матрицы;

$$f = N - (K+1) = 8 - (5+1) = 2$$

K – число коэффициентов модели.

$$F_{\text{экс}} = \frac{S_{\text{ад}}^2}{S_y^2} = \frac{46,3322}{10,305} = 4,496$$

$$F_{\text{таб}} = 4,5 \quad \text{для } f_1 = 2, \quad f_2 = 8.$$

В данном случае $F_{\text{расч.}} < F_{\text{таб}}; 4,496 < 4,5$; следовательно, модель адекватно описывает линейное приближение к оптимуму.

Установили, что основное влияние на процесс экстракции экидистерона из н/ч смолевка брагуйская оказывают факторы X_1 – время экстракции и X_5 – концентрация спирта в экстрагенте.

Крутое восхождение не проводили, так как в опыте №8 получили выход 43,3%, что вполне приемлемо при первом контакте фаз.

Таким образом, проведенными исследованиями методом математического планирования эксперимента выявили оптимальные условия экстракции сырья при первом контакте фаз, а именно экстракция 90% спиртом при температуре 20 °С, степени измельчения сырья – 70% прохода через сито диаметром отверстий 5 мм, при $l/d = 1$ и времени экстракции 6 часов.

Кинетика экстракции экистероидов из н/ч смолевки брагуйской

При извлечении биологически-активного соединения из растительного сырья, где ему сопутствует большое количество других веществ, целесообразно изучить кинетику экстракции выделяемого вещества. Недостаточное время контакта сырья с растворителем уменьшает выход продукта, а чрезмерное увеличение времени контакта приводит к получению экстрактов с большим содержанием сопутствующих веществ, что затрудняет дальнейшие технологические операции. Для определения длительности экстрагирования изучена кинетика процесса экстракции экистероидов, для чего анализировалось изменение концентрации экистерона во времени.

Опыты проводили следующим образом: по 1 кг измельченных н/ч смолевки брагуйская загружали в семь экстракторов емкостью по 10 л, в качестве растворителя для извлечения экистероидов использовали 90% этиловый спирт. Экстракцию проводили при комнатной температуре.

В первом экстракторе (опыт № 1) длительность экстрагирования составила 1 час; во втором экстракторе – 2 часа (опыт № 2); в третьем экстракторе – 3 часа (опыт № 3); четвертом экстракторе – 4 часа (опыт № 4); пятом экстракторе – 5 часов (опыт № 5); шестом экстракторе – 6 часов (опыт № 6); седьмом экстракторе – 7 часов (опыт № 7). По истечении этого времени экстракты сливали, упаривали и определяли содержание суммы экистероидов методом ВЭЖХ. Изменение концентрации экистерона в зависимости от времени настаивания при первом контакте фаз представлено в табл. 3.7, из которой видно, что время необходимое для достижения равновесной концентрации при первом контакте фаз составило 5 часов.

Для установления фазового равновесия при втором контакте фаз проводили опыты в следующих условиях: по 1,0 кг измельченного сырья экстрагировали в пяти экстракторах 90%-этиловым спиртом в течение 5 часов (время, необходимое для установления фазового равновесия при первом контакте). Экстракты сливали и заливали свежие порции растворителя. Из первого экстрактора экстракт сливали через 0,5 часа (опыт № 8); из второго – через 1 час (опыт № 9); из третьего – через 2 часа (опыт № 10); из четвертого – через 3 часа (опыт № 11); из пятого – через 4 часа (опыт № 12). Затем экстракты сгущали и в остатке определяли содержание экидистерона. Содержание экидистерона в экстрактах в зависимости от времени настаивания при втором контакте фаз приведено в табл. 3.7, из которой видно, что фазовое равновесие при этом достигается через 3 ч.

Таким же образом исследовали изменение концентрации экидистерона в экстракте при третьем, четвертом и пятом контактах фаз.

Из результатов, приведенных в табл. 3.7, видно, что при третьем контакте фаз равновесие достигается через 2 часа, при четвертом и пятом – через 1 час.

Таблица 3.7

Выход экидистерона из н/ч смолевки брагуйской в зависимости от времени

Время настаивания, ч	Выход экидистерона от содержания в сырье, в %					
	Первый контакт фаз	Второй контакт фаз	Третий контакт фаз	Четвертый контакт фаз	Пятый контакт фаз	Шестой контакт фаз
0,5	13,1	8,2	6,0	4,6	1,8	0,5
1	22,7	14,2	10,8	5,8	3,4	1,4
2	30,9	19,6	15,4	5,8	3,4	1,4
3	37,6	23,2	15,4			
4	43,9	23,2				
5	48,1	23,2				
6	48,1					

Для более наглядного вида результаты, приведенные в табл. 3.7,

отображены в виде диаграммы (рис. 3.1), из которой видно, что кривые экстракции представляют собой типичные изотермы, стремящиеся к равновесию. Причем, необходимое время настаивания при первом контакте фаз составило 5 часов, при втором контакте фаз - 3 часа, при третьем – 2 часа, при четвертом и пятом – 1 час, т.е. здесь показан характер изменения скорости экстракции в зависимости от истощения сырья.

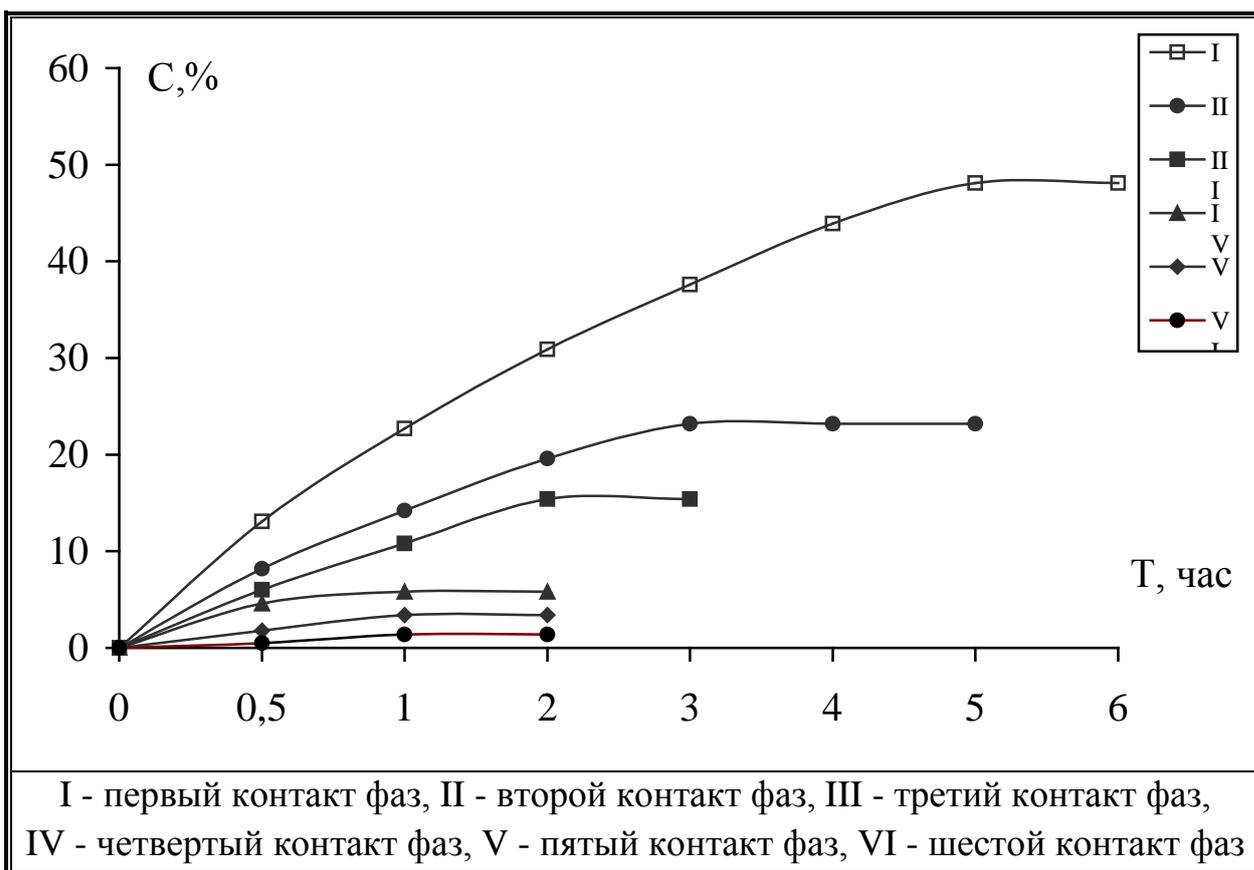


Рис. 3.1. Выход эгдистерона из н/ч смолевки брагуйской во времени при экстракции 90%-этиловым спиртом

Из табл. 3.7 также видно, что при пятом и шестом контактах фаз выход эгдистерона незначительный. За пять сливов степень извлечения составила 95,9 %, что вполне приемлемо для стадии экстракции.

3.3. Очистка и извлечение селебена из водного раствора

В экстракт наряду с экдистероном переходят сопутствующие вещества, такие как хлорофиллы, эфирные масла, сахара, инулин, флавоноиды, дубильные, красящие, смолистые и другие вещества. Очистку сгущенного экстракта осуществляли с использованием метода жидкостно-жидкостной экстракции.

3.3.1. Очистка экстракта из н/ч смолевки брагуйской от сопутствующих веществ

С целью удаления примесей липофильного характера были проведены следующие опыты:

Полученный из 1 кг сырья экстракт упаривали до 0,5 л, добавляли 2 л воды и для удаления остатков спирта концентрировали до 2 л. Раствор экдистероидов разделили на 4 части и обрабатывали органическими растворителями, такими как хлороформ, бензол, экстракционный бензин и этилацетат пятикратно по 200 мл.

Очищенный от липофильных веществ водный раствор экстракта анализировали на содержание экдистерона, а также определяли выход сопутствующих веществ весовым методом (табл.3.8).

Таблица 3.8

Влияние растворителей на очистку экстракта из н/ч смолевки брагуйской

Растворитель	Выход экдистерона, в % от содержания в сырье	Извлекаемые сопутствующие вещества, в % к массе сырья.
Хлороформ	9,6	1,5
Бензол	10,6	1,6
Бензин	3,2	0,7
Этилацетат	16,3	3,2

Как видно из табл. 3.8, при обработке этилацетатом, бензолом и хлороформом выход сопутствующих веществ наибольший, но данные

растворители вместе с сопутствующими веществами также хорошо извлекают экидистерон. При обработке бензином потери экидистерона меньше. Поэтому для очистки экстракта было решено использовать экстракционный бензин.

Динамика процесса очистки экидистерона от сопутствующих веществ

Следующим этапом явилось изучение динамики очищения бензином кубового остатка. Для этого экстрагировали 0,5 кг сырья. Спиртовые экстракты упаривали до 200 мл и разбавляли 400 мл воды. Затем кубовый остаток обрабатывали бензином 5 раз по 200 мл. Каждое извлечение высушивали до достижения постоянного веса.

Результаты опытов приведены в виде диаграммы (рис 3.2).

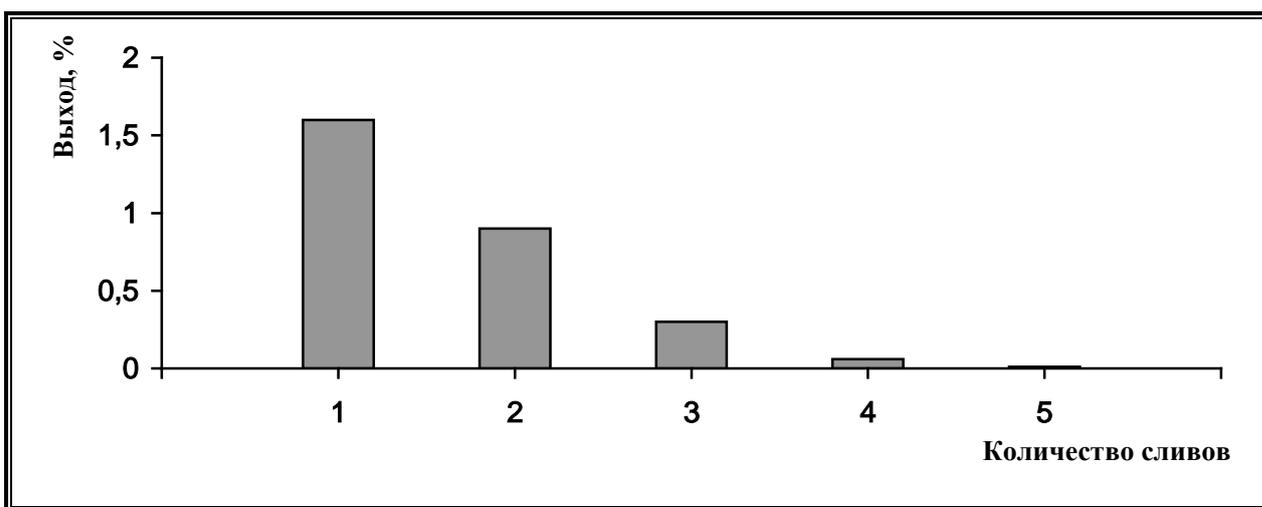


Рис. 3.2. Динамика извлечения сопутствующих веществ

Из рис. 3.2 видно, что для практически исчерпывающего удаления сопутствующих веществ из кубового остатка необходимо не менее трех экстракций экстракционным бензином.

3.4. Извлечение экидестероидов из очищенного раствора

После обработки бензином в водном растворе остается еще большое

количество дубильных, красящих веществ, углеводов и других, близких по своим физико-химическим свойствам экистероидам веществ. Для этого необходимо провести предварительную очистку от значительной части этих соединений.

С целью подбора смеси растворителей для извлечения экистероидов из водного раствора мы провели серию модельных опытов.

Опыты проводили следующим образом: 200 мл полученных очищенных водных растворов экистероидов из н/ч смолевка брагуйская, содержавшие по 2 г экистерона экстрагировали различными смесями по 50 мл десятикратно в одинаковых условиях. Извлечения обезвоживали серноокислым натрием, отгоняли растворитель под вакуумом, сушили до постоянного веса и анализировали выход экистерона. Экспериментальные данные приведены на графике (рис. 3.3).

Как видно из рис. 3.3 лучшими экстрагентами для экстракции экистерона, в частности экистероидов, из водного раствора являются смеси хлороформа с пропанолом-1, пропанолом-2 и бутанол.

Исходя из экономических и технологических соображений, для разрабатываемой технологии мы рекомендовали шестикратную экстракцию бутанолом.

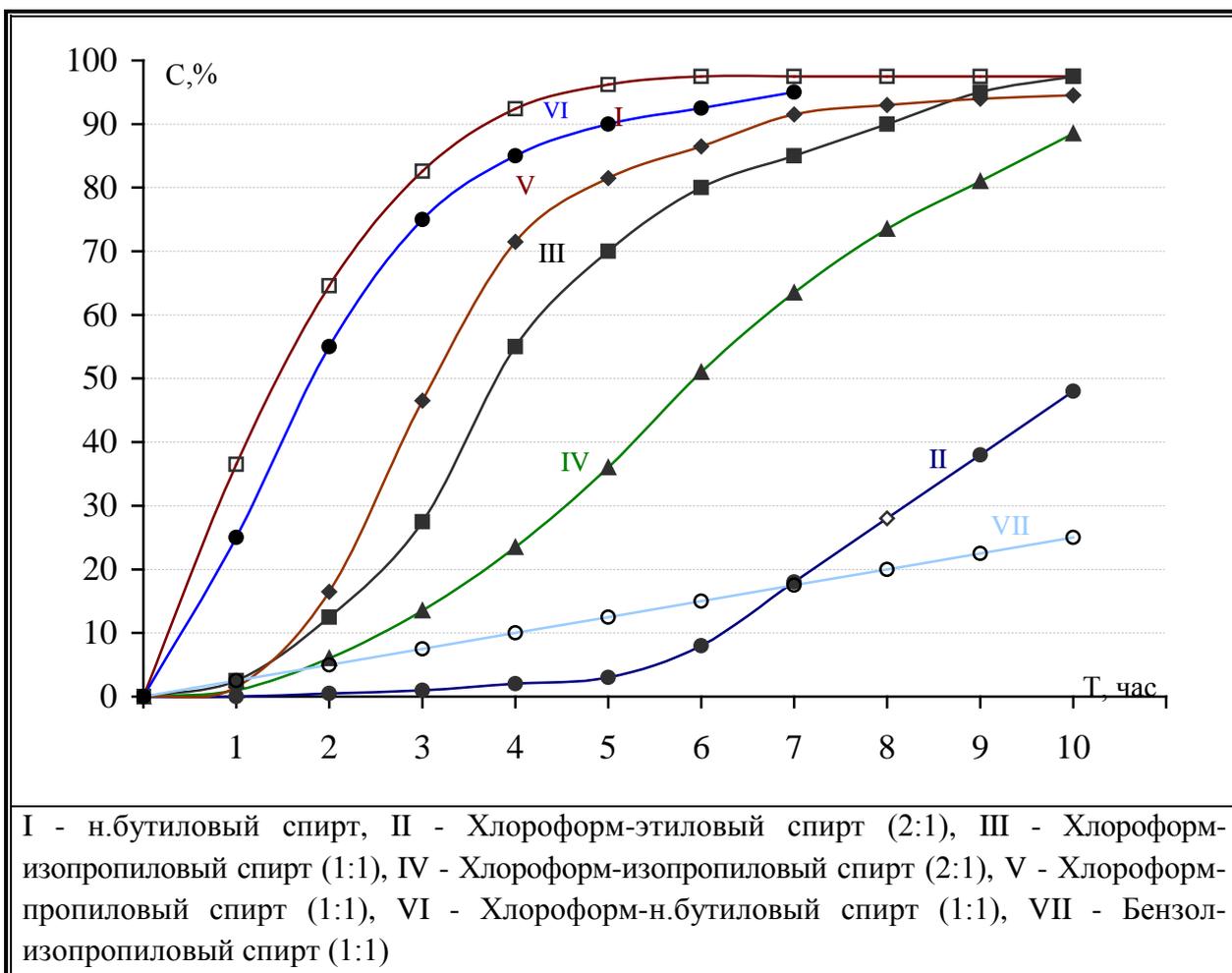


Рис. 3.3. Динамика извлечения экдистерона из водного раствора различными органическими растворителями

3.5. Подбор наполнителя для сушки селебена

При сушке бутанольного экстракта не был получен положительный результат, так как субстанция является гигроскопичным продуктом. Поэтому решено было выбрать наполнитель в необходимом количестве для получения хорошо высушиваемой и стабильной при хранении субстанции.

Опыты проводили по следующей методике: по 1,0 кг измельченного сырья экстрагировали в четырех экстракторах пятикратно этиловым спиртом, объединенные извлечения упаривали и разбавляли водой в соотношении 1:1. Спиртоводные растворы помещали в три делительных колонки и обрабатывали трехкратно бензином. Очищенные растворы экстрагировали бутанолом по 100 мл шесть раз. Объединенные экстракты из каждой колонки

сгущали до полного удаления бутанола, порциями добавляя по 20 мл воды. К густой массе добавляли по 20 г наполнителя и анализировали.

По результатам анализа установлено, что по содержанию экдистероидов в субстанции селебена сахар, мука, крахмал и МКЦ подходят в качестве наполнителей, т.к. проект ВФС регламентируют содержание суммы экдистероидов в субстанции не менее 20%. Однако, при перемешивании экдистероидов с сахаром, мукой и крахмалом, полученные субстанции гигроскопичны, вследствие чего быстро комкуются.

Таким образом, наиболее подходящим компонентом для наполнения селебена является МКЦ (TSh 64-14856526 – 001:2002).

Для изучения степени измельчаемости субстанции селебена были проведены эксперименты, определяющие необходимое количество добавляемого МКЦ.

По 1,0 кг измельченной из н/ч смолевки брагуйской экстрагировали в экстракторах пятикратно этиловым спиртом, объединенные извлечения упаривали и разбавляли водой в соотношении 1:1. Спиртоводные растворы помещали в делительные колонки и обрабатывали трехкратно бензином. Очищенные растворы экстрагировали бутанолом по 100 мл шесть раз. Объединенные экстракты из каждой колонки сгущали, смешивали с разным количеством МКЦ, сушили и анализировали. Результаты опытов приведены в табл. 3.9.

Таблица 3.9

Подбор МКЦ для получения субстанции селебена

Количество добавляемого МКЦ, в г	Соотношение МКЦ – исходное сырье	Содержание экдистерона в селебене, в %	Степень измельчаемости субстанции селебена
35,0	1:3,1	4,7	легко измельчается
30,0	1:3,3	5,2	легко измельчается
25,0	1:4,0	5,6	измельчается
20,0	1:5,0	6,4	измельчается с усилием
15,0	1:6,6	6,9	трудно измельчается

Из табл. 3.9 видно, что при смешивании экидистероидов с МКЦ в количестве, равном соотношению 1:3,1 к исходному сырью, полученная субстанция легко измельчается в порошок, но по содержанию экидистерона не соответствует требованиям проекту ВФС. При соотношении 1:5 и 1:6,6 содержание экидистерона более 20%, но полученная субстанция трудно измельчается. Поэтому при получении субстанции селебена МКЦ необходимо добавлять в соотношениях от 1:3,3 до 1:4,0 МКЦ к исходному сырью.

Количество добавляемой МКЦ может колебаться в зависимости от содержания экидистероидов в исходном сырье.

Перед добавлением МКЦ густой бутанольный экстракт, доведенный до постоянного веса, растворяют в воде. Затем, раствор упаривают до половины объема, смешивают с МКЦ и сушат в сушильном шкафу при температуре 70-80 °С 2-3 часа. Этот процесс обеспечивает равномерное смешивание экидистероидов с МКЦ, а также удаление остаточного количества бутанола.

3.6. Описание принципиальной технологической схемы получения субстанции селебена из н/ч смолевки брагуйской

Результаты проведенных исследований позволили разработать рациональную технологию получения селебена из н/ч смолевки брагуйской (рис. 3.4).

Воздушно-сухую н/ч смолевки брагуйской в количестве 52,5 кг с содержанием влаги 6% измельчают на молотковой мельнице типа ДДК (РМ-1). Степень измельчения сырья - 80% прохода через сито диаметром отверстий 6 мм. Получают 50 кг молотого сырья с содержанием экидистерона 0,16%. Молотое сырье затаривают в мешки, взвешивают (КП-2) и передают на стадию для извлечения из него суммы экидистероидов.

Извлечение экидистероидов из сырья проводят 90% этиловым спиртом в экстракторе (Р-3) настаиванием при комнатной температуре. На решетку

загружаемого экстрактора укладывают фильтродиагональ и засыпают 50 кг молотого сырья и заливают 90% этанолом из мерника (М-9). Экстрагируют пятикратно, настаивая 6-8 часов, на что расходуется 620 л 90% этилового спирта. Экстракты фильтруют через друк-фильтр (Ф-13) и собирают в сборнике (Сб-16, Сб-17). Предварительно проводят шестую экстракцию, экстракт собирают (Сб-16) и передают в экстрактор (Р-3) для первой экстракции последующей загрузки.

После пятикратной экстракции шрот выгружают из экстрактора и загружают в вакуумную барабанную сушилку (Т-11) для регенерации спирта.

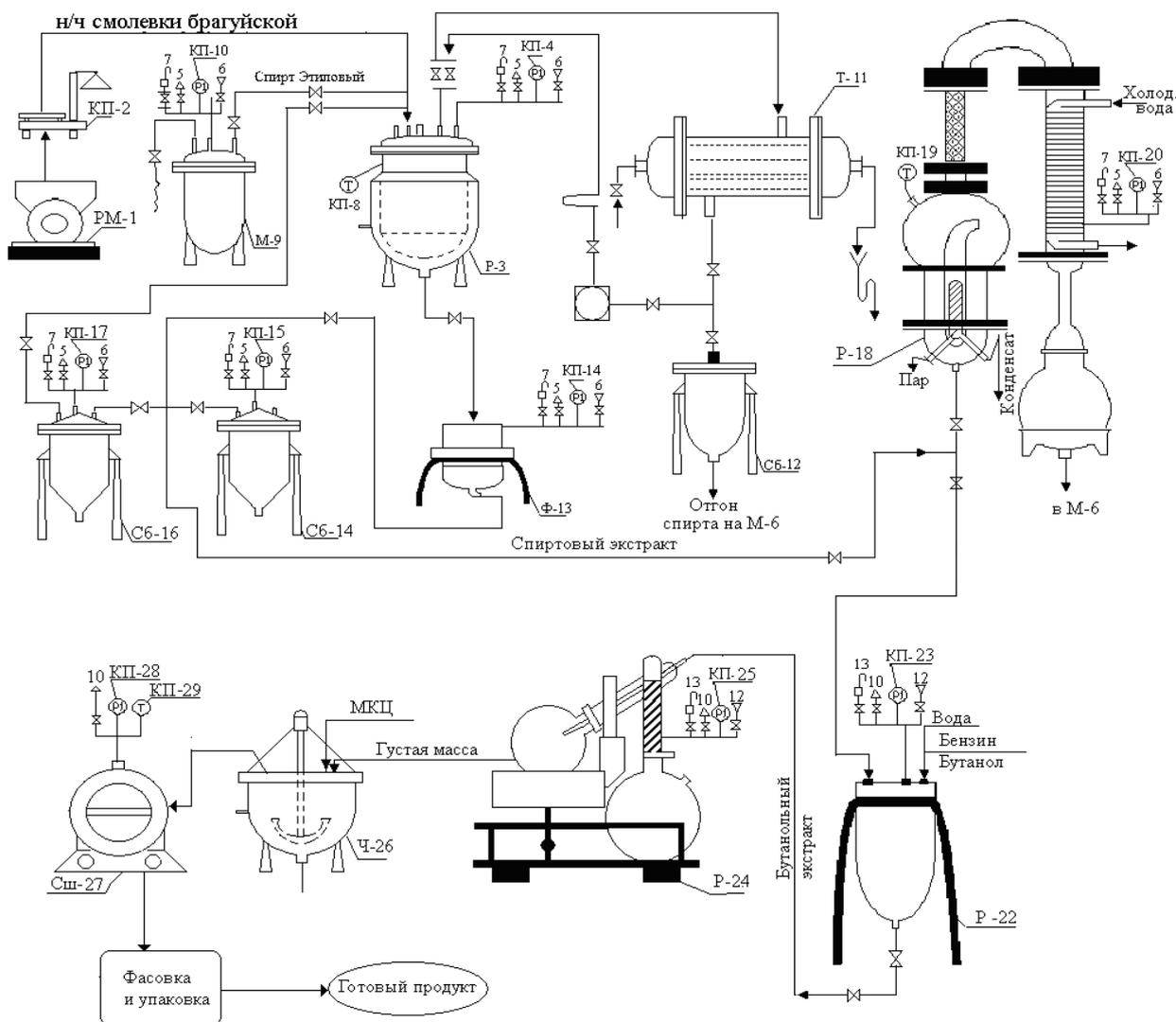


Рис. 3.4. Аппаратурная схема производства субстанции селебена

Отгон спирта из шрота в количестве 60 л собирают в сборнике (Сб-12) и отправляют в мерник (М-9) для повторного использования. Шрот с содержанием экистерона не более 0,048% на сухой вес направляют в отвал.

Объединенный экстракт в количестве 665 л порциями по 20-25 л подают в вакуум – циркуляционный аппарат (ВЦА) (Р-18), где сгущают при температуре 70-80 °С и вакууме 0,6-0,7 атм. до объема 40 л. Отгон спирта сливают в сборник и передают в мерник (М-9) для повторного использования.

Сгущенный экстракт (40 л) заливают в реактор (Р-22), и гидрофобные примеси удаляют обработкой экстракционным бензином пять раз по 15 л. Обработанный бензином раствор объемом 45 л экстрагируют бутанолом шестикратно по 15 л. Извлечения порциями направляют в роторный испаритель (Р-24), где упаривают до полного удаления растворителя, затем добавляют 10 л воды и снова упаривают до половины объема добавленной воды. Водный раствор экистероидов перемешивают с 1,5 кг МКЦ (Ч-26) и сушат в сушильном шкафу (Сш-27) при температуре 105 °С до постоянного веса.

Получают 2,25 кг субстанции селебена. Содержание суммы экистероидов в субстанции составило 20,1%, содержание экистерона - 5%.

Спецификации оборудования, контрольно-измерительных и регулирующих приборов приведены в табл. 3.11.

Таблица 3.11

Перечень оборудования для производства субстанции селебена

Наименование	Техническая характеристика.
1	2
РМ-1 мельница	Тип ДДК, производительность 100 кг/ч. диаметр отверстий сита 6 мм, загрузка и выгрузка вручную.
КП-2 Весы	РП-150 мг, ТУ 25-06. 1307-76. переносные платформные, металлические.
Р-3 Экстракт- тор	Вертикальный, цилиндрический, рубашкой для обогрева паром. Вместимостью - 1000 л. Мешалка лопастная. Разгрузка сырья вручную, растворителя - самотеком, выгрузка шрота вручную, растворителя - под вакуумом, инертным газом.

1	2
КП-4, 14, 15, 17, 20, 23, 25, 28 Вакуум-метр	Тип ОБМ 1-160. ГОСТ 2405-60. Диапазон измерений (-0,1)-(0)– (+0,5) МПа [(-1)-(0)–(+5) кгс/см ²]. Класс точности 1,5.
КП-8, 19,29 Термометр	Манометрический, самопишущий, регулирующий ТГ-312р. Диапазон измерений 0-150 0С. Класс точности 1,0.
Т-11 Теплообменник	Вертикальный, трубчатый, одноходовой. Поверхность теплообменника 5 м ² , длина 1920 мм, диаметр 400 мм.
М-9 Мерник спирта	Вертикальный цилиндрический, с указателем уровня вентильного типа, цена деления 10 л с трубкой для переливания. Загрузка вакуумом, выгрузка самотеком.
Ф-13 Друк – фильтр	Вертикальный цилиндрический, вместимость 300 л, фильтрующая поверхность 0,7 м ² , фильтрующий материал – сукно. Загрузка – давлением инертного газа, выгрузка – под вакуумом.
Сб-14, 16 Сборник	Сборники для спиртового экстракта вместимостью – 630 л. Вертикальный цилиндрический с указателем уровня, цена деления 10 л. Загрузка под вакуумом, выгрузка – давлением.
Сб-12 Сборник	Сборник спирта отгона вместимостью – 250 л. Вертикальный, цилиндрический. Загрузка под вакуумом, выгрузка– давлением.
Р-18 Выпарной аппарат	Циркуляционный - вакуум выпарной аппарат, производительность по воде 50 л/ч. Обогрев паром, охлаждение водой. Загрузка – под вакуумом, выгрузка – самотеком.
Р-22 Реактор	Вертикальный, грушевидной формы, с нижним сливом. Вместимость 100 л. Мешалка якорная. Загрузка – под вакуумом, выгрузка – самотеком.
Р-24 Выпарной аппарат	Испаритель ротационный ИР-10. Производительность по воде – 10 л/ч. Вместимость испарительной колбы =10 л. Загрузка – под вакуумом, выгрузка растворов – самотеком, твердую часть продукта – вручную.
Ч-26 Мешалка	Вертикальный, цилиндрический, рубашкой для обогрева паром. Вместимостью - 500 л. Мешалка лопастная. Разгрузка сырья вручную, растворителя - самотеком, выгрузка вручную.
Сш-40 Сушильный шкаф	Вакуум сушильный шкаф ВШ-0,35. Вместимость – 35 л. Загрузка и выгрузка вручную.

Схема производственных помещений и расположения оборудования приведены в рис. 3.5

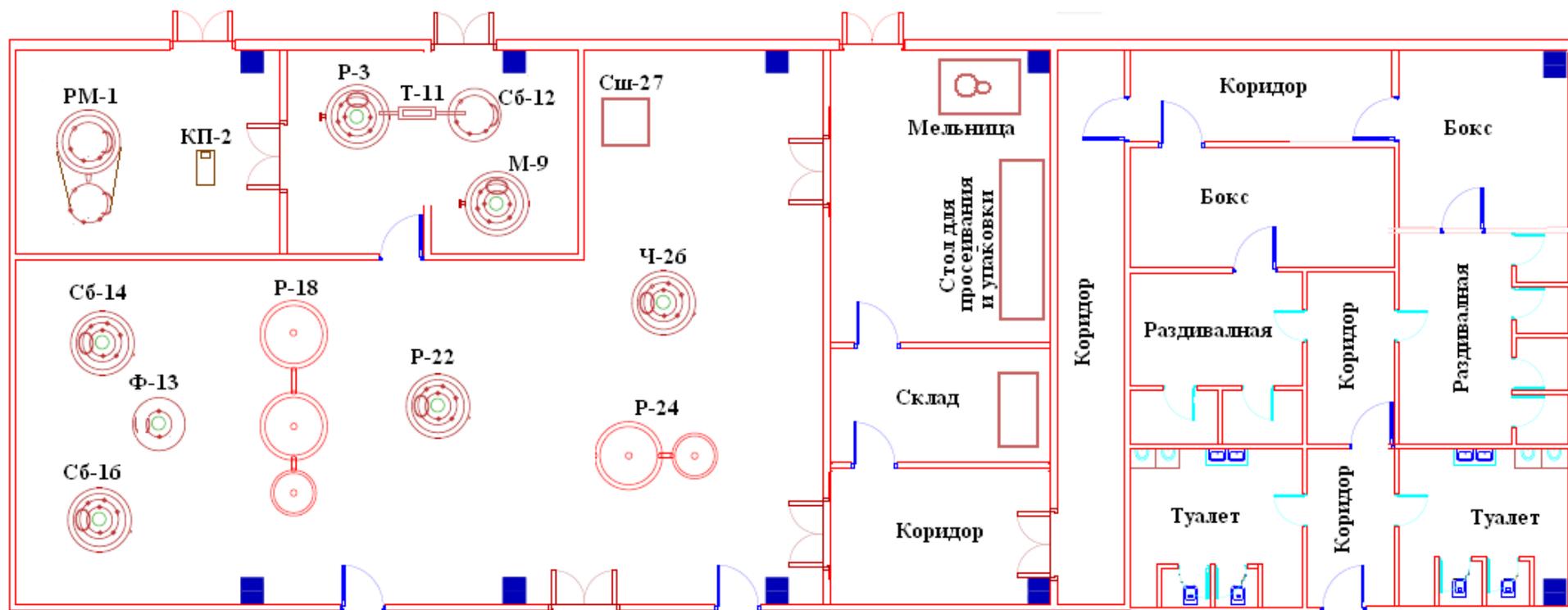


Рис. 3.4. Схема производственных помещений с оборудованием (вид сверху)

ГЛАВА III. ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

3.1. Необходимое сырьё и материалы и их расходы для получения субстанции селебена

Таблица 11

Данные по расходу сырья и материалов для производства 1 кг селебена

Название сырья и материалов	Ед. измерения	Необходимое сырьё и материалы для получения 1 кг субстанции селебена	Расход (потери) сырья и материалов для получения 1 кг субстанции селебена
Надземные части смолевки брагуйской	кг	20,0	20,0
Этиловый спирт ректификат	л	160,0	10,0
Вода очищенная	л	20,0	20,0
Бутанол	л	50,0	4,0
Экст. бензин	кг	50,0	5,0
МКЦ	кг	0,5	0,5

Таблица 12

Расчёт трудозатрат для производства 1 кг селебена

	Кол-во	Разряд	Должность оклад, сум	Норма времени, час	Зарплата за выпол. объем работы, сум
Технолог	1	10	1288810	30	716950
Аппаратчик	2	6	68820	40	1376410
итого					2093360

Таблица 13

Расчет цены для 1 кг селебена

Основная зарплата исполнителей.....	2093360
Отчисления в соц.страх 24 %...	502406
Материальные затраты и сырье.....	500000
Амортизационные начисления.....	15670
Производственные расходы.....	100844
Производственная себестоимость.....	3212280
Накладные расходы.....	237029
Прибыль (40%).	1284912
Стоимость	4734221

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ибрагимов А.Я. Особенности анализа лекарственного растительного сырья // Фарм. вестник Узбекистана. – Ташкент, 2006. – №4, – С. 24-26.
2. Рожкова Е.А., Сейфулла Р.Д., Орджоникидзе Г.З. Влияние препаратов природного происхождения на физическую работоспособность экспериментальных животных // Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», XIII: Тезисы докладов. – Москва, 2006. – С. 582.
3. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М. Фармакологическая коррекция умственной и физической работоспособности // Фармакологическая регуляция процессов утомления. – М., 1982. – С. 7–33.
4. Орджоникидзе З.Г., Рожкова Е.А. Действие антиоксидантов растительного происхождения на работоспособность экспериментальных животных // Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», XIII: Тезисы докладов. – Москва, 2006. – С. 582.
5. Heinriksson P., Friksson A., Stege F. Cardiovascular follow-up of patients with prostate cancer treated with single-drug polyestradiol phosphate // Prostate. – 1988. – 13. – P. 257-261.
6. Курмуков А.Г., Ахмедходжаева Х.С. Эстрогенные лекарственные препараты из растений рода ферул. – Ташкент: Ибн–Сино, 1994. – 66 с.
7. Назрулаев С.С., Хушбактова З.А., Сыров В.Н. Эстрогенная активность суммы сложных эфиров терпеноидных спиртов, выделенных из ферулы кухиستانской и ферулы тонкорассеченной // Хим. фарм. журн. – Москва, 2000. – №10 (34). – С. 25-27.
8. Nazrullaev S.S., Syrov V.N., Akhmedkhodjaeva Kh.S., Khushbaktova Z.A. Estrogenic activity of Tefestrol injection medicinal form // 7th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds: Proceed. of the symp. October 16-18, 2007. –Tashkent, 2007. – P. 58.
9. Зибарева Л.Н. Фитоэкдистероиды и другие химические компоненты растений рода *Lychnis* L.: Автореф. дис. канд. биол. наук. – Новосибирск,

1991. – 24 с.

10. Абубакиров Н.К. Фитоэктистероиды цветковых растений (*Ahgiospermae*) // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1981. – №6. – С.685-701.

11. Саатов З., Горовиц М.Б., Абубакиров Н.К. Фитоэктистероиды растений рода *Silene* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1993. – №5. – С. 627-632.

12. Chou W. –S., Lu M. –S. Progress in ecdysone research / J.A. Hoffmann. - North-Holland-Elsevier, 1980. – 281.

13. Балтаев У.А. Фитоэктистероиды – структура, источники и пути биосинтеза в растениях // Биоорганическая химия – Москва, 2000. – Т. 26. – № 12. – С. 892-925.

14. Fukuzawa A., Kumagai Y. Acetylpinnasterol and pinnasterol, ecdysone – like metabolites, from the marine red alga *Laurenca Pinnata* Yamada // Tetrahedron Lett. – New York, 1981. – Vol. 22. – P. 4085-4086.

15. Dinan L. Phytoecdysteroids: biological aspects// Phytochemistry – New York, 2000. – Vol. 57. – P. 325-339.

16. Volodin V., Chadin I., Whiting P., Dinan L. Screening plants of European North-East Russia for ecdysteroids // Biochemical Systematics and Ecology – , 2002. – Vol. 30. – Is. 6. – P. 525-578.

17. Goodwin T.W., Horn D.H.N., Carlson P. Ecdysteroids: A genetic term // Nature – London/Washington, 1978. – Vol. 272. – P. 122-131.

18. Becker E., Plagge E., Über das die Pupariumbildung auslösende Hormon der Fliegen. Biol., bl., 1939. – 59. – S. 326.

19. Butenandt A., Karlson P. Über die Isolierung eines Metamorphose – hormones der Insecten in kristallisierten Form // Z. Naturforsch. – , 1954. – Bd 9. – S. 389-391.

20. Karlson P., Hoffmeister H., Hummel H., Hocks P., Spitteller G. Zur Chemie des Ecdysons. VI. Reactionen des Ecdysonmollkьls // Chem. Ber. - Berlin, 1965. – Bd. 98. – S. 2394-2402.

21. Karlson P., Hoffmeister H., Hoppe W., Huber R. Zur Chemie des

Ecdysones. Liebings Ann. Chem. – Weinheim, 1963. – Bd. 662. – S. 1-20.

22. Hoppe W., Huber R. Bestimmung des Sterin-Skeletts und Seiner Orientierung mit diffuser Röntgenstreuung in Kristallen Von Ecdyson // Chem. Ber. – Berlin, 1965. – Bd. 98. – S. 2353-2360.

23. Karlson P. Biochemical studies on insect hormones // Vitamins and Hormones. – 1956. – 14. – P. 227.

24. Hocks P., Wicchert R. 20-Hydroxy-Ecdyson, isoliert aus Insecten // Tetrahedron Lett. – New York, 1966. – P. 2989-2993.

25. Hoffmeister H. Ecdysteroids ein neues Häutungshormon der Insecten // Angew. Chem. – Weinheim, 1966. – Bd. 78. – S. 269-270.

26. Hoffmeister H. und Grützmaker. Zur chemie des Ecdysterons // Tetrahedron Lett. – New York, 1966. – Vol. 33. – P. 4017-4023.

27. Yakugaki Zasshi, Ogawa S., Nisimoto N., Okamoto N. and Takemoto T. Studies on the Constituents of *Achyranthis* Radix. VIII. The Insect-Moulting Substances in *Achyranthis* Genus // J. Pharm. Soc. Japan. – Tokio, 1971. – Vol. 91. – № 9. – P. 916-920.

28. Koolman J. Ecdysone. – Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 1989. – 482 p.

29. Karlson P., Skinner D.M. Attempted extraction of crustaccan moulting hormone from isolated Y-organ // Nature – London/Washington, 1960. – Vol. 185. – P. 543.

30. Horn D.H.S., Middleton E.J., Wunderlich J.A., Hampshire F. Identity of moulting hormones of insects and crustaceans // J. Chem. Soc. – Chem. Commun. – Cambridge, 1966. – P. 339.

31. Thompson M.J., Kaplanis J.N., Robbins W.E., Yamamoto R.T. 20, 26-dihydroxyecdysone, a new steroid with moulting hormone activity from the *Tobacco hornworm*. *Manduca Sexta* (Johannson) // J. Chem. Soc. – Chem. Commun. – Cambridge, 1967. – P. 650.

32. Ахрем А.А., Левина И.С., Титов Ю.А. Экдизоны – стероидные гормоны насекомых. – Минск: Изд-во «Наука и техника», 1973. – 231с.

33. Nakanishi K., Koreeda M., Sasaki S., Chang M.L., Hsu H.Y. Insect hormones. The structure of Ponasterone A, an insect moulting hormone from the leaves of *Podocarpus nakaii* Hay // J. Chem. Soc. – Chem. Commun. – Cambridge, 1966. – P. 915–917.
34. Galbraith M.H., Horn D.H.S. An insect moulting hormone from a plant // J. Chem. Soc. – Chem. Commun. – Cambridge, 1966. – P. 905–906.
35. Galbraith M.H., Horn D.H.S. Insect moulting hormones: crusecdysone (20-Hydroxyecdysone) from *Podocarpus elatus* // Aust. J. Chem. – Colling Wood, 1969. – Vol. 22. – P. 1045–1057.
36. Ogawa S., Nishimoto N., Okamoto N., Takemoto T. Studies on the constituents of *Achyranthis* radix. VIII. The insect-moulting substances in *Achyranthes* genus (Supplement 2) // J. Pharm. Soc. Japan. – Tokio, 1971. – Vol. 91. – P. 916–920.
37. Jizba J., Herout V., Sorm F. Isolation of ecdysterone (Crustecdysone) from *Polypodium vulgare* L. rhizomes // Tetrahedron Lett. – New York, 1967. – P. 1689–1691.
38. Jizba J., Herout V., Sorm F. Polypodine B – a novel ecdysone-like substances from plant material // Tetrahedron Lett. – New York, 1967. – P. 5139–5143.
39. Heinrich G., Hoffmeister H. Ecdysone als Begleitsubstanz des Ecdysterons in *Polypodium vulgare* L. // Experientia. – Basel, 1967. – Vol. 23. – P. 995.
40. Heinrich G., Hoffmeister H. 5 β -Hydroxy ecdysterone, ein Pflanzensteroid mit H α utingshormonaktivitt aus *Polypodium vulgare* L. // Tetrahedron Lett. – New York, 1968. – P. 6063–6064.
41. H. Hoffmeister, G. Heinrich, G.B. Staal, W.J. van der Burg. Mber das Vorkommen von Ecdysterone in Eiben // Naturwis. – Weinheim, 1967. – Vol. 54. P. 471.
42. Girault J.-P., Bathori M., Kalasz H., Mathe I., Lafont R. Sidisterone, a C24

Ecdysteroid from *Silene dioica* and *Silene otites* // J. Nat. Prod. – Washington, 1996. – V. 59. – P. 522.

43. Зибарева Л. Н., Еремина В. И., Иванова Н. А. Новые экдистероидоносные виды рода *Silene* L. и динамика содержания в них экдистерона // Растительные ресурсы. – Ленинград, 1997. – Т. 33. – Вып. 3. – С. 73–76.

44. Bathori M. Purification and characterisation of plant ecdysteroids of *Silene species* // Trends in Analytical Chemistry. – 1998. – Vol. 17. – № 6. – P. 372–383.

45. Рамазанов Н.Ш. Фитоэкдистероиды растений рода *Silene tomentella*, *Rhaponticum carthamodes* и метаболиты экдистерона: дис. ... канд. хим. наук. – Ташкент, 1998. – 114 с.

46. Рамазанов Н.Ш. Фитоэкдистероиды и другие биологически активные соединения растений рода *Ajuga* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 2005. – № 3. – С.293-298.

47. Fukuzawa A., Kumagai Y., Masamune T. Acetyl-Pinnasterol and Pimmasterol, Ecdyson-like Metabolites from the Marine Red Alga *Laurencia pinnata* Yamada // Tetrahedron Lett. – New York, 1981. – № 22. – P. 4085–4086.

48. Fukuzawa A., Miyamoto M., Kumagai Y., Masamune T. Ecdyson-like Metabolites, 14- α -Hydroxypinnasterols from the Red Alga *Laurencia pinnata* // Phytochemistry. – Oxford – New York, 1986. – Vol. 25. – P. 1305–1307.

49. Hirotsani M., Asaka I., Ino C. Ganoderic acid derivatives and ergosta-4,7,22-triene-3,6-dione from *Ganoderma lucidum* // Phytochemistry. – Oxford – New York, 1987. – Vol. 27. – P. 2797–2803.

50. Valisolalao J., Lun B., Ourisson G. Steroides cytotoxiques de *Polyporus versicolor* // Tetrahedron Lett. – New York, 1983. – Vol. 39. – P. 2779–2785.

51. Bandara B.M.R., Jajaringhe L., Karunarathe V. Ecdysterone from Stem of *Diploslisia glaucescens* // Phytochemistry. – Oxford – New York, 1989. – Vol. 28. – P. 1073–1075.

52. Зацны И.Л., Горовиц М.Б., Абубакиров Н.К. Фитоэкдизоны *Serratula*. Витикостерон E из *Serratula sogdiana* и его частичный синтез // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1973. – № 2. – С. 175-178.
53. Саатов З., Горовиц М.Б., Абдуллаев Н.Д., Усманов Б.З., Абубакиров Н.К. Фитоэкдистероиды растений рода *Silene*. III. Силенеозид А – новый гликозидный экдистероид *Silene brahuica* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1981. – № 6. – С. 738-744.
54. Lafont R., Horn D.H.S. Phytoecdysteroids: Structures and Occurrence // Ecdysone Ed. Koolman J., Georg-Thieme-Verlag., – Stuttgart. – New York, 1989. – P. 39-64.
55. Saatov Z., Syrov V.N., Mamatkhanov A.U., Abubakirov N.K. Phytoecdysteroids of plants of the genus *Ajuga* and their biological activity. 1. Distribution and chemical structures of the compounds isolated // Chemistry of Natural Compounds. – New York, 1994. – № 30(2). – P. 138-145.
56. Koolman J. Ecdysteroids (Review) // Zoological Science. – 1990. – Vol. 7. – P. 563-580.
57. Bergamasco R., Horn D.H.S. Distribution and role of insect hormones in plants // Jn: Invertebrate Endocrinology. – New York, 1983. – Vol. 1. – P. 627-654.
58. Сыров В.Н. Фармакологическое исследование фитоэкдистероидов растений родов *Rhaponticum*, *Silene* и *Ajuga*: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ташкент, 1996. – 36 с.
59. Сыров В.Н. К механизму анаболического действия фитоэкдистероидов в организме млекопитающих // Биол. науки. – Москва, 1984. – № 11. – С. 16-20.
60. Сыров В.Н., Саатов З., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханов А.У. Зависимость структура–метаболическое действие фитоэкдистероидов, выделенных из растений центрально-азиатского региона // Хим.-фарм. журн. – Москва, 2001. – № 12. – С. 23-27.
61. Черных Н.С., Шимановский Н.Л., Шутко Г.В., Сыров В.Н.

Действия метандростенолона и экдистерона на физическую выносливость животных и обмен белков в скелетных мышцах // Фармаколог. и токсикол. – Москва, 1998. – № 6. – С. 57-60.

62. Дружинина Н.А., Муталов С.Е., Ахметшина Р.Р. Сравнительная эффективность поливитаминного препарата АЛВИТИЛ в комплексной реабилитации часто болеющих детей дошкольного возраста. // Персональное сообщение, сайт www.solvay-pharma.ru. – 2002. – 8с.

63. Суздальницкий Р.С., Левандо В.А. Иммунологические аспекты спортивной деятельности человека // Теория и практика физической культуры. – Москва, 1998. – № 10. – С. 43–46.

64. Кутепова Т.А. Гипогликемическая активность суммарного экдистероидного препарата эксумида из *Ajuga turkestanica*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2004. – 21 с.

65. Миронова В.Н., Холодова Ю.Д., Скачкова Т.Ф. Гипохолестеринемическое действие фитоэкдизонов при экспериментальной гиперхолестеринемии у крыс // Вопр. мед. химии. – Москва, 1982. – № 3. – С. 101-105.

66. Сыров В.Н., Набиев А.Н., Султанов М.Б. Действие фитоэкдистероидов на желчеотделительную функцию печени в норме и при экспериментальном гепатите // Фармакол. и токсикол. – Москва, 1986. – № 3. – С. 100-103.

67. Анемия – скрытая эпидемия / L. Tim Goodnough, R. Nissenson, F. Adams – Пер. с англ. – М.: «Мега Про», 2004. – 76 с.

68. Catalan R.E., Aragones M.D., Fodoy J.E., Martinez A.M. Ecdysterone induces acetylcholinesterase in mammalian brain // Comparative Biochemistry and Physiology. – 1984. – Vol. 78. – P. 193-195.

69. Aikake A., Matsumoto T., Yamaguchi Y. Cerebral neuron protective agents containing ecdisteroids // Application JP 94-195279/19940819 (Chemical Abstracts 125:1395). – 1996.

70. Xu N., Guo Y., Rui W. Protective effect of ecdysterone on amnesia

induced by diazepam and alcohol // *Zhongguo Yaolixue Yu Dilixue Zazhi*. – 1999. – Vol. 13. – P. 119-122.

71. Сыров В.Н., Мельникова Е.В., Султанов М.Б. Влияние фитоэктистероида эктистерона на течение токсического гепатита у крыс, вызванного гелиатрином // Докл. АН УзССР. – Ташкент, 1981. – № 5. – С. 36-38.

72. Wu X. Use of ecdysteroids in preparing medicine for angiocardiopathy // Application CN 2000–12119/200000731 (Chemical Abstracts). – 2001.

73. Курмуков А.Г., Ермишина О.А. Влияние эктистерона на экспериментальные аритмии, изменения гемодинамики и сократимости миокарда, вызванные окклюзией коронарной артерии // Фармакол. и токсикол. – Москва, 1991. – № 1. – С. 27-29.

74. Зорян Е.В. Поливитамины АЛВИТИЛ в общей концепции взглядов по вопросам современной витаминотерапии. – М.: Информационный буклет. – 2002. – 20 с.

75. Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Ташмухамедова М.А., Султанов М.Б. Влияние 3,5-дирамнозид строфантидина, туркестерона и их комплексного применения на углеводно-фосфорный обмен сердца при экспериментальном миокарде // Узб. биол. журн. – Ташкент, 1985. – № 3. – С. 5-8.

76. Саатов З., Агзамходжаева Д.А., Сыров В.Н. Распространенность фитоэктистероидов в растениях Узбекистана и возможность использования созданных на их основе препаратов в нефрологической практике // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1999. – № 2. – С. 209-215.

77. Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Фармакотерапевтический эффект фитоэктистероидов и неробола при токсическом поражении почек в эксперименте // Эксперим. и клин. фармакол. – Москва, 2001. – № 4. – С. 56-58.

78. Сахибов А.Д., Сыров В.Н., Усманова А.С. и др. Экспериментальный анализ иммунопротекторного действия фитоэктистероидов // Докл. АН УзССР. – Ташкент, 1989. – № 8. – С. 55–57.

79. Тренин Д.С., Володин В.В. 20-гидроксиэктизон как модулятор лимфоцитов и нейтрофилов человека: оценка *in vitro* // Архив биохимии и

физиологии насекомых. – 1999. – Т. 41. – С. 156–161.

80. Кузьмицкий Б.Б., Голубева М.Б., Конопля Н.А. Новые возможности изыскания иммуномодуляторов среди соединений стероидной структуры // Фармакол. токсикол. – 1990. – Т. 53. – № 3. – С. 20–22.

81. Гаврев А.И., Марышева В.В., Шабанов П.Д. Изучение поведения крыс при действии новых антигипоксантов // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: Тезисы докладов 4-й Международной конференции. 2006. – Москва, 2006. – С. 21.

82. Исламова Ж.И. Экспериментально-клиническое исследование эффективности экдистена в лечении лямблиоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2005. – 22 с.

83. Осипова С.О., Исламова Ж.И., Сыров В.Н. Экдистен в лечении лямблиоза // Мед. паразитол. – Москва, 2002. – № 1. – С. 29–32.

84. Kuzmenko A.I., Niki E., Noguchi N. New functions of 20-hydroxyecdysone in lipid peroxidation // J. Oleo Science. – 2001. – Vol. 50. – P. 497–506.

85. Володин В.В. от решения фундаментальных проблем до инновационных проектов // Журн. Медицина и здоровье. – Екатеринбург, 2010. – №1 (45). – С. 30-33.

86. Тимофеев Н.П. Достижения и проблемы в области изучения, использования и прогнозирования биологической активности экдистероидов. Обзор // Бутлеровские сообщения. – 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 7-34

87. Timofeev N.P. *Leuzea carthamoides* DC.: Application Prospects as Pharmpreparations and Biologically Active Components // In Books "Functional Foods for Chronic Diseases" (Ed. D.M. Martirosyan). – Richardson (Texas, USA), D&A Incorporated, 2006. – P. 105-120.

88. Спортивное питание Экдистерон // Источник: <http://бодибилдинг.su>.

89. Витамины / Минералы: Genetic Force FLAVOSTEN // Источник: www.bioman.ru/shop

90. Володин В. Состояние и перспективы биотехнологических исследований // Вестник института биологии Коми НЦ УрО РАН. –

Сыктывкар. – № 8 (130). – С. 2-6.

91. Биодобавки. E-BOL. / Источник: <http://www.ruatlet.ru/index.php>

92. Патент РУз № 1751. Способ получения средства, обладающего тонизирующим, адаптогенным и актопротекторным действием / Маматханов А.У., Арипов Х.Н., Сыров В.Н., Соатов З., Арипджанов А.К., Пулатов А.А., Махсумова Н.С., Тураходжаев М.Т., Джахангиров Ф.Н. // Бюллетень. – 1994. – № 2.

93. Сыров В.Н., Халитов З.И., Ахмедходжаева Х.С., Набиев А.Н., Рябченко В.П. Результаты исследования экстракта живучки туркестанской в качестве лактостимулирующего средства // Ж. Кимё ва фармация – Ташкент, 1998. – №4. – С. 39-43.

94. Маматханов А.У., Сыров В.Н., Соатов З., Юсупов Б.Х., Арипджанов А.К., Тураходжаев М.Т. О рациональном использовании биологически активных веществ из *Ajuga turkestanica* // Ж. Кимё ва фармация – Ташкент, 1996. – №2. – С. 25-27.

95. Джахангирова М. А. Фармакологическое исследование суммарных экидистероидсодержащих препаратов из *Silene brahuica*, *Silene viridiflora* и *Ajuga turkestanica* в качестве актопротекторных средств: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2007. – 23 с.

96. Патент РУз №113. Способ получения экидистена / Маматханов А.У., Сыров В.Н. Шамсутдинов Р.И., Якубова М.Р., Шакиров Т.Т., Ващенко Э.А., Горовиц М.Б., Балтаев У.А., Абубакиров Н.К. // Бюллетень. – 1993. – № 1.

97. Патент РУз № 955. Способ получения экидистена / Маматханов А.У., Саатов З., Сыров В.Н., Арипджанов А.К., Горовиц М.Б., Якубова М.Р., Шакиров Т.Т., Абубакиров Н.К. // Бюллетень. – 1994. – № 2.

98. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР. – М., 1976. – С. 263.

99. Гиршевич Е.Н. Биоэкология левзеи сафлоровидной в условиях Ташкентского оазиса. // Докл. АН УзССР. – Ташкент, 1983. – №5. – С. 50-51.

100. Borovikova E.V., Baltaev U.A. Lesterone, a new phytoecdysteroid from

the seeds of *Leuzea carthamoides* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1999. – № 2. – С. 205–206.

101. Рамазанов Н.Ш., Максимов Е.С., Саатов З., Абдуллаев Н.Д. Фитоэкдистероиды растений рода *Rhaponticum*. Картамостерон В из *Rh. carthamoides* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1997. – № 3. – С. 395.

102. Рамазанов Н.Ш., Максимов Е.С., Саатов З., Абдуллаев Н.Д. Фитоэкдистероиды растений рода *Rhaponticum*. Картамостерон А из *Rh. carthamoides* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1997. – № 3. – С. 392.

103. Karel Vokac, Milos Budesinsky and Juraj Harmatha // Minor Ecdysteroid Components of *Leuzea carthamoides* // Collect. Czech. Chem. Commun. – Prague, 2002. – 67(1). – P. 124-139.

104. Садиқов З.Т., Рамазанов Н.Ш., Саатов З. Фитоэкдистероиды растений рода *Rhaponticum*. Полиподин В-22-О-бензоат из *Rhaponticum carthamoides* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1997. – № 6. – С. 851-853.

105. Садиқов З.Т. Фитоэкдистероиды растений *Silene brahuica*, *S. claviformis* и *Rhaponticum carthamoides* дис. ... канд. хим. наук. – Ташкент, 2005. – 105 с.

106. Рамазанов Н.Ш. Экдистероиды растений родов *Silene*, *Rhaponticum* и *Ajuga* / дис. ... д-ра хим. наук. – Ташкент, 2007. – 206 с.

107. Балтаев У.А. Фитоэкдистероиды растений рода *Rhaponticum*. дис. ... канд. хим. наук. – Ташкент, 1979. – 106 с.

108. Маматханов А.У., Шамсутдинов М-Р.И., Шакиров Т.Т., Выделение экдистерона из корней *Rhaponticum carthamoides* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1980. – № 6. – С. 528-529.

109. Маматханов А.У., Юсупова С.М., Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Технология получения и гипозотемическая активность новых препаратов на основе флавоноидов из левзеи сафлоровидной и ферулы изменчивой // Матер. Респ. Конф. «Современные проблемы химической технологии». – Фергана, 1998. – С. 67.

- 110.Бондаренко О.Н. род *Silene L*, смолевка.. – в кн.: определитель растений Средней Азии. Ташкент: Фан. – 1971. – Т. 2. – С. 253-277.
- 111.Флора СССР. – М. – 1936. – Т.6. Смолевка – *Silene*. – С. 577-691.
- 112.Мамадалиева Н.З., Саатов З., Качала В.В., Шашков А.С. Фитоэктистероиды растений рода *Silene*. 2-дезоксидектистерон-25-ацетат из *Silene wallichiana* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 2002. – № 2. – С. 149-150.
- 113.Мамадалиева Н.З., Рамазанов Н.Ш., Дайнан Л.Н., Саатов З. Фитоэктистероиды растений рода *Silene*. 2-Дезоксидектистерон-3-О-бензоат из *S. wallichiana* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 2000. – № 5. – С. 405.
- 114.Bathori M., Girault J.-P., Kalasz H. New minor ecdysteroids from *Silene otites* (L.) Wib // Pharm and Biomed. Analysis. – 1997. – Vol. 16. – P. 327–336.
- 115.Рамазанов Н.Ш., Максимов Е.С., Саатов З., Абдуллаев Н.Д. Фитоэктистероиды растений рода *Silene*. XVIII. Томентестерон В из *S. tomentella* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1996. – № 1. – С. 59–61.
- 116.Рамазанов Н.Ш., Максимов Е.С., Саатов З., Абдуллаев Н.Д. Фитоэктистероиды растений рода *Silene*. XVII. Томентестерон А из *S. tomentella* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1995. – № 5. – С. 714.
- 117.Baltaev U.A. Ecdysteroid, a phytoecdysteroid from *Silene tatarica* // Phytochemistry. – Oxford – New York, 1998. – Vol. 47. – № 7. – P. 1233–1235.
- 118.Садиков З.Т., Саатов З. Фитоэктистероиды растений рода *Silene* XX. Интегристерон А-25-ацетат из *Silene brahuica* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1999. – № 4. – С. 492-493.
- 119.Sadikov Z.T., Saatov.Z., Girault J.-P., Lafont R. Silentside H, a new phytoecdysteroid from *Silene brahuica* // J. Nat. Prod. – New York, 2000. – Vol. 63. – P. 987-988.
- 120.Sadikov Z., Saatov.Z., Garcia M., Girault J.-P., Lafont R. Ecdysteroids from *Silene claviformis* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 2001. – № 3. – С. 223-225.
- 121.Мамадалиева Н.З., Зибарева Л.Н., Саатов З., Лафонт Р.

Фитоэкдистероиды *Silene viridiflora* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 2003. – № 2. – С. 150-153.

122. Мамадалиева Н.З., Зибарева Л.Н., Лафонт Р., Дайнан Р., Саатов З., Фитоэкдистероиды рода *Silene* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 2004. – № 6. – С. 472-475.

123. Мамадалиева Н.З. *Silene viridiflora*, *S. wallichiana*, *S. linicola* ўсимликлари экдистероидлари ва силеностерон синтези: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Ташкент, 2005. – 21 с.

124. Новожилова Е.В., Рыбин В.Г., Болтенков Е.В. Новые фитоэкдистероидсодержащие виды из сем. *Caryophyllaceae* // Материалы III всероссийской конф. «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья». – Барнаул, 2007. – Книга 2. – С. 204-208.

125. Флора Узбекистана, Ташкент, изд.: АН РУз, –1961. – Т. 5. – 668 с.

126. Камелин Р.В. Флорогенетический анализ естественной флоры горной Средней Азии. – М.: Наука, 1973. – 172 с.

127. Эгамбердиев А.Е., Нигматуллаев А.М. Сырьевые ресурсы и фитогенозы *Ajuga Turkestanica* на юге Узбекистана // Химия природ. соедин. – Ташкент, 2002. – спец. выпуск. – С. 72.

128. Calgano M.P., Camps F., Coll J. A new family of phytoecdysteroids isolated from aerial part of *Ajuga reptans* var *atropurpurea* // Tetrahedron. – New York, 1995. – Vol. 51. – P. 1219–1226.

129. Алексеева Л.И., Лафонт Р., Володин В.В., Лукша В.Г. Экдистероиды *Ajuga reptans* // Физиология растений. 1998. – Т. 45. – № 3. – С. 372–377.

130. Патент РУз № 488. Способ получения вещества, обладающего анаболической активностью, «Туркестерон» / Саатов З., Маматханов А.У., Сыров В.Н., Горовиц М.Б., Якубова М.Р., Хушбактова З.А. Шакиров Т.Т., Абубакиров Н.К. // Расмий ахборотнома. – 1994, – № 1.

131. Саатов З. Экдистероиды растений семейства *Caryfilaceae*, *Labiatae*, *Compositae*. дис. ... докт. хим. наук. – Ташкент: 1993. – 254 с.

132. А.С. Способ лечения хронического гепатита в эксперименте / Сыров В.Н., Соатов З., Набиев А., Маматханов А.У., Хушбактова З.А., Умарова Р.У., Арипджанов А.К., Котенко Л.Д., Якубова М.Р., Пак А., Туляганов Н.Т., Генкина Г.Л., Горовиц М.Б., Шакиров Т.Т., Абубакиров Н.К., Хамидходжаев С.А. // Пол. решение от 20.08.1992.

133. Бойматов И.М., Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш. Экдистероиды растения *Lagochillus platycalyx* // VI всероссийская конф. Химия и технология растительных веществ. Тез. докл. конф. 2010. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 312.

134. Мамадалиева Н.З., Зибарева Л.Н., Саатов З. Фитоэкдистероиды *Silene linicola* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 2002. – № 3. – С. 225–227.

135. Балтаев У.А. Фитоэкдистероиды *Rhaponticum carthamoides*. II. Рапистерон В // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1991. – № 6. – С. 806–808.

136. Балтаев У.А. Фитоэкдистероиды *Rhaponticum carthamoides*. III. Рапистерон В // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1992. – № 2. – С. 231–233.

137. Боровикова Е.Б., Шангараева Г.С., Балтаев У.А. Рапистерон D-20-ацетат из семян *Leuzea carthamoides* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1999. – № 2. – С. 207–208.

138. Утаева З.Р., Бобаев И.Д., Рамазанов Н.Ш. Фитоэкдистероиды растения *Scutellaria guttata* // Актуальные проблемы химии природных соединений: Тез. докл. конф. 18-19 марта 2009. – Ташкент, 2009. – С. 126.

139. Патов С.А. Выделение и встречный синтез гликозидов, обладающих адаптогенными свойствами: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Москва, 2006. – 19 с.

140. Bathori M., Pongracz Z. Phytoecdysteroids – From Isolation to Their Effects on Humans // *Current Medicinal Chemistry* - Bentham Science Publishers Ltd., 2005. – Vol. 12. – № 2. – P. 153-172.

141. Hossein T. Jalali, Zahra J. Ebrahimian, Dmitry V. Evtuguin, Carlos Pascoal Neto. Chemical composition of oleo-gum-resin from *Ferula gummosa* // *Industrial Crops and Products*. – Amsterdam, 2011. – Vol. 33. – P. 549–553.

142. Флора Узбекистана. В 6-ти т. – Ташкент: Изд-во Акад. наук УзССР, 1962. – Т.4. – С. 399-439.
143. Определитель растений Средней Азии. В 10-ти т. – Ташкент: Фан, 1983. – Т.7. – С. 276-313.
144. Барнаулов С.Д., Кирьялов Н.П., Букреева Т.А. Фармакологические свойства некоторых кумаринов видов рода *Ferula* L. // Растительные ресурсы. – Ленинград, 1974. – Т.12. – вып. 2. – С. 259-262.
145. Ekrem Sezik, Erdem Yesilada, Husnitdin Shadidoyatov, Zeynullah Kulieyv, Alim Nigmatullaev, Hamdulla Aripov, Yoshihisa Takaishi, Yoshio Takeda, Gisho Honda. Folk medicine in Uzbekistan I. Toshkent, Djizzax, and Samarqand provinces // Journal of Ethnopharmacology. – Elsevier Ireland Ltd., Shannon, 2004. – Vol. 92. – P. 197–207.
146. Абу Райхан Беруни. Корень ферулы вонючей / Избранные произведения. – Ташкент, Фан, 1974. – 999 с.
147. H. Sadraei, G.R. Asghari, V. Hajhashemi, A. Kolagar, M. Ebrahimi. Spasmolytic activity of essential oil and various extracts of *Ferula gummosa* Boiss. on ileum contractions // Phytomedicine. – New York, 2001. – Vol. 8(5). – P. 370–376.
148. Абу Али ибн Сино. Канон врачебной науки. В 10-ти т. – Ташкент: Ибн Сино, 1996. Т.3. – 424 с.
149. Курмуков А.Г., Ахмедходжаева Х.С. Эстрогенные лекарственные препараты из растений рода ферул. – Ташкент: Ибн–Сино, 1994. – 66 с.
150. Сафина Л.К., Пименов М.Г. Ферулы Казахстана. – Алма-Ата: Наука, 1984. – С. 80.
151. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. В 9-ти т. – Ленинград: Наука, 1988. Т.4. 357 с.
152. Нажимитдинова Н.Н. Фитохимическое изучение корней растений *Ferula tatarica* fish. ex. Spring *Ferula Soongorica* Pal. Ex. Spring. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Ташкент: 2007. – 22 с.
153. Saidkhodzhaev A.I., Mamatkhanov A.U. Terpenoids of plants of the *Ferula* genus. I. Natural carotane derivatives // Chemistry of Natural Compounds.

– New York, 1995. - № 31(6). – P. 645-652.

154. Саидходжаев А.И. Терпеноиды растений рода *Ferula* L. дис. ... докт. хим. наук. – Ташкент: 1984. – 386 с.

155. Lundin E., Micbeli A. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women // *Int. J. Cancer – DKFZ, Germany*, 2004. – Vol. 108. – P. 425-432.

156. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ. – Москва: 1985. – С. 15.

157. Гормоны и гормональные препараты: <http://www.liveinternet.ru>

158. Продукты COGNIS в функциональном питании: <http://www.him-holding.ru>

159. Ахмедходжаева Х.С. Исследование эстрогенной активности веществ, выделенных из флоры Средней Азии. дис. ... докт. мед. наук. – Москва: 1987. – 280 с.

160. Дикусар Е.А., Козлов Н.Г., Зверева Т.Д., Ювченко А.П., Мельгичук Л.А. Синтез эфиров М-С(7)-изо-пропилкарборан-С(1)-карбоновой кислоты, природных терпеновых спиртов и растительных фенолов. // *Химия природ. соед.* – Ташкент, 2004. – № 5. – С. 388-392.

161. Denis L. Comentary on maximum androgen blockade in prostate cancer. A theory to put unto practice? // *Prostate.* – 1995. – 18. – P. 13-37.

162. Фергюссон Д.Д. Эндокринная терапия злокачественных опухолей // *М. Медицина*, 1976. - С. 266-290.

163. Moder W.H. Direct of estrogens of the endocrine function the mammalian testes. *Can. J. Phygsion And Pharmacil.* – 1980. – 58. – p. 1011-1022.

164. Дмитру И., Мэйкэнеску М., Ротару. Физиология и патофизиология воспроизводства человека. – Бухарест: Мед. изд-во, 1981. – 846 с.

165. Vacher P. Gn-RH in the treatment of prostatic carcinoma // *Ther. Umsch.* – 1995. – 52. – P. 418-422.

166. Сыров В.Н., Набиев А.Н., Маматханов А.У. Методические подходы к исследованию простатопротекторных свойств растительных препаратов.

Сообщение I. Изучение простатопротекторного действия сложных эфиров терпеноидных спиртов, выделенных из ферулы тонкорас-сеченной // Фарм. вестник Узбекистана. – Ташкент, 2008. – №2. – С. 74-78.

167.Fraga B.M., Hernandez M.G., Diaz Y.G., Gonzales A., Gonzales P. Carotane sesquiterpenes from *Ferula linkii* // *Phytochemistry*. – Oxford – New York, 1986. – Vol. 25(12). – P. 2883-2886.

168.Miski M., Ulubelen A., Mabry T.J., Watson W.H., Vickovic J., Holub M. A new sesquiterpene ester from *Ferula tingitana* // *Tetrahedron*. – New York, 1984. – Vol. 40. – P. 5197-5201.

169.Diaz Y.G., Fraga B.M., Gonzalez A.G., Hernandez M.G., Perales A. Carotane sesquiterpenes from *Ferula linkii* // *Phytochemistry*. – Oxford – New York, 1986. – Vol. 25(5). – P. 1161-1165.

170.Багиров В.Ю., Алиев Г.В. Сложные эфиры *Ferula stylosa* // *Химия природ. соед.* – Ташкент, 1981. – № 1. – С. 99-100.

171.Chikamatsu H., Moeda M., Nakaraki M. Structure of Torilin // *Tetrahedron*. – New York, 1967. – Vol. 25. – P. 4751-4765.

172.Головина Л.А., Саидходжаев А.И., Маликов В.М. Сложные эфиры *Ferula rubroarenosa* // *Химия природ. соед.* – Ташкент, 1978. – № 6. – С. 712-715.

173.Miski M., Ulubelen A., Mabry T.J. Six sesquiterpene alcohol esters from *Ferula elaeochytris* // *Phytochemistry*. – Oxford – New York, 1983. – Vol. 22(10). – P. 2231-2233.

174.Промышленная технология лекарств. В 2-х т. / Под ред. В.И. Чуешова. – Харьков: МТК-Книга: Изд-во НФАУ, 2002. Т.1. – 560 с.

175.Промышленная технология лекарств. В 2-х т. / Под ред. В.И. Чуешова. – Харьков: МТК-Книга: Изд-во НФАУ, 2002. Т.2. – 716 с.

176.Патент Российской Федерации. Способ производства ароматизатора / Романов А.С., Усанов Н.Г., Мелентьев А.И., Логинов О.Н. // <http://ru-patent.info>

177.Vorobiev N. Electrotechnologies for Extraction from Food Plants and

Biomaterials. – New York: Springer, 2008. – 272 p.

178. <http://u-sonic.ru/pubs/mon1/mon6/5>

179. Абдукадиров И.Т. Разработка технологии препаратов Аюстан, Эксумид, Гарпахол, из растения *Ajuga turkestanica* / дис. ... канд. техн. наук. – Ташкент, 2007. – 105 с.

180. Сагдуллаев Ш.Ш. Технология комплексной переработки лекарственных растений *Aconitum leucostomum*, *Aconitum septentrionale*, *Ungernia Victoris*, *Rosa canina* и шрота хлопчатника. Автореф. дис. ... докт. тех. наук. – Ташкент: ИХРВ АН РУз, 2007. – 54 с.

181. Патент РУз № 04588. Способ получения экстракта из растительного сырья / Сагдуллаев Б.Т., Тураходжаев М.Т., Шахидоятов Р.Х., Ходжаева М.А., Иванова И.А., Рафикова Р.А. // Расмий ахборотнома. – 2001. – № 1.

182. Патент РУз № 05273. Способ получения экстракта плодов шиповника *Rosa canina* / Сагдуллаев Б.Т., Шахидоятов Р.Х., Шахидоятов Х.М., Тураходжаев М.Т. // Расмий ахборотнома. – 2002. – № 4.

183. Шахидоятов Р.Х. Разработка технологии переработки растений рода *Althaea* и *Capsicum*. Автореф. дис. ... канд. тех. наук. – Ташкент: ИХРВ АН РУз, 2004. – 22 с.

184. Salvador A., Chisvert A. Analysis of Cosmetic Products. – New York: Elsevier Science, 2007. – 506 p.

185. K. Arup, S. Gupta. Ion Exchange and Solvent Extraction: A Series of Advances. – New York: CRC, 2007. – 432 p.

186. Коновалов Д.А., Бережная Л.А. Применение метода вихревой экстракции при переработке лекарственных растений // Тез. докл. 51-ой регион. конф. по фармации, фармакологии и подготовке кадров. – Пятигорск, 1996. – С. 34.

187. Xi Jun. Caffeine extraction from green tea leaves assisted by high pressure processing // Journal of Food Engineering. – Washington, 2009. – Vol. 94(1). – P. 105-109.

188. Рубачевская Л.П., Репях С.М. Современные направления

переработки древесной зелени хвойных растений / Материалы научно-практической конференции «Инвестиционный потенциал лесопромышленного комплекса Красноярского края - СибГТУ, 2001». – Красноярск, 2001. – С. 21-25.

189. Матасова С.А., Рыжова Г.Л., Дычко К.А. Химический состав сухого водного экстракта из шрота шиповника // Химия растит. сырья. – Барнаул, 1997. – № 2. – С. 28-31.

190. Ветров П. П. Экстрагирование природных веществ из растительного сырья сжиженными газами // Технология и стандартизация лекарств. – Харьков: PUPER, 1996. – С. 220-234.

191. Иконников В. К., Егоянц П. А., Сиротин С. А., Труонг Тат Хиеу. Определение параметров до- и сверхкритической углекислотной экстракции сырья растительного происхождения // Сверхфлюиды. Теория и практика. – Москва, 2010. – №4. – С. 65-74.

192. Стасьева О.Н., Латин Н.Н., Касьянов Г.И. СО₂-экстракты Компании «Караван» – новый класс натуральных пищевых добавок. Краснодар: КНИИХП, 2005.

193. Иванова С.А., Вайнштейн В.А., Каухова И.Е. Особенности массопереноса липофильных БАВ при экстрагировании сырья двухфазной системой экстрагентов // Хим. фарм. журн. – Москва, 2003. – № 8 (37). – С. 30-33.

194. Каухова И.Е., Демченко Ю.Т., Вайнштейн В.А., Иванова С.А., Хазза И.Х. О роли полярной фазы в процессе экстрагирования лекарственного растительного сырья двухфазными системами экстрагентов / Материалы международной научно-практ. конференции «Выпускник фармацевтического вуза (факультета) в прошлом, настоящем и будущем». – Санкт-Петербург, 2004. – С. 217-221.

195. Каухова И. Е. Особенности экстрагирования биологически активных веществ двухфазной системой экстрагентов при комплексной переработке лекарственного растительного сырья // Растительные ресурсы. – Санкт-Петербург, 2006. – Т. 42. – Вып. 1. – С. 82-91.

196. Маматханов А.У. Выделение экидистерона из растительного сырья //

Актуальные проблемы химии природных соединений: Тез. докл. конф. 12-13 октября 2010. – Ташкент, 2010. – С.93.

197.Маматханов А.У., Шамсутдинов Р.И., Шакиров Т.Т. Выделение экдистерона из корней *Rhaponticum Carthamoides* // Химия природ. соед. – Ташкент, 1980. – № 4. – С. 528-529.

198.Маматханов А.У., Шамсутдинов Р.И., Шакиров Т.Т. Получение экдистерона // Химия природ. соед. – Ташкент, 1983. – № 5. – С. 601-605.

199.Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Гриновский В.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. – М.: Наука, 1971. – 286 с.

200.Рузинов Л.П. Статистические методы оптимизации химических процессов. – М.: Химия, 1972. – 182 с.

201.Якубова М.Р., Маматханов А.У., Шамсутдинов М.-Р.И., Шакиров Т.Т. Контроль производства экдистерона // Химия природ. соед. – Ташкент, 1983. – № 3. – С. 322-324.

202.Патент РУз № 5786. Способ получения экдистерона / Маматханов А.У., Сыров В.Н., Соатов З., Якубова М.Р. // Расмий ахборотнома. – 1999. – № 2.

203.Сагдуллаев Ш.Ш., Султанов С.А., Нигматуллаев А. М., Саатов З., Маматханов А.У. *Rhaponticum integrifolium* как продуцент экдистероидов // Химия природ. соед. – Ташкент, 1999. - № 2. – С. 245-247.

204.Маматханов А.У., Шамсутдинов Р.И., Шакиров Т.Т. О выделении экдистерона из соцветий *Rhaponticum integrifolium* // Химия природ. соед. – Ташкент, 1979. – №1. – С. 667-668.

205.Маматханов А.У., Якубова М.Р., Сыров В.Н., Саатов З. Выделение экдистерона из надземной части *Silene praemixta* и его влияние на работоспособность // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1999. – Спец. вып. – С. 123-125.

206.Якубова М.Р., Маматханов А.У. Количественное определение экдистерона в надземной части *Silene praemixta* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1999. – Спец. вып. – С. 129-130.

207.Патент РУз № IAP 03623. Способ получения экдистерона /

Маматханов А.У., Азимова Ш.С., Тураходжаев М.Т., Якубова М.Р., Сыров В.Н. // Бюллетень. – 2008. – № 4.

208. Маматханов А.У. Выделение эктистерона из надземной части *Ajuga turkestanica* (Rgl.) Brig // Фармацевтический журнал – Ташкент, 2009. – № 2. – С. 33-35.

209. А.С. 1571822. Способ получения вещества, обладающего анаболической активностью «Туркестерон» / Саатов З., Маматханов А.У., Сыров В.Н., Горовиц М.Б., Якубова М.Р., Хушбактова З.А., Шакиров Т.Т., Абубакиров Н.К. // Бюллетень. – 1990. – № 22.

210. Маматханов А.У., Якубова М.Р., Сыров В.Н. Выделение туркестерона из надземной части *Ajuga turkestanica* и его анаболическая активность // Химия природ. соед. – Ташкент, 1998. – № 2. – С. 188-193.

211. Абдукадиров И.Т., Тураходжаев М.Т., Якубова М.Р., Маматханов А.У. Изучение процесса сушки экстракта из растения *Ajuga turkestanica* // *Kimyo va kimyo texnologiyasi* – Ташкент, 2005. – № 2. – С. 65-66.

212. Abdukadirov I.T., Yakubova M.R., Nuriddinov Kh.R., Mamatkhanov A.U., Turakhozhaev M.T. Ecdysterone and turkesterone in *Ajuga turkestanica* determined by HPLC // *Chem. of Nat. Comp.* – New York, 2005. – Vol. 41. – № 4. – С. 475-476.

213. Абдукадиров И.Т., Тураходжаев М.Т., Якубова М.Р., Маматханов А.У. Исследование процесса экстракции и очистки биологически активных веществ из растения *Ajuga turkestanica* // *Kimyo va kimyo texnologiyasi* – Ташкент, 2005. – № 1. – С. 74-76.

214. Абдукадиров И.Т., Ходжаева М.А., Тураходжаев М.Т., Маматханов А.У. Углеводы *Ajuga turkestanica* // Химия природ. соед. – Ташкент, 2004. – № 1. – С. 75.

215. Котенко Л.Д., Якубова М.Р., Маматханов А.У., Саатов З., Тураходжаев М.Т. Иридоиды *Ajuga turkestanica* и их количественное определение // Химия природ. соед. – Ташкент, 1993. – № 5. – С. 685-686.

216. Халилов Р.М., Маматханов А.У., Котенко Л.Д., Тураходжаев М.Т.

Технология выделения теферола из корней *Ferula tenuisecta* // Кимё ва фармация. – Ташкент, 2003. – №3. – С. 33–37.

217. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Толибаев И., Елецкая Н.В., Маматханов А.У. Влияние липидного концентрата из надземной части живучки туркестанской на метаболические процессы и динамику заживления раневых дефектов кожи в эксперименте // Хим. фарм. журн. – Москва, 1994. – № 11. – С. 46-48.

218. Дытнерский Ю.И. Баромембранные процессы. М: Химия, 1986. –С. 9.

219. Сагдуллаев Б.Т. Технология получения субстанций из растений *Alhagi pseudalhagi* Desv., *Codonopsis clematidea* Schrenk, *Althaea armeniaca* Ten., *Plantago major* L. и *Rosa canina* L. дис. ... докт. техн. наук. – Ташкент, 2010. – 196 с.

220. Ахназарова С.Л., Кафаров В.В. Оптимизация эксперимента в химии и химической технологии. – М.: Высшая школа, 1978. – С. 319.

221. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – С. 203.

222. Садчикова Н.П., Белов А.Б., Карманова Т.М. Определение остаточных количеств органических растворителей в субстанциях диклофенака натрия // Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация, – 2004. – № 1. – С. 184-188.

223. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по колориметрическим и спектрофотометрическим методам анализа. – М.: Химия, 1965. – 224 с.

224. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.

225. Мелибаев С., Рахмонкулов У. Ресурсы ферулы тонкорассеченной в верховьях реки Ангрен // Докл. АН УзССР – Ташкент, 1983. – № 5. – С. 48-49.

226. Бабеков А.У., Саидходжаев А.И., Кенешов Б.М. Сложные эфиры *Ferula kuhistanica* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 2000. – № 6. – С. 502.

227. Саидходжаев А.И., Никонов Г.К. Сложные эфиры *Ferula kuhistanica*

// Химия природ. соед. – Ташкент, 1974. – № 4. – С. 525-526.

228. Бабекоев А.У., Саидходжаев А.И., Кенешов Б.М. Сложные эфиры *Ferula kuhistanica* // Химия природ. соед. – Ташкент, 2000. – № 2. – С. 174.

229. Eshbakova K.A. Complex Esters of *Ferula Kuhistanica* // 1st Inter. Symp. on Edible Plant Resources and the Bioactive Ingredients: Proceed. of the symp. – Urumqi, 2008. – P. 225.

230. Nazrullaev S.S. Pharmacological Properties of Kufestrol, the Sum of Esters of Sesquiterpene Alcohols, Derived from *Ferula Kuhistanica* // 7th Inter. Symp. on the Chemistry of Natural Compounds: Proceed. of the symp. October 16-18, 2007. – Tashkent, 2007. – P. 171.

231. Назруллаев С.С., Ахмедходжаева Х.С., Сыров В.Н., Азимов Д.С., Рыбина Е.В., Азимов С.Г., Хушбактова З.А. Эстрогенная активность куфэстрола и его влияние на продуктивность кур // Актуальные проблемы химии природных соединений: Тез. докл. конф. 18-19 марта 2009. – Ташкент, 2009. – С. 135.

232. Маматханова М.А., Халилов Р.М., Котенко Л.Д., Маматханов А.У. Изучение процесса экстракции суммы сложных эфиров из *Ferula kuhistanica* // Узбекский химический журнал. – Ташкент, 2010. – №4. – С. 18-22.

233. Патент РУз № IAP 04370. Способ получения средства, обладающего эстрогенной активностью / Халилов Р.М., Маматханов А.У., Маматханова М.А., Котенко Л.Д., Ахмедходжаева Х.С., Саидходжаев А.И., Сагдуллаев Ш.Ш., Нигматуллаев А.М., Абдуллаев В.Н., Сыров В.Н., Назруллаев С.С., Хушбактова З.А. // Расмий ахборотнома. – 2011 г. - № 10.

234. Патент РУз № 4305. Способ получения средства, обладающего эстрогенной активностью «Зофарол» / Маматханов А.У., Саидходжаев А.И., Ахмедходжаева Х.Г., Нагиметдинова М. А., Котенко Л.Д. // Расмий ахборотнома. – 1997 г. - № 2.

235. А.С. 762375. Способ получения паноферола – смеси ферутина, ферутина и теферина / Маматханов А.У., Шамсутдинов М-Р.И., Шакиров Т.Т., Саидходжаев А.И., Никонов Г.К., Курмуков А.Г., Рахмонкулов У., Сабиров К.А. // Бюллетень. – 1980. – № 33.

236.Предварительный патент РУз № 2580. Способ получения паноферола / Маматханов А.У., Саидходжаев А.И., Юсупов Б.Х., Тураходжаев М.Т., Котенко Л.Д., Кушмурадов А.Ю., Ахмедходжаева Х.С., Маликов В.М. // Расмий ахборотнома. – 1995. – № 2.

237.А.С. 948365. Средство для увеличения яйценоской продуктивности у кур. / Рыбина Е.В., Курмуков А.Г., Решетова Т.А., Салихов Г.Б., Маматханов А.У., Айзиков М.И., Сыров В.Н., Ахмедходжаева Х.С., Саидходжаев А.И. // Бюллетень. – 1982. – № 29.

238.Назруллаев С.С., Сыров В.Н., Маматханова М.А., Халилов Р.М., Маматханов А.У., Ахмедходжаева Х.С., Курмуков А.Г., Хушбактова З.А. Эстрогенная активность суммы терпеноидов из *Ferula tenuisecta* – паноферола и его влияние на продуктивность кур-несушек // Актуальные проблемы биологии и ее преподавания: Материалы конференции. – Ташкент, 2009. – С. 436-437.

239.Патент РУз № 4066. Способ выращивания сельскохозяйственной птицы / Рафиков Р.А., Маматханов А.У., Тураходжаев М.Т., Арипов Х.Н., Саидходжаев А.И., Котенко Л.Д. // Бюллетень. – 1997. – № 1.

240.Патент РУз № 5588. Способ получения средства, обладающего эстрогенной активностью / Маматханов А.У., Ахмедходжаева Х.Г., Котенко Л.Д., Саидходжаев А.И., Кобилов М.Н., Тураходжаев М.Т., Джахангиров Ф.Н. // Расмий ахборотнома. – 1999 г – № 1.

241. Халилов Р.М. Фланорин ва Ферулен ишлаб чиқариш технологияси. дис. ... канд. тех. наук. – Ташкент: 2005. – 120с.

242.Халилов Р.М., Маматханов А.У., Котенко Л.Д. Технология выделения эстрогенного препарата ферулен из корней ферулы тонкорассеченной // Хим. фарм. журн. – Москва, 2009. – № 10 (43). – С. 40-43.

243.А.С. 1616676. Эстрогенное средство «Тефэстрол» / Курмуков А.Г., Ахмедходжаева Х.С., Султанов М.Б., Саидходжаев А.И., Никонов Г.К., Маматханов А.У., Шамсутдинов М-Р.И., Шакиров Т.Т. // Бюллетень. – 1990. – № 48.

244.А.С. 1515448. Способ получения средства – «Тефэстрола»,

обладающего эстрогенной активностью / Маматханов А.У., Саидходжаев А.И., Головина Л.А., Шамсутдинов М-Р.И., Шакиров Т.Т., Маликов В.М., Янковский Б.А., Ващенко Э.А. // Бюллетень. – 1989. - № 38.

245. Патент РУз № 458. Способ получения средства – «Тефэстрола», обладающего эстрогенной активностью / Маматханов А.У., Саидходжаев А.И., Головина Л.А., Шамсутдинов М-Р.И., Шакиров Т.Т., Маликов В.М., Янковский Б.А., Ващенко Э.А. // Расмий ахборотнома. – 1994. - № 1 .

246. Патент РУз № 2725. Комбинированный оральные контрацептив // Арипов Х.Н., Ахмедходжаева Х.С., Маматханов А.У., Джахангиров Ф.Н., Тураходжаев М.Т., Саидходжаев А.И., Асадов Д.А., Твердикова Л.Н., Зигизмунд В.А. // Бюллетень. – 1995, - № 3.

247. Маматханов А.У. Очистка и разделение тефэстрола // Фармацевтический журнал – Ташкент, 2009. – № 2. – С. 30-33.

248. Котенко Л.Д., Маматханов А.У., Тураходжаев М.Т., Саидходжаев А.И. Количественное определение тефэстрола в корнях *Ferula tenuisecta* // Химия природ. соед. – Ташкент, 2001. – № 2. – С. 117-119.

249. Котенко Л.Д., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Методики качественного и количественного анализа суммы сложных эфиров из корней *Ferula tenuisecta* // Химия растит. сырья. – Барнаул, 2009. – №1 – С. 89-92.

250. Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханов А.У. Полноценное использование корней и корневищ *Rhaponticum carthamoides* // Химия природ. соедин. – Ташкент, 1999. – спец. вып. – С. 118-120.

251. А.С. 1494272. Способ получения средства, обладающего гипоазотемическим действием. / Маматханов А.У., Батиров Э.Х., Сыров В.Н., Шамсутдинов М-Р.И., Шакиров Т.Т. // Бюллетень. – 1989. – № 26.

252. Патент РУз № 528. Способ получения средства, повышающего обмен процесса кожи / Хомова Т.В., Гусакова С.Д., Глушенкова А.И., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Маматханов А.У., Шакиров Т.Т., Арипджанов А.К., Сагдуллаев Ш.Ш. // Бюллетень. – 1994, – № 2.

253. А.С. Пенемоющее средство для детей / Маматханов А.У., Хомова

Т.В., Гусакова С.Д., Глушенкова А.И., Ким М.П., Сжик З.Г. // Пол. решение от 20.08.1992.

254.Хомова Т.В., Гусакова С.Д., Глушенкова А.И. Липиды отходов производства экдистена // Химия природ. соед. – Ташкент, 1995. – № 2. – С. 210-213.

255.Патент РУз № 954. Способ получения средства, обладающего гепатозащитным и желчегонным действием / Маматханов А.У., Саатов З., Арипджанов А.К., Умарова Р.У., Ходжаев К.Н., Якубова М.Р., Котенко Л.Д., Набиев А., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Горовиц М.Б., Шакиров Т.Т., Абубакиров Н.К. // Бюллетень. – 1994. – № 2.

256.Патент РУз № 1753. Способ получения липидного концентрата из живучки туркестанской улучшающий обмен процесса кожи / Талибаев И., Мухамедова Х.С., Маматханов А.У., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Тураходжаев М.Т., Джахангиров Ф.Н. Арипов Х.Н., // Бюллетень. – 1994. – № 2.

257.Котенко Л.Д., Якубова М.Р., Маматханов А.У., Тураходжаев М.Т. Контроль производства суммы иридоидов из *Ajuga turkestanica* // Химия природ. соед. – Ташкент, 1994. – № 6. – С. 824-825.

258.Isaev I.M., Agzamoova M.A., Mamatkhanov A.U., Isaev M.I. Phytoecdysteroids from *Silene praemixta* // The 2nd Inter. Symp. on Edible Plant Resources and the Bioactive Ingredients: Proceed. of the symp. – Urumqi, 2010. – P. 92.