

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАЛСАФА ДОКТОРИ ИЛМий ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

МИРРАХИМОВА ТАНЗИЛА АХРОРОВА

**ТИКАНЛИ АРТИШОК (CYNARA SCOLYMUS L.) ХОМАШЁСИ ВА
ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИНИ СТАНДАРТЛАШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент–2017

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Миррахимова Танзила Ахроровна

Тиканли артишок (*Cynara scolymus* L.) хомашёси ва курук
экстрактини стандартлаш 3

Миррахимова Танзила Ахроровна

Стандартизация сырья и сухого экстракта артишока колючего
(*Cynara scolymus* L.)..... 21

Mirrakhimova Tanzila Akhrorovna

Standartization of artichoke prickly (*Cynara scolymus* L.) raw material
and dry extract..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 42

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАЛСАФА ДОКТОРИ ИЛМий ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

МИРРАХИМОВА ТАНЗИЛА АХРОРОВА

**ТИКАНЛИ АРТИШОК (CYNARA SCOLYMUS L.) ХОМАШЁСИ ВА
ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИНИ СТАНДАРТЛАШ**

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

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

Тошкент–2017

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.PhD/Far.6. рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Юнусходжаев Ахматходжа Нигманович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Таджиев Мансур Азизович
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Арипова Салима Фазиловна
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

«Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат Маркази» Давлат унитар корхонаси

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг «___»_____2017 й. соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04 e-mail:pharmi@pharmi.uz.)

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

Диссертация автореферати 2017 йил «___»_____куни тарқатилди.
(2017 йил «___»_____даги _____рақамли реестр баённомаси).

Х.К. Джалилов

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

Р.Т. Туляганов

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш илмий котиби б.ф.д., доцент

С.Н. Аминов

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

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бугунги кунда жигар ва ўт йўллари касалликлари, уларни даволаш ва олдини олиш чора-тадбирлари долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра 2015 йилнинг ўзида мазкур касалликлардан 1,34 млн киши вафот этган бўлиб, бу кўрсаткичнинг ўсиб бориш тенденцияси яққол кузатилмоқда. Ушбу касалликларни даволашда табиий хомашё асосида олинган дори воситалари синтетик дори воситаларига нисбатан кенг доирадаги фармакологик таъсирга эгаллиги, организмга ножўя таъсирининг камлиги билан устун туради. Ўсимликлар асосида янги дори воситаларини яратишга ва уларни тиббиёт амалиётига тадбиқ этишга алоҳида эътибор қаратилиб, бу борада амалга оширилаётган илмий изланишларда маҳаллий тиканли артишок (*Cynara scolymus* L.) асосида олинган жигар ва ўт йўллари касалликларини даволашда қўлланиладиган юқори самарали дори воситаларини яратиш ва уларни сифат меъёрларини ишлаб чиқиш муҳим вазифалардан биридир.

Бугунги кунда жаҳонда жигар ва ўт йўллари касалликларни даволашда синтетик дори воситаларига нисбатан доривор ўсимликлар асосида олинган препаратларга эҳтиёж ортиб бормоқда. Кўпгина Европа мамлакатларида мазкур касалликларни даволашда тиканли артишок асосида олинган препаратлардан кенг қўлланилади ҳамда фармакология, дори воситалари технологияси ва уларни сифатини назорат қилиш каби йўналишларда тадқиқотлар устувор даражада амалга оширилмоқда.

Мустақиллик йилларида яратиб берилган кенг имкониятлар бошқа соҳалар қатори фармацевтика саноатини ривожлантиришда ҳам муҳим омил бўлди. Ҳозирда мамлакатимизда 130 дан ортиқ фармацевтика корхоналари фаолият кўрсатиб, улар томонидан 2 мингдан зиёд турдаги дори-дармон воситалари ишлаб чиқарилмоқда. Бугунги кунда республикаимиз ҳудудида ўсадиган доривор ўсимликлар асосида янги дори воситаларини яратиш, шунингдек саноат миқёсида ишлаб чиқаришга жорий қилиш борасидаги ишларни янада жадал йўлга қўйилиши тақозо этмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси асосида фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантиришга қулай шароитлар яратиш мақсадида «Зомин-фарм», «Бойсун-фарм», «Паркент-фарм», «Косонсой-фарм», «Бўстонлик-фарм», «Сирдарё-фарм» ва «Нукус-фарм» каби эркин иқтисодий ишлаб чиқариш зоналарининг ташкил этилиши ушбу соҳани ривожлантиришнинг устувор йўналишлари сифатида ўз ифодасини топган.¹ Тиканли артишок хомашёси асосида жигар ва ўт йўллари касалликларини даволашда қўлланиладиган дори препаратини ишлаб чиқиш ва стандартлаш бўйича тадқиқотларни амалга оширишда тиканли артишок хомашёсининг таркибий қисмларини тадқиқ этиш, сифатини назорат қилиш

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони // «Халқ сўзи», 2017 йил 8 февраль.

усулларини ишлаб чиқиш, мазкур хомашё асосида куруқ экстракт олиш, унинг кимёвий таркибини ўрганиш, сифат меъёрларини аниқлаш ва стандартлаш, яратилган экстрактнинг биологик фаоллигини «in vivo» ва «in vitro» усулларида аниқлаш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 31 октябрдаги ПҚ-2647-сон «Аҳолини дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлашни янада яхшилашга доир чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2017 йил 17 июлдаги «Аҳолини дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлаш тизимини такомиллаштириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-3137-сон қарорлари ва 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармонининг IV боби «Ижтимоий соҳани ривожлантиришнинг устувор йўналишлари»да назарда тутилган чора-тадбирларни ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларга боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI, «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Тиканли артишок агротехник хусусиятларини аниқлаш, кишлок ҳўжалигида ем-хашак сифатида фойдаланишни йўлга қўйиш мақсадида Ўзбекистон олимлари Б.Амиров томонидан, Самарқанд вилоятининг турли шароитларида тиканли артишокнинг Биоэкологик хусусиятларини ўрганиш ва уни жорий этиш бўйича З.Б.Номозова томонидан, тиканли артишокни етиштириш технологиясини ишлаб чиқиш бўйича А.А.Абзаловларнинг ишлари илмий-амалий аҳамиятга эгадир.

Россия (Кавказ Минерал Сувлари) да интродукция қилинган тиканли артишокни фармакогностик хусусиятларини ўрганиш устида И.Л.Лунева, В.А. Челембитко, Т.В.Орловскаялар изланишлар олиб боришган.

Адабиётлар таҳлили натижалари шуни кўрсатдики, тиканли артишок ўсимлигига қадимдан катта эътибор қаратиб келинган. Жумладан, грек шифокори Гален уни ўзининг доривор ўсимликлар рўйиҳатида киритган. Ўтлар ёрдамида даволашнинг муаллифларидан бири бўлган нидерланд ботаниги Гомберт Додоне (1516-1583 йй.) артишокнинг ўт ҳайдовчи хусусиятини биринчи бўлиб қайд этган. Сарик касаллигини даволашда артишок баргларининг юқори самарали таъсирга эга эканлиги бенедикт монахи Александр Николас томонидан қайд этилган. Тиканли артишок баргларида берберин, хинин ва лизергин кислота алкалоидларини, флавоноидлар, оксидолчин кислоталари ва бошқа бирикмаларни ажратиш ҳамда хоссаларини ўрганиш билан O.S. Wolfbeis, Л.И. Драник, X.F.Zhu, Н.Х. Zhang, Y.T. Tanaka, K.Tanaka, Н.Kojima, A.Mutalib каби олимлар олиб борган изланишлари аҳамиятлидир.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг АДСС 15.28.2 «Ўзбекистонда етиштирилаётган тиканли артишок (*Cynara scolymus* L.) хомашёси асосида гепатопротектор ва ўт ҳайдовчи таъсирга эга бўлган янги дори препаратларни олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва стандартлаш» (2015-2017 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Ўзбекистонда етиштирилаётган тиканли артишок хомашёси ва унинг асосида яратилган ўт ҳайдовчи таъсирга эга бўлган дори препаратини сифат меъёрларини белгилаш ҳамда стандартлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Ўзбекистон ҳудудида етиштирилган тиканли артишок таркибий қисмларини фармакогностик таҳлил қилиш;

ўсиш ҳудуди шароитининг ўзгаришига қараб тиканли артишок шифобахш хусусиятларини сақлаб қолишини аниқлаш мақсадида Ўзбекистон, Россия ва Марокашда ўсувчи мазкур ўсимлик таркибий қисмларининг қиёсий таҳлили;

Ўзбекистон ҳудудида етиштирилдиган тиканли артишок хомашёси таҳлил усулларини ишлаб чиқиш ва стандартлаш;

Ўзбекистон ҳудудида етиштирилган тиканли артишок асосида олинган куруқ экстрактининг сифат меъёрларини аниқлаш ва стандартлаш;

тиканли артишок асосидаги куруқ экстрактнинг клиник олди синовларини ўтказиш;

тиканли артишок хомашёси асосида олинган куруқ экстрактнинг сифат меъёрларини белгилаш натижалари асосида меъёрий ҳужжатларни тузиш ҳамда Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасига тақдим этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистонда етиштирилган тиканли артишок (*Cynara scolymus* L.) ва унинг асосида олинган куруқ экстракт.

Тадқиқотнинг предмети. Тиканли артишок хомашёси ва унинг асосида олинган куруқ экстрактни таҳлилнинг анаънавий ва замонавий физик-кимёвий усулларини қўллаган ҳолда сифат меъёрларини аниқлаб стандартлаш ва амалиётга жорий этиш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда технологик, кимёвий, физик-кимёвий, биофармацевтик, фармакологик усуллардан фойдаланилди. Ишлаб чиқилган дори препаратининг сифат назорати «Доривор ўсимлик махсулотлари таҳлил усуллари», «Экстрактлар» (ХІ ДФ, 1,2 қисм) умумий фармакопея мақолалари талабларига мувофиқ олиб борилган ҳамда микдорий таҳлилида спектрофотометрия («СФ-46», Россия) ва масс-спектрометрия («ICP-MS AT-7500a» спектрометри, АҚШ), ИҚ–спектрофотометрия («Perkin-Elmer» 2000, Фурье ИҚ-спектрофотометри, АҚШ), юқори самарали суюқлик хроматография («Agilent Technologies» хроматографлари, АҚШ), газ-суюқлик хроматографияси («Agilent 6890 N»,

АҚШ), ион алмашилиш хроматографияси («Т-339» аминокислота анализатори, Чехия) ҳамда кимёвий усуллар ишлатилган.

Натижаларнинг статистик таҳлилида компьютер дастуридан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиликлари қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистонда илк бор етиштириладиган тиканли артишок хомашёсининг сифат ва миқдор кўрсаткичлари аниқланган ҳамда стандартлаштирилган;

маҳаллий тиканли артишок хомашёси асосида қуруқ экстракт олишнинг мақбул шароитлари ҳамда унинг сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган;

маҳаллий тиканли артишок хомашёси асосида олинган қуруқ экстрактнинг фармако-токсикологик хусусиятлари очиқ берилган;

ўсиш ҳудуди шароитига қараб тиканли артишок кимёвий таркибининг сифат ва миқдорий жиҳатдан бир-биридан фарқланувчи аминокислоталар, экстрактив моддалар миқдори, полисахаридлар, макро- ва микроэлементлар каби таркиблари аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси. Ўзбекистонда етиштирилган тиканли артишок хомашёси асосида олинган қуруқ экстрактни саноат миқёсида ишлаб чиқариш мақсадида унинг сифат меъёрлари аниқланган, стандартланган ва олинган натижалар асосида "Remedy Group" Ўзбек-Британия қўшма корхонаси мутахассислари билан ҳамкорликда корхона фармакопея мақоласи (КФМ) ишлаб чиқилган. Корхона шароитида қуруқ экстрактнинг муқобил таркиби ва технологияси бўйича синов ишлари амалга оширилган, таклиф этилган таҳлил усуллари асосида сифат назорати олиб борилган, олинган натижалар ижобий бўлиб, мазкур препаратга саноат тажриба регламенти тузилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда олинган натижалар замонавий математик, статистик, таҳлилий усуллар ва клиник текширувлар асосида ва саноат миқёсида ишлаб чиқариш жараёнида тасдиқланган. Текширувлар масс-спектрометрия «ICP-MS AT 7500a» (АҚШ), юқори самарали суюқлик хроматография «Agilent 1100» (АҚШ), газ-суюқлик хроматография «Agilent 6890 N» (АҚШ) каби замонавий таҳлил усуллари ёрдамида олинган натижалар билан исботланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, Ўзбекистон, Россия ва Марокашда етиштирилувчи тиканли артишок хомашёсининг кимёвий таркиби ва фармакологик хусусиятларига ўсиш шароитининг ўзгариши сезиларли таъсир кўрсатмаслиги ушбу хомашёларни қиёсий ўрганиш орқали исботланди. Ўтказилган тадқиқот натижасида илк бор тиканли артишок хомашёси ва унинг қуруқ экстракт учун стандартлаш ва сифат назорати усуллари ишлаб чиқилди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти маҳаллий хомашё асосида олинган тиканли артишокнинг қуруқ экстракт ўзининг самарадорлиги бўйича ҳориждан келтирилиувчи дори воситалари: «Хофитол» (Laboratories Roza –

Phytopharma, Франция) ва «Цинарикс» (Pharmazeutische Fabric Montavit Ges. M.b.H., Австрия) дан кам бўлмаган, иқтисодий жиҳатдан улардан устунлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тиканли артишок хомашёси асосида олинган куруқ экстрактни стандартлаш ва сифат назорати усуллари ишлаб чиқиш бўйича амалга оширилган тадқиқот натижалари асосида:

тиканли артишок барглари ҳамда тиканли артишок барглари куруқ экстракти учун корхона фармакопее мақолалари Соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармаси томонидан тасдиқланган (КФМ 42 Уз–22175941-2998-2016 ва КФМ 42 Уз–22175941-2997-2016). Натижада тиканли артишок хомашёси ва куруқ экстракти корхона шароитида стандартланган, шунингдек, уларнинг сифатини назорат қилиш усуллари ишлаб чиқиш имконини берган;

тиканли артишок барглари ҳамда тиканли артишок барглари куруқ экстракти Соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш бош бошқармаси томонидан рўйхатдан ўтказилган (20.12.2016 й., 01212/12/16 ва 01213/12/16). Натижада Ўзбекистонда етиштирилаётган тиканли артишок хомашёси асосида ўт ҳайдовчи хусусиятга эга бўлган дори препарати яратилиб, ушбу дори препарати ишлаб чиқаришда импорт ўрнини босиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан, 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 138 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган ҳамда тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тиканли артишок (*Cynara scolymus L.*) истикболли доривор ўсимлик**» деб номланган биринчи бобида *Cynara L* туркумига мансуб ўсимликлар, шунингдек Ўзбекистонда маданийлаштирилган тиканли артишок *Cynara scolymus L* ўсимлигига тегишли умумий маълумотлар жамланган илмий адабиётлар шарҳи баён этилган бўлиб, жумладан уларнинг ботаник тавсифи, артишок асосидаги дори воситаларининг фармакологик фаоллиги, БФМлар таркиби, ҳамда тиканли артишокдан тиббиёт ва халқ хўжалигида фойдаланиш усуллари келтириб ўтилган.

Диссертациянинг «**Ўзбекистонда етиштирилаётган тиканли артишок ва унинг асосида олинган куруқ экстракт кимёвий таркибини ўрганиш**» деб номланган иккинчи бобида тиканли артишок хомашёси ҳамда унинг асосида олинган куруқ экстракт (ҚЭ) БФМларнинг сифат ва миқдорий таркибини ўрганиш натижалари келтирилган.

Флавоноидларни сифат жиҳатидан баҳолашни юпқа қатламли хроматография (ЮҚХ) ва кимёвий-аналитик реакциялар ёрдамида рутин, лютеолин, кверцетин, скутелярин, гиперозид ҳамда цинарозидларнинг стандарт намуналари билан солиштириб амалга оширилди. Олинган натижаларга кўра, иккала намунада антиоксидант фаолликка эга рутин, лютеолин, скутелярин, гиперозид, цинарозид ва кверцетинлар аниқланди.

Оксидолчин кислоталарни сифат таркибини аниқлаш қоғоз хроматографияси (ҚХ) усулида хроматогафик камерада амалга оширилди.

Бунинг учун барглардан спиртли ажратма (70% этил спирти, нисбат 1:100, ҳарорат 50°C, 2 соат), ҚЭнинг сувли эритмаси (масса-ҳажм нисбати 1:10) таёрланди, қўзғалувчан фаза сифатида 2% сирка кислотаси ишлатилди. Хроматогафик қоғозда УБ нурлари таъсирида ҳаво рангдаги флюорисценцияланувчи доғлар ҳосил бўлди.

Олинган натижаларга кўра хомашё ва ҚЭ таркибида флавоноидлар, оксидолчин кислоталар, ошловчи моддалар, аскорбин кислотаси ва аминокислоталар мавжудлиги аниқланди.

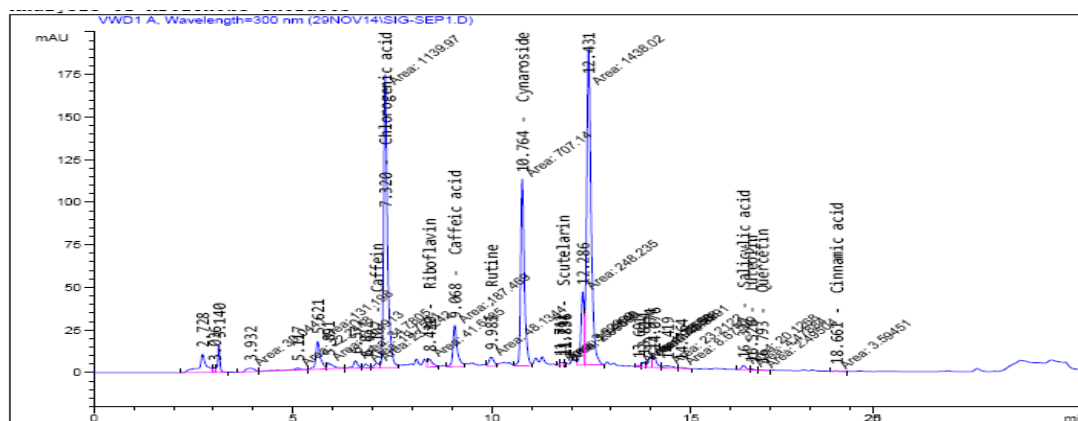
Ёғсизлантирилган хомашё (кетма-кет хлороформ ва 82% этил спирти билан ишланган) таркибидаги углеводларнинг идентификацияси уларни фракцияларга ажратилгандан сўнг амалга оширилди. Шунингдек, спиртда эрувчан қандларнинг (СЭҚ) сифат таркиби ҳам ўрганилди.

Артишок барглари умумий липидларнинг сифат таркибини уларни силикагель устунида хроматографиялаш усули ёрдамида хлороформом билан ювиш орқали нейтрал липидларга, ацетон билан гликолипидлар, сўнггра метанол ёрдамида фосфолипидларга ажратиш орқали ўрганилди. Ушбу фракцияларнинг таркибини аналитик ЮҚХ усули билан модель намуналарга солиштириб ва сифат реакциялар ёрдамида тадқиқ этилди.

Тиканли артишок хомашёси ва экстракти сифат таркиби юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ) усули ёрдамида ўрганилди. Таҳлиллар учун тиканли артишок баргларида 70% спиртли ажратма (масса-ҳажм нисбати 1:100, 50°C ҳарорат, 2 соат давомида экстракция), шунингдек ҚЭнинг сувли (1:100 нисбатда, қайноқ сув, ультратовуш ҳаммоми) эритмасидан фойдаланилди. Олинган маълумотларга кўра артишок барглари

ва экстракти таркибида 10 дан ортиқ БФМлар мавжудлиги аниқланди. Тиканли артишок барглари нинг кимёвий таркиби миқдорий жиҳатдан ҳам ЮССХ усули ёрдамида аниқланди.

Хомашёда хлороген кислотаси (88,18 мкг/мл), цинарозид (36,94 мкг/мл), рибофлавин (5,29 мкг/мл) ва каҳва (1,87 мкг/мл) кислоталарининг юқори миқдорда сақланиши аниқланди (1-расм).



1-расм. Артишок баргларида олинган 70% спиртли ажратманинг хроматограммаси

Тиканли артишок барглари спиртли ажратмаси таркибидаги аскорбин кислотасининг миқдори 0,88 мкг/мл (ушланиш вақти 2,38 мин., чўққи майдони 32.14 mAU*s) ни ташкил этади.

Оксидолчин кислоталар йиғиндиси спектрофотометрия (СФ) усулида 329 ± 2 нм тўлқин узунлигида аниқланди. Такқосланувчи эритма сифатида 50% этил спирти хизмат қилди.

Тажрибаларда параллел равишда, юқоридаги билан бир хил шароитда текширилувчи эритмага нисбатан аналогик тарзда тайёрланган хлороген кислотаси стандарт намуна эритмасининг (СНЭ) оптик зичлиги аниқланди (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Тиканли артишок барглари таркибидаги оксидолчин кислоталарнинг хлороген кислотага нисбатан миқдори

Оптик зичлиги, D	Оксидолчин кислоталари миқдори, %	Метрологик тавсифлари
0,233	1,89	$\bar{X} = 1,86$ $S = 0,0212$ $S_{\bar{x}} = 0,0095$ $\Delta X = 0,0544$ $\Delta \bar{X} = 0,0242$ $\varepsilon = 2,90$ $\bar{\varepsilon} = 1,30$
0,228	1,85	
0,230	1,86	
0,232	1,88	
0,227	1,84	

Тиканли артишок барглари таркибидаги оксидолчин кислоталарининг йиғиндиси хлороген кислотага нисбатан ўртача 1,86% ташкил этиб, Ўзбекистон шароитида етиштирилаётган ушбу ўсимлик таркибида мазкур

кислоталарининг етарли миқдорда тўпланишидан дарак беради.

Артишок баргларининг элемент таркиби масс-спектрометрик усулда аниқланди. Натижалар хомашё таркибида муҳим биоэлементлар натрий (6500,0 мг/кг), калий (44000,0 мг/кг), кальций (11000,0 мг/кг), магний (4100,0 мг/кг), фосфор (2200,0 мг/кг), темир (930,0 мг/кг), марганец (41,0 мг/кг), рух (27,0 мг/кг) ва олтингугурт (1200,0 мг/кг) кабиларнинг фаол тўпланишидан дарак беради.

Барглардаги ошловчи моддаларнинг миқдори 5,09% ташкил этди.

Тиканли артишок баргларининг умумий липидлар миқдори ва ёғ кислоталари таркиби ўрганилди. Умумий липидларнинг унуми 5,46% ни ташкил этди. Умумий липидлар массасига нисбатан (0,1349 г) нейтрал липидлар 0,0764 г, гликолипидлар – 0,0496 г, фосфолипидлар – 0,0089 г ни ташкил этиши аниқланди. Баргларнинг ёғ кислоталари таркиби умумий липидларни 10% КОН нинг ментолдаги эритмаси ёрдамида гидролизланганидан сўнг газ суяқлик хроматографияси (ГСХ) усулида ўрганилди.

Липидлар таркиби ўз ичига 6 та ёғ кислотасидан иборат тўпламни киритиши аниқланди, хомашё таркибида тўйинган ёғ кислоталари юқори концентрацияда (80,91%) мавжуд бўлиб, бунда пальмитин кислотасининг миқдори жами тўйинган ёғ кислоталари йиғиндисининг 70,05% ни қисмини ташкил этди.

Тиканли артишок барглари таркибидаги оқсил миқдори Калькар усулида, ҳамда боғланган ва эркин аминокислоталарнинг миқдори аниқланди. Баргларнинг аминокислота таркибини тадқиқ этиш натижасида 16 та аминокислота аниқланиб, улардан 9 таси алмашинмайдиган аминокислоталар эканлиги кўрсатиб берилди (2-жадвалга қаранг). Хомашё таркибида оқсил 8,64% ни ташкил этади.

2-жадвал

Тиканли артишок баргларининг боғланган ва эркин аминокислоталари таркиби

Аниқланган аминокислоталар	Аминокислоталар миқдори, %		Аниқланган аминокислоталар	Аминокислоталар миқдори, %	
	Эркин	Боғланган		Эркин	Боғланган
Аспарагин	0,72	0,17	Метионин*	0,08	0,07
Треонин*	0,28	0,10	Изолейцин*	0,22	0,10
Серин	0,29	0,15	Лейцин*	0,28	0,28
Глутамин	1,19	0,52	Тирозин	0,14	0,09
Пролин	0,20	0,27	Фенилаланин*	0,23	0,12
Глицин	0,26	0,17	Гистидин*	0,23	0,10
Аланин	0,28	0,20	Лизин*	0,09	0,16
Валин*	0,27	0,16	Аргинин	0,23	0,25
Аминокислоталарнинг умумий йиғиндиси				Σ 4,99	Σ 2,91

* - алмашинмайдиган оқсиллар

Шунингдек, ажратиб олинган оксилнинг молекуляр массаси ЮССХ усули ёрдамида аниқланди. Оксилларнинг молекуляр массасини аниқлаш учун колонка олдиндан маълум стандарт оксил эритмалари билан калибровка қилинди: иммуноглобулин (160 кДа), қон зардоби альбумини (67 кДа), овальбумин (45 кДа), трипсин ингибитори (20 кДа). Молекуляр массани калибровка графиги ёрдамида, оксил молекуляр массасини унинг ушланиш вақтига боғлиқлик логарифмдан фойдаланиб аниқланди. Бунда намунадаги оксил компонентлари молекуляр массаси гомоген бўлмасдан, балки гетероген эканлиги, молекуляр массаси 55,6 кДа дан 7,7 кДа гача эканлиги, шунингдек фақат бир 4,0 кДа молекуляр массали пептид борлиги аниқланди.

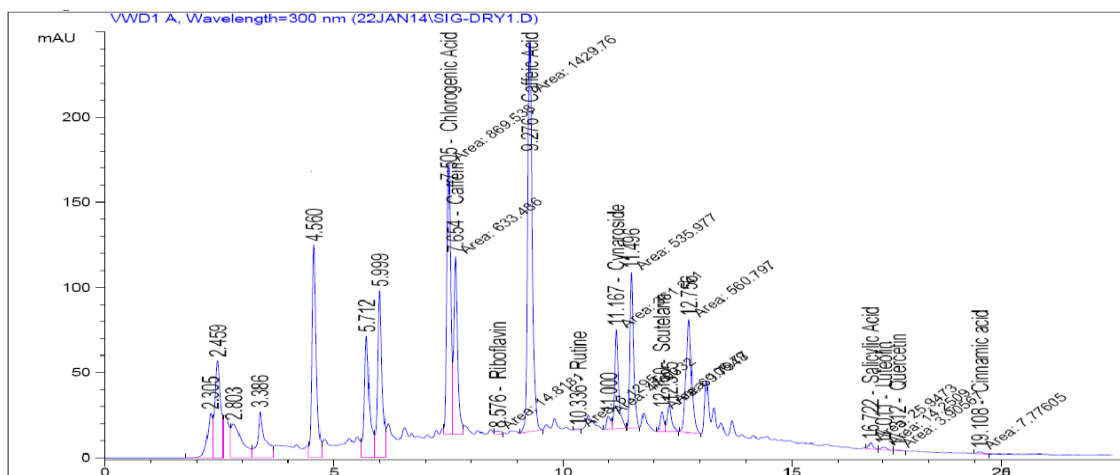
Тиканли артишок баргларида ажратиб олинган полисахаридлар уларни фракцияларга ажратилгандан сўнг тадқиқ этилди. Совуқ экстракция ёрдамида ажратиб олинган сувда эрувчан полисахаридлар (СЭП-С) унуми 3,9 г (9,75%) ни ташкил этиб, унинг моносахарид таркиби ҚХ натижаларига кўра урон кислоталари ва нейтрал моносахаридлардан иборат. Арабиноза ва ксилоза кўпчиликни ташкил этди. Қайноқ экстракция ёрдамида ажратиб олинган сувда эрувчан полисахаридлар (СЭП-Қ) унуми 0,89 г (2,25%) ни ташкил этди. Моносахарид таркиби кислотали ва нейтрал моносахаридлардан иборат. Урон кислоталари, галактоза, арабиноза кўпчиликни ташкил этиб, глюкоза ва рамноза оз миқдорда мавжудлиги аниқланди. Пектин моддаларнинг (ПМ) унуми 3,39 г (8,47%) ни ташкил этди. Моносахарид таркиби асосан урон кислоталари, галактоза, арабиноза ва рамнозадан иборат. Гемицеллюлозалар (ГМЦ) унуми 2,67г (6,67%) ни ташкил этди. ГМЦларнинг таркибий қисми урон кислоталари ва нейтрал моносахаридлар, асосан, галактоза, арабиноза ва ксилозадан иборатдир. Барглар таркибидан ажратиб олинган барча полисахаридлар ўз таркибида кислотали, ҳамда нейтрал моносахаридлар сақлайди. Ажратиб олинган полисахаридларнинг ИҚ-спектроскопик таҳлили амалга оширилди. Олинган натижалар полисахаридлар таркибида галактоза, арабиноза, глюкоза, рамноза, ксилоза каби моносахаридлар ва урон кислоталари мавжудлигини кўрсатди.

ҚЭ олиш қуйидагича амалга оширилди: майдаланган (7 мм) хомашё КД-2КУ типдаги экстракторда тозаланган сув билан икки маротаба (1:12 ва 1:10 нисбатларда) 2 соатдан 70-80°C ҳароратда экстракция қилиб олинди. Тайёр экстрактлар бирлаштирилди, пахта фильтр орқали сузилди ва вакуум буғлаткичи ёрдамида қуритилди. Сувли экстрактни қуритиш қуйидагича амалга оширилади: қуритиш токчаларнинг юзасига полиэтилен плёнкалари ёпилди ва уларнинг устига сузиб олинган сувли экстракт қуйилди ҳамда қуритиш токчалари қуритиш шкафларига жойланиб, вакуум насоси буғланаётган суюқликни тортиб олиши учун ёқилган ҳолатда 60°C ҳароратда 4-6 соат давомида қуритилди. Қуритиб олинган масса РП-19 русумли майдалагичда қуқун ҳолигача майдаланди.

Тайёр ҚЭнинг ДФ талабларига мувофиқ қуйидаги сон кўрсаткичлари аниқланди: тасвирланиши, намлик, оғир металллар.

Ташқи кўриниши бўйича ҚЭ жигар рангдаги ўзига хос ҳидли кукун бўлиб, намлиги 3,09% ни ташкил этди, оғир металллар миқдори бўйича ХІ ДФ талабларига жавоб берди.

ҚЭнинг сувли эритмасидаги БФМлар миқдорий таҳлили ЮССХ усули ёрдамида амалга оширилиб, унинг таркибида хлороген кислотаси (67,26 мкг/мл), кофеин (648,39 мкг/мл), цинарозид (41,52 мкг/мл) ва қаҳва (31,45 мкг/мл) кислоталарининг нисбатан кўплиги аниқланди (2-расм).



2-расм. Артишок қуруқ экстрактивнинг хроматограммаси

Тиканли артишок ҚЭнинг 0,1% ортофосфат кислотадаги эритмаси таркибидаги аскорбин кислотасининг миқдорий таҳлили ЮССХ усулида амалга оширилиб, унинг миқдори 0,38 мкг/мл (ушланиш вақти 2,480 мин., чўққи майдони 12.84 mAU*s) ни ташкил этди.

Тиканли артишок ҚЭ таркибидаги оксидолчин кислоталарининг йиғиндисини хлороген кислотасига нисбатан СФ усули ёрдамида аниқланиб, оксидолчин кислоталари ўртача 7,2% ташкил этди.

Тиканли артишок ҚЭ таркибидаги ошловчи моддалар ўртача 6,39% ни ташкил этди.

ҚЭнинг элемент таркибини масс-спектрометрия усулида аниқланди. Элемент таҳлил натижаларига кўра ҚЭ таркибида қуйидаги биоэлементлар нисбатан кўпроқ миқдорда экани аниқланди: натрий (1600,0 мг/кг), калий (9000,0 мг/кг), кальций (1500,0 мг/кг), магний (1800,0 мг/кг), фосфор (3000,0 мг/кг), темир (33,0 мг/кг), олтингугурт (1000,0 мг/кг), марганец (2,0 мг/кг), рух (2,0 мг/кг) ва мис (8,6 мг/кг).

Тиканли артишок ҚЭ аминокислота таркибини тадқиқ этиш натижасида 16 аминокислота аниқланиб, улардан 9 таси алмашинмайдиган аминокислоталар—валин, треонин, метионин, изолейцин, лейцин, лизин, фенилаланин, гистидин ва аргинин эканлиги кўрсатиб берилди. Оқсил миқдори 15,6% ни ташкил этиб, унда алмашинадиган аминокислоталардан глютамин, пролин ва аспарагин кўпроқ сақланиши маълум бўлди.

Диссертациянинг «Ўсиш ҳудуди шароитига қараб тиканли артишок кимёвий таркибининг қиёсий таҳлили» деб номланган учинчи бобида

Ўзбекистонда ва баъзи бошқа давлатларда етиштирилган тиканли артишок кимёвий таркибининг қиёсий таҳлил натижалари келтирилган.

Марокаш, Россия ва Ўзбекистонда етиштирилаётган тиканли артишок барглари таркибидан тозаланган сув, 40% ва 70% этил спирти билан олинган экстрактив моддаларнинг солиштирма таҳлили ўтказилди. Натижаларга кўра намуналардан сув ёрдамида олинган экстрларда экстрактив моддаларнинг ажралиб чиқиши юқорида эканлиги аниқланди (3-жадвалга қаранг).

Органик ва минерал қўшимчаларнинг мақсадга мувофиқ меъёри уларнинг намуналардаги 1% дан ортиқ бўлмаган миқдори ҳисобланади.

3-жадвал

Тиканли артишок баргларидаги экстрактив моддалар миқдори

Намуналар Экстрагентлар	Экстрактив моддалар миқдори, %		
	Марокаш	Россия (Кавказ Минерал Сувлари)	Ўзбекистон
Тозаланган сув	23,2 ±0,6 ε = ±2,7%	25,4 ±0,2 ε = ±1,1 %	27,98±0,2 ε = ±1,3 %
Этил спирти 40%	21,4 ±0,6 ε = ±2,82 %	22,1 ±0,4 ε = ±1,6%	24,7±0,5 ε = ±1,5 %
Этил спирти 70%	16,8 ±0,5 ε = ±3,1 %	18,3 ±0,6 ε = ±3,2%	23,9±0,4 ε = ±1,5 %

Тиканли артишок барглари БФМлари сифат таркибининг қиёсий таҳлили натижаларига қараганда ҳар учала намунада оксидолчин кислоталари, флавоноидлар, ошловчи моддалар, аминокислоталар ва аскорбин кислотаси мавжудлиги аниқланди.

Аминокислоталар таркибининг қиёсий таҳлил натижаларига кўра Россия ҳудудида ўсувчи мазкур ўсимлик барглари таркибида пролин каби аминокислота мавжуд эмаслиги ҳамда аспарагин, глутамин, метионин, аргинин каби аминокислоталар миқдори республикада ўсадиган намунага қараганда сезиларли даражада камлиги аниқланди (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Тиканли артишок барглари эркин аминокислоталар миқдорий таркибини қиёсий баҳолаш

Аниқланган аминокислоталар	Аминокислоталар миқдори, %		Аниқланган аминокислоталар	Аминокислоталар миқдори, %	
	Ўзбекистон	Россия		Ўзбекистон	Россия
Аспарагин	0,72	0,52	Метионин *	0,08	0,01
Треонин *	0,28	0,61	Изолейцин *	0,22	0,49
Серин	0,29	0,6	Лейцин *	0,28	0,77
Глутамин	1,19	0,95	Тирозин	0,14	0,33
Пролин	0,20	-	Фенилаланин *	0,23	0,63
Глицин	0,26	0,42	Гистидин *	0,23	0,32
Аланин	0,28	0,55	Лизин *	0,09	0,72
Валин *	0,27	0,66	Аргинин *	0,23	0,05

*- алмашмийдиган аминокислоталар

Ўзбекистондаги тиканли артишок полисахаридлар қиёсий таркибига кўра СЭП-С, СЭП-Қ, ПМ ва ГМЦлар миқдорий жиҳатдан устунроқ. Россияда етиштирилган намунанинг ПМлар таркибида глюкоза аниқланмади, бироқ ҳар иккала намунанинг СЭП-С фракцияларида рамноза аниқланмади. Бинобарин, моносахаридлар таркиби бўйича намуналарда фарқлар унчалик катта эмаслиги кўрсатиб берилди (5-жадвалга қаранг).

5-жадвал

Тиканли артишок барглари полисахаридларнинг моносахарид таркибини қиёсий баҳолаш

Полисахаридлар тури	Унуми, %	Моносахаридлар					
		галактоза	глюкоза	арабиноза	ксилоза	рамноза	урон кислота-лари
Ўзбекистон							
СЭП-С	9,75	+	+	+	+	-	+
СЭП-Қ	2,25	+	+	+	+	кучсиз	+
ПМ	8,47	+	кучсиз	+	кучсиз	+	+
ГМЦ	6,67	+	кучсиз	+	+	+	+
Россия (КМС)							
СЭП-С	5,1	+	+	+	+	-	+
СЭП-Қ	0,78	+	кучсиз	+	+	+	+
ПМ	2,4	+	-	+	+	+	+
ГМЦ	2,63	+	+	+	+	кучсиз	+

Қиёсий таҳлил натижалари микроэлементлар миқдори бўйича Ўзбекистонда етиштирилган тиканли артишок хомашёси Россия ва Марокаш хомашёларидан афзал эканлигини кўрсатди (6-жадвалга қаранг).

6-жадвал

Тиканли артишок барглари элемент таркибининг қиёсий таҳлили

Кимёвий элемент	Элементлар миқдори, мг/кг			Кимёвий элемент	Элементлар миқдори, мг/кг		
	Марокаш	Россия	Ўзбекистон		Марокаш	Россия	Ўзбекистон
Na	20580,0	20700,0	6500,0	Co	0,05	0,07	2,3
K	6920,0	6900,0	44000,0	Ni	1,35	0,21	14,0
Ca	6910,0	6900,0	11000,0	V	0,33	0,21	36,0
Mg	2050,0	2070,0	4100,0	Cr	0,53	0,41	110,0
P	2080,0	2070,0	2200,0	Fe	208,0	207,0	930,0
Ag	0,008	0,007	1,0	Cu	3,23	3,45	8,7
Mo	0,43	0,35	9,50	Zn	4,12	4,14	27,0
Li	2,05	2,07	5,20	Pb	0,57	0,69	6,0
Mn	22,53	20,70	41,0	Al	136,0	138,0	370,00

Тиканли артишок барглари морфолого-анатомик жиҳатдан қиёсий тадқиқ этилганда улар орасида сезиларли фарқ йўқлиги аниқланди. Ўзбекистон намунасида баргларнинг остки эпидермис хужайраларнинг деворлари енгил тўлқинсимон тузилишда бўлса Россия намунасида эса нисбатан аксинча бўлиши аниқланди.

Диссертациянинг «Ўзбекистонда етиштирилган тиканли артишок хомашёси ва унинг асосида олинган қуруқ экстрактнинг сифат назорати» деб номланган тўртинчи бобида тиканли артишок хомашёси ҳамда ҚЭнинг сифат меъёрларини аниқлаш, таҳлил усуллари валидацияси ва ҚЭнинг фармако-токсикологик хусусиятларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Тиканли артишок хомашёси сифатида ўсимлигининг гуллашгача бўлган даврдаги қуритилган илдиз олди барглари ишлатилиши белгиланиб, хомашёнинг сифат назорати ташқи белгилари, микроскопик тузилиши, чинлиги, сон кўрсаткичлари, оғир металлар, микробиологик тозаллиги ва микдорий таҳлил каби кўрсаткичлари асосида ўтказилди.

Хомашё таркибидаги оксидолчин кислоталари йиғиндисининг хлороген кислотага нисбатан миқдори 1,5% дан кам бўлмаслиги, намлик 10% дан, умумий қул миқдори 13% дан, 10% хлорид кислотасида эримайдиган қул миқдори 4% дан, диаметри 10 мм ли элакдан ўтмайдиган даражада майдаланган ўсимлик қисмлари 15% дан, диаметри 0,5 мм ли элакдан ўтайдиган даражада майдаланган ўсимлик қисмлари 1% дан ҳамда органик ва минерал аралашмалар 1% дан ортиқ бўлмаслиги мақсадга мувофиқ деб топилди.

ҚЭнинг сифат назорати тасвирланиши, чинлиги, қуритиш жараёнида массанинг йўқотилиши, оғир металлар, микробиологик тозаллиги ва микдорий таҳлил каби кўрсаткичлари асосида ўтказилди. ҚЭ жигар рангдаги, ўзига хос ҳидли қуқун бўлиб, таркибидаги оксидолчин кислоталари йиғиндисининг хлороген кислотага нисбатан миқдори 6,5% дан кам бўлмаслиги, қуритиш жараёнида массанинг йўқотилиши 5% дан ортиқ бўлмаслиги мақсадга мувофиқ деб топилди. Микробиологик тозаллиги бўйича препарат ХІ ДФ 2-нашри ва №2 сонли 3.2 қисми талабларига жавоб бериши лозимлиги белгиланди.

Таҳлил усуллари валидацияси ўсимлик хомашёси ва унинг асосида олинган ҚЭ учун қуйидаги валидацион кўрсаткичлари бўйича ўтказилди: аниқлилик ва такрорийлик, чизиқлилик, тўғрилиқ ва ички лабораториявий қайта такрорланувчанлик. Хомашё учун таҳлил усулининг аниқлилик ва такрорийлик кўрсаткичлари бўйича олинган ўртача натижанинг нисбий хатолиги 1,30, ҚЭ учун 0,80% ни ташкил этди. Чизиқлилик кўрсаткичи бўйича оксидолчин кислоталари йиғиндисининг чизиқлилик диапазони концентрацияси ҳар иккала намуна учун 80 дан 120% оралиғида жойлашди. Усулнинг тўғрилиқ кўрсаткичи бўйича ўртача регенерация фоизи хомашё ва ҚЭ учун 99,9% ни ташкил этди. Ички лабораториявий қайта такрорланувчанлик кўрсаткичи бўйича икки аналитиклардаги стандарт четланишлар статистик эквивалент бўлиб, ушбу усулнинг такрорийлигидан

далолат беради. Юқоридаги кўрсаткичлар бўйича олинган натижалар ишлаб чиқилган услубларнинг объективлиги ва ҳаққонийлигидан далолат беради.

Препаратнинг фармако-токсикологик хусусиятлари Тошкент фармацевтика институтининг Фармакология ва клиник фармация кафедрасида, «Дори воситаларини стандартлаш илмий маркази»да, ҳамда Тошкент тиббиёт академияси Гистология ва тиббиёт биологияси кафедраларида ўрганилди.

Каламушларда CCl_4 ёрдамида чақирилган токсик гепатитда 300 мг/кг дозадаги текширилувчи ҚЭ ҳамда таққосланувчи «Хофитол» препаратининг ўт хайдаш самарадорлиги мутаносиблиги аниқланди. 4 соат давомида ҚЭ берилган ҳайвонлардан йиғилган ўт суюқлиги $1,34 \pm 0,12$ мл, интакт ҳайвонларда $0,63 \pm 0,07$ мл, таққосланувчи «Хофитол» препаратида $1,25 \pm 0,07$ мл ни ташкил этди.

ҚЭ нинг ўткир заҳарлилиги препаратнинг 7700, 11550, 15400, 19250, 23100 ва 26950 мг/кг дозаларда оқ сичқонларда текширилди. ҚЭ нинг LD_{50} кўрсаткичи 20500 ($15530 \div 27060$) мг/кг ни ташкил этди.

Текширувлар ҚЭ моддаларнинг заҳарлилик классификациясига мувофиқ заҳарли эмаслигини кўрсатди.

ҚЭ ни «per os» 50, 250 ва 500 мг/кг дозаларда 2 ой мобайнида (наслсиз эркак каламушларда) қўллаш тажриба ҳайвонларининг орган ва тўқимларида сезиларли патологик ўзгаришларни келтириб чиқармаслиги аниқланди. ҚЭни «per os» ҳолида 300 (терапевтик) ва 1500 (максимал) мг/кг дозаларда юбориш эмбриотоксик ва тератоген таъсир намоён этмади.

ХУЛОСАЛАР

1. Кимёвий ва физик-кимёвий усуллар ёрдамида тиканли артишок ва унинг асосида олинган ҚЭнинг кимёвий таркиби ўрганилди. Таҳлил натижасида уларнинг таркибида флавоноидлар, оксидолчин кислоталари, аминокислоталар, углеводлар, ёғлар, ошловчи моддалар, макро- ва микроэлементлар, рибофлавин ва аскорбин кислотаси аниқланди.

2. Хомашё ва унинг асосида олинган ҚЭнинг таркибидаги оксидолчин кислоталарнинг умумий миқдорини хлороген кислотасига нисбатан аниқлашнинг спектрофотометрик усули таклиф этилди. ЮССХ усули ёрдамида хомашё ва экстракт таркибида 10 дан ортиқ БФМ аниқланиб, улар орасида хлороген ва кахва кислоталари кўпчиликти ташкил этди.

3. Тиканли артишок баргларида ажратиб олинган полисахаридлар уларни фракцияларга ажратилгандан сўнг тадқиқ этилди. СЭП-Слар унуми 3,9 г (9,75%) ни, СЭП-Қ унуми 0,89 г (2,25%) ни, ПМлар унуми 3,39 г (8,47%) ни ва ГМЦлар унуми 2,67г (6,67%) ни ташкил этди.

4. Тиканли артишок хомашёсининг баъзи кўрсаткичлари Марокаш ва Россиянинг Кавказ Минерал Сувлари регионида ўсувчи мазкур ўсимликнинг шу каби кўрсаткичлари билан қиёсий таҳлил қилинди. Россия аналоги таркибида жами 15 та, маҳаллий хомашё таркибида эса 16 та аминокислота аниқланиб, Россияда ўсувчи мазкур ўсимлик таркибида пролин аминокислотасини сақламаслиги, аспарагин, глутамин, метионин, аргинин ҳамда микро- ва макроэлементлар миқдори республикамизда ўсадиган тиканли артишокка қараганда камлиги маълум бўлди.

5. Хомашё таркибидаги оксидолчин кислоталари йиғиндисининг хлороген кислотага нисбатан миқдори 1,5% дан кам бўлмаслиги, намлик 10% дан, умумий кул миқдори 13% дан, 10% хлорид кислотасида эримайдиган кул миқдори 4% дан, диаметри 10 мм ли элакдан ўтмайдиган даражада майдаланган ўсимлик қисмлари 15% дан, диаметри 0,5 мм ли элакдан ўтайдиган даражада майдаланган ўсимлик қисмлари 1% дан ҳамда органик ва минерал аралашмалар 1% дан ортиқ бўлмаслиги мақсадга мувофиқ деб топилди.

6. Ишлаб чиқилган ҚЭ жигар рангдаги кукун бўлиб, ўзига хос ҳидли, намлиги 3% ни, оғир металллар миқдори ДФ меъёрларига жавоб бериши, оксидолчин кислоталарининг йиғиндиси хлороген кислотасига нисбатан 6,5% дан кам бўлмаслиги мақсадга мувофиқ деб топилди, олинган натижалар асосида "Remedy Group" Ўзбек-Британия қўшма корхонаси мутахассислари билан ҳамкорликда КФМлар ишлаб чиқилди ҳамда Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармаси томонидан тасдиқланди (тиканли артишок барглари - КФМ 42 Уз–22175941-2998-2016, тиканли артишок барглари куруқ экстракти - КФМ 42 Уз–2175941-2997-2016).

7. ҚЭнинг фармако-токсикологик хусусиятлари ўрганилди. Олинган натижаларга кўра препарат моддаларнинг заҳарлилик классификациясига

мувофиқ заҳарли эмаслиги аниқланди ва у «Хофитол» (Laboratories Roza–Phytopharma, Франция) препарати билан солиштирилганда мутаносиб специфик (ўт хайдовчи) биологик фаолликни намоён этди. ҚЭни «per os» 50, 250 ва 500 мг/кг дозаларда 2 ой мобайнида қўллаш тажриба ҳайвонларининг орган ва тўқимларида сезиларли патологик ўзгаришларни келтириб чиқармаслиги аниқланди. ҚЭни «per os» ҳолида 300 (терапевтик) ва 1500 (максимал) мг/кг дозаларда юбориш эмбриотоксик ва тератоген таъсир намоён этмади.

8. Тиканли артишок барглари (2016 йил 20 декабрьдаги №01212/12/16) ва тиканли артишок барглари қуруқ экстракти (2016 йил 20 декабрьдаги №01213/12/16) Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги Дори воситалари ва тиббий техника сифатини назорат қилиш Бош бошқармасида рўйхатдан ўтказилди ва ҚЭни ишлаб чиқаришга рухсат берилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

МИРРАХИМОВА ТАНЗИЛА АХРОРОВНА

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ СЫРЬЯ И СУХОГО ЭКСТРАКТА АРТИШОКА
КОЛЮЧЕГО (CYNARA SCOLYMUS L.)**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК (PhD)**

Ташкент–2017

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.1.PhD/Far.6.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

Научный руководитель: **Юнусходжаев Ахматходжа Нигманович**
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Таджиев Мансур Азизович**
доктор фармацевтических наук, профессор

Арипова Салима Фазиловна
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация: **«Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Государственное унитарное предприятие**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2017 года в ____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (Адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2017 года.
(Реестр протокола рассылки №__ от «__» _____ 2017 года).

Х.К. Джалилов
Председатель научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.фарм.н., профессор

Р.Т. Туляганов
Ученый секретарь научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.б.н., доцент

С.Н. Аминов
Председатель научного семинара
при научном совете по присуждению
ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день в мире заболевания печени и желчевыводящих путей, их лечение и профилактика является одной из актуальных проблем. По сведениям Всемирной организации здравоохранения, только в 2015 году 1,34 млн. человек умерли от вышеуказанных заболеваний, и прослеживается отчетливая тенденция к росту. При лечении данных заболеваний препараты натурального происхождения по сравнению с синтетическими препаратами имеют определенные преимущества, к числу которых относятся широкий спектр фармакологического действия, отсутствие побочных эффектов. Особое внимание уделяется созданию лекарственных средств на основе местного натурального сырья и их внедрению в медицинскую практику, проводимые в этом плане научно-исследовательские работы по созданию высокоэффективных лекарственных средств для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей на основе местного артишока колючего (*Cynara scolymus L.*) и разработка их норм качества является одним из важных задач.

На сегодняшний день в мире для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей увеличивается спрос к препаратам, полученным на основе лекарственных растений, нежели чем препаратам синтетического происхождения. Во многих Европейских странах для лечения вышеуказанных заболеваний широко применяются препараты на основе артишока колючего, а также проводятся исследования по таким приоритетным направлениям, как фармакология, технология лекарственных средств и контроль их качества.

Предоставленные за годы независимости широкие возможности для развития различных отраслей страны и в том числе фармацевтической промышленности оказались важным фактором. В настоящее время в нашей стране действуют более 130 фармацевтических предприятий, которые выпускают более 2 тысяч лекарственных средств. Сегодняшний день требует интенсификацию работ по созданию и производству в промышленных масштабах лекарственных средств, на основе лекарственных растений произрастающих на территории нашей республики. Согласно Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан для создания наиболее благоприятных условий по ускоренному развитию фармацевтической промышленности, образованные свободные экономические зоны такие как «Зомин-фарм», «Бойсун-фарм», «Паркент-фарм», «Косонсой-фарм», «Бустанлик-фарм», «Сирдарё-фарм» и «Нукус-фарм» являются приоритетными направлениями развития данной отрасли.¹ Проведение исследований по разработке лекарственного препарата для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей на основе сырья артишока колючего, его стандартизации, изучения состава сырья артишока колючего, разработка способов контроля качества, получение сухого

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 "О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан" // «Народное слово», 8 февраля 2017 года

экстракта на основе данного сырья, исследование его химического состава, определение норм качества и стандартизация, изучение биологической активности «in vivo» и «in vitro» полученного экстракта имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренными Постановлениями Президента Республики Узбекистан №ПП-2647 от 31 октября 2016 года «О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», №ПП-3137 от 17 июля 2017 года «О дополнительных мерах по улучшению системы обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» и Указа Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 "О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан" раздел IV «Приоритетные направления развития социальной сферы», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Научные работы ученых Узбекистана Б. Амирова по изучению агротехнических свойств артишока колючего, а также его внедрения в сельское хозяйство как кормовую культуру, З.Б. Номозовой по интродукции и изучению биоэкологических особенностей артишока колючего в различных условиях Самаркандской области, А.А. Абзалова по разработке технологии выращивания артишока колючего имеют научно-практическую значимость.

И.Л.Лунева, В.А. Челембитко, Т.В.Орловская проводили исследования по изучению фармакогностических свойств артишока колючего интродуцированного в России (Кавказские Минеральные воды).

Обзор литературы показал, что артишоку колючему с древних времен уделяли большое внимание. В том числе, греческий врач Гален включил его в ряд прописей лекарственных растений. Нидерландский ботаник Гомберт Додоне (1516-1583 гг), один из авторов травников, впервые отметивший желчегонные свойства артишока. Высокая активность листьев артишока при лечении желтухи была отмечена бенедиктинским монахом Александром Николасом. Значимыми являются исследования O.S. Wolfbeis, Л.И. Драник, X.F.Zhu, Н.Х. Zhang, Y.T. Tanaka, K.Tanaka, Н.Kojima, A.Mutalib по выделению из листьев артишока колючего берберины, алкалоидов хинина и лизергиновой кислоты, флавоноидов, оксикоричневых кислот и других соединений, а также изучение их свойств.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного проекта Ташкентского фармацевтического института АДСС 15.28.2 «Разработка

технологии получения и стандартизация новых лекарственных препаратов с гепатопротекторным и желчегонным действием на основе сырья артишока колючего (*Cynara scolymus L.*) выращиваемого в Узбекистане».

Целью исследования является определение норм качества и стандартизация сырья артишока колючего, выращиваемого в Узбекистане, а также лекарственного препарата с желчегонным действием, созданного на основе данного сырья.

Задачи исследования:

фармакогностическое исследование состава артишока колючего выращиваемого в Узбекистане;

сравнительный анализ компонентов данного растения произрастающих в Узбекистане, России и Марокко, в целях определения влияния изменения места произрастания на сохранение лечебных свойств артишока колючего.

разработка методов анализа и стандартизация сырья артишока колючего, выращиваемого в Узбекистане;

определение норм качества сухого экстракта, полученного на основе местного артишока колючего, и его стандартизация;

проведение доклинических исследований сухого экстракта, полученного на основе артишока колючего;

составление нормативных документов на основе установленных норм качества сухого экстракта, полученного из артишока колючего, и представление в Главное управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

Объектом исследования служили выращенный на территории Республики Узбекистан артишока колючий (*Cynara scolymus L.*) и сухой экстракт, полученный на его основе.

Предметом исследования является определение норм качества и стандартизация сырья артишока колючего, а также сухого экстракта на его основе с использованием традиционных и современных физико-химических методов исследований для внедрения в практику.

Методы исследований. При выполнении работы использовались технологические, химические, физико-химические, биофармацевтические и фармакологические методы. Контроль качества разработанного лекарственного препарата осуществлялся по требованиям общих фармакопейных статей «Методы анализа лекарственного растительного сырья», «Экстракты» (ГФ XI, выпуск 1,2), при количественном анализе использовались спектрофотометрические (спектрофотометр «СФ-46», Россия), масс-спектрометрические (спектрометр «ICP-MS AT-7500a», США), ИК-спектрофотометрические («Perkin-Elmer» 2000, ИК-спектрофотометр Фурье, США) и химические методы, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) (хроматограф «Agilent Technologies», США), газо-жидкостная хроматография («Agilent 6890 N», США), ионообменная хроматография (аминокислотный анализатор «Т-339», Чехия).

При статистической обработке результатов использована компьютерная программа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработаны показатели качественного и количественного определения, а также стандартизации сырья артишока колючего, впервые выращиваемого в Узбекистане;

разработаны оптимальные условия получения сухого экстракта на основе местного сырья артишока колючего и методы контроля его качества, а также стандартизации;

показаны фармако-токсикологические свойства сухого экстракта на основе местного сырья артишока колючего;

определен химический состав артишока колючего в зависимости от регионов произрастания и установлены различия по качественному и количественному составу аминокислот, экстрактивных веществ, полисахаридов, макро- и микроэлементов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Для производства сухого экстракта на основе артишока колючего выращиваемого в Узбекистане в промышленных масштабах, определены нормы качества препарата, проведена его стандартизация и на основе этих данных совместно со специалистами Узбекско-Британского СП ООО «Remedy Group» разработана фармакопейная статья предприятия (ФСП).

В условиях предприятия проведены испытательные работы по альтернативному составу и технологии сухого экстракта, а также контроль качества проведен на основе предложенных методов анализа, результаты были положительными, и для этого препарата разработан опытно-промышленный регламент.

Достоверность результатов исследования. Результаты исследования были подтверждены современными математическими, статистическими, аналитическими методами и клиническими испытаниями, а также в промышленном производственном процессе. Результаты были подтверждены полученными данными с использованием современных методов анализа, таких, как масс-спектрометрия «ICP-MS AT 7500a» (США), высокоэффективная жидкостная хроматография «Agilent 1100» (США), газо-жидкостная хроматография «Agilent 6890 N» (США).

Научная и практическая значимость исследований. Научная значимость исследования заключается в том, что сравнительным изучением сырья артишока колючего произрастающих в Узбекистане, России и Марокко, было доказано несущественное влияние изменения места произрастания на химический состав и фармакологические свойства. В результате проведенных исследований впервые разработаны методы стандартизации и контроля качества сырья артишока колючего и сухого экстракта на его основе.

Практическая значимость результатов исследования поясняется тем, что сухой экстракт полученный на основе местного сырья артишока колючего по эффективности не уступает импортным лекарственным препаратам:

«Хофитол» (Laboratories Roza-Phytopharma, Франция) и «Цинарикс» (Pharmazeutische Fabric Montavit Ges. M.b.H., Австрия), а с экономической стороны превосходит их.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов исследований по стандартизации и разработке методов контроля качества сухого экстракта, полученного на основе сырья артишока:

Главным управлением контроля качества лекарственных средств и медицинской техники при Министерстве здравоохранения утверждены фармакопейные статьи предприятия для листьев артишока колючего, а также для сухого экстракта листьев артишока колючего (ФСП 42 Уз-22175941-2998-2016 и ФСП 42 Уз-22175941-2997-2016). В результате этого в условиях предприятия стандартизованы сырье и сухой экстракт артишока колючего, а также разработаны методы контроля их качества;

листья артишока колючего, а также сухой экстракт листьев артишока колючего зарегистрированы Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники при Министерстве здравоохранения (20 декабря 2016 г, 01212/12/16 и 01213/12/16). В результате этого на основе артишока колючего выращиваемого в Узбекистане, разработан лекарственный препарат с желчегонным действием, производства данного препарата позволит импортозамещению.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований прошли апробацию на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 9 статей в научных издательствах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 6 статей опубликованы в республиканских и 3 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 138 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность проблемы и востребованность диссертационной работы, сформулированы цели и задачи, объект и предметы исследования, соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению в практику результатов исследования, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, под названием «**Артишок колючий** (*Cynara scolymus L.*) перспективное лекарственное растение» приведён

обзор литературы, включающий общие сведения о растениях рода *Cynara L* и о культивируемом в Узбекистане артишоке колючем *Cynara scolymus L*, в частности, дана ботаническая характеристика, приведены данные о фармакологической активности лекарственных средств на основе артишока, о составе биологически активных веществ, а также способы применения артишока колючего в медицине и народном хозяйстве.

Во второй главе диссертации, под названием **«Исследование химического состава артишока колючего, выращиваемого в Узбекистане и сухого экстракта на его основе»** приведены результаты исследования по изучению качественного и количественного состава сырья артишока колючего и сухого экстракта (СЭ) на его основе.

Качественную оценку флавоноидов проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) и химико-аналитическими реакциями сравнивая со стандартными образцами рутина, лютеолина, кверцетина, скутелярина, гиперозида и цинарозида. Результаты показали, что в обоих образцах присутствуют такие флавоноиды, как рутин, лютеолин, скутелярин, гиперозид, цинарозид и кверцетин, обладающие антиоксидантной активностью.

Качественное обнаружение оксикоричных кислот проводили методом бумажной хроматографии (БХ) в хроматографической камере.

Для этого были приготовлены - спиртовое извлечение из листьев артишока (70% этиловый спирт, соотношение 1:100, температура 50°C, в течение 2 часов), водный раствор СЭ (массово-объемное соотношение 1:10), в качестве подвижной фазы использовался 2% раствор уксусной кислоты. На хроматографической бумаге при УФ-свете проявлялась голубая флюоресценция

По полученным результатам выявлено присутствие флавоноидов, оксикоричных кислот, дубильных веществ, аскорбиновой кислоты и аминокислот в сырье и СЭ.

Идентификацию углеводов из обезжиренного сырья (последовательно хлороформом и 82% раствором спирта этилового) проводили после их разделения на фракции. Также, нами изучен качественный состав спирторастворимых сахаров (СРС).

Качественный состав общих липидов листьев артишока изучали после разделения их силикагелем колоночной хроматографией на нейтральные липиды, элюированные хлороформом, гликолипиды - ацетоном и фосфолипиды - метанолом. Состав этих фракций изучали методом аналитической тонкослойной хроматографии (АТСХ), сравнивая с модельными образцами и по качественным реакциям.

Качественный состав сырья и экстракта артишока колючего проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для проведения анализа использовано спиртовое извлечение (70% спирт этиловый, соотношение 1:100, температура 50°C, 2 часа) из листьев артишока колючего, а также водный раствор СЭ (горячая вода, соотношение 1:100, ультразвуковая баня). В результате установлено, что в листьях и в сухом

экстракте содержится более 10 БАВ. Также было изучено количественное обнаружение веществ методом ВЭЖХ.

Установлено высокое содержание в сырье хлорогеновой кислоты (88,18 мкг/мл), цинарозида (36,94 мкг/мл), рибофлавина (5,29 мкг/мл) и кофейной кислоты (1,87 мкг/мл) (Рисунок 1).

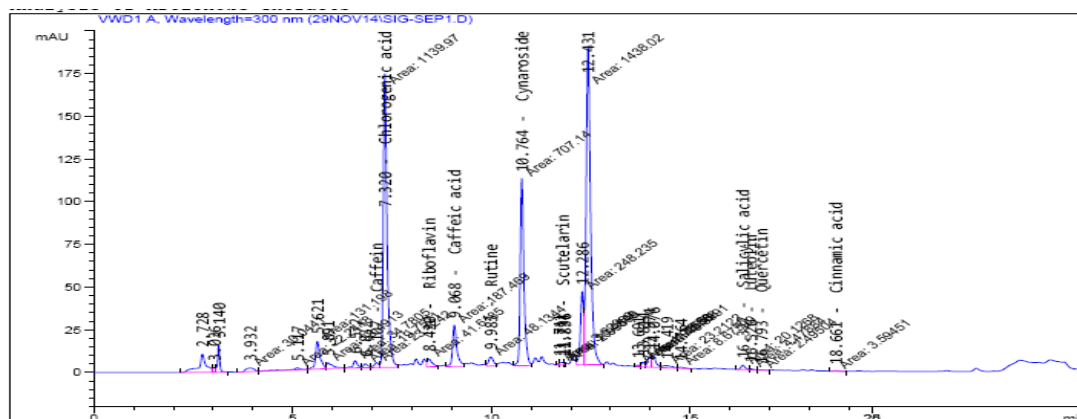


Рис. 1. Хроматограмма 70% спиртовой вытяжки листьев артишока

В листьях артишока колючего содержание аскорбиновой кислоты составило 0,88 мкг/мл (время удерживания 2,38 мин, площадь пика 32,14 мAU*s).

Сумму оксикоричных кислот определяли спектрофотометрическим (СФ) методом при длине волны 329 ± 2 нм. Раствором сравнения служил 50% этиловый спирт.

Параллельно в аналогичных условиях измеряли оптическую плотность стандартного раствора хлорогеновой кислоты (РСО), приготовленного аналогично испытуемому раствору (табл. 1).

Таблица 1

Содержание оксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту в листьях артишока колючего

Оптическая плотность, D	Содержание оксикоричных кислот, %	Метрологические характеристики
0,233	1,89	$\bar{X} = 1,86$ $S = 0,0212$ $S_{\bar{x}} = 0,0095$ $\Delta X = 0,0544$ $\Delta \bar{X} = 0,0242$ $\varepsilon = 2,90$ $\bar{\varepsilon} = 1,30$
0,228	1,85	
0,230	1,86	
0,232	1,88	
0,227	1,84	

Сумма оксикоричных кислот в листьях артишока колючего в пересчете на хлорогеновую кислоту в среднем составила 1,86%, что свидетельствует о достаточном накоплении оксикоричных кислот в растении, выращиваемом в условиях Узбекистана.

Элементный состав листьев артишока колючего определяли масс-спектрометрическим методом.

Результаты свидетельствуют об активном накоплении в сырье таких важных биоэлементов, как натрий (6500,0 мг/кг), калий (44000,0 мг/кг), кальций (11000,0 мг/кг), магний (4100,0 мг/кг), фосфор (2200,0 мг/кг), железо (930,0 мг/кг), марганец (41,0 мг/кг), цинк (27,0 мг/кг) и сера (1200,0 мг/кг).

Содержание дубильных веществ в листьях составило 5,09%.

Изучен жирнокислотный состав и количественное содержание общих липидов листьев артишока колючего. В процентном соотношении выход общих липидов составил 5,46%. Выявлено, что от общей массы липидов (0,1349 г) нейтральные липиды составляют 0,0764 г, гликолипиды – 0,0496 г, фосфолипиды – 0,0089 г. Жирнокислотный состав листьев изучали методом газо-жидкостной хроматографией (ГЖХ), после гидролиза общих липидов 10% раствором КОН в метаноле.

Установлено, что липиды листьев артишока колючего характеризуются набором жирных кислот из 6 компонентов. Также, по полученным результатам выявлено, что в сырье содержится высокая концентрация насыщенных жирных кислот (80,91%), в частности, содержание пальмитиновой кислоты составляет 70,05% от общей суммы насыщенных жирных кислот.

Количественное содержание белка, а также свободных и связанных аминокислот в листьях определяли методом Калькара. В сырье содержание белка составило 8,64 %. В результате исследования аминокислотного состава листьев установлено наличие 16 аминокислот, девять из которых являются незаменимыми (табл. 2).

Таблица 2

Состав свободных и связанных аминокислот листьев артишока колючего

Идентифицированные аминокислоты	Содержание аминокислот, %		Идентифицированные аминокислоты	Содержание аминокислот, %	
	свободные	связанные		свободные	связанные
Аспарагин	0,72	0,17	Метионин*	0,08	0,07
Треонин*	0,28	0,10	Изолейцин*	0,22	0,10
Серин	0,29	0,15	Лейцин*	0,28	0,28
Глутамин	1,19	0,52	Тирозин	0,14	0,09
Пролин	0,20	0,27	Фенилаланин*	0,23	0,12
Глицин	0,26	0,17	Гистидин*	0,23	0,10
Аланин	0,28	0,20	Лизин*	0,09	0,16
Валин*	0,27	0,16	Аргинин	0,23	0,25
Общая сумма аминокислот				Σ 4,99	Σ 2,91

* - незаменимые аминокислоты

Определена также молекулярная масса выделенного белка методом ВЭЖХ. Для определения молекулярной массы белков колонка предварительно

была откалибрована при помощи стандартных растворов белков с известной молекулярной массой: иммуноглобулин (160 кДа), обычный сывороточный альбумин (67 кДа), овальбумин (45 кДа), ингибитор трипсина (20 кДа). Молекулярную массу определяли путем построения калибровочного графика, используя в качестве параметров зависимость логарифма молекулярной массы белков от их объема удерживания. Установлено, что молекулярная масса белковых компонентов не гомогенная, а гетерогенная, состоящая из белковых компонентов с молекулярной массой от 55,6 кДа до 7,7 кДа с единственным пептидом с молекулярной массой 4,0 кДа.

Идентификацию полисахаридов листьев артишока колючего проводили после их разделения на фракции. Выход водорастворимых полисахаридов, экстрагированных холодной водой (ВРПС-Х), составил 3,9 г (9,75%). Их моносахаридный состав полисахарида по данным БХ представлен уроновыми кислотами и нейтральными моносахаридами, из которых доминирующими являются арабиноза и ксилоза. Выход водорастворимых полисахаридов, экстрагированных горячей водой (ВРПС-Г) составил 0,89 г (2,25%). Моносахаридный состав представлен кислотными и нейтральными моносахаридами. Доминирующими являются уроновые кислоты, галактоза, арабиноза, в меньших количествах присутствуют глюкоза и рамноза. Выход пектиновых веществ (ПВ) составил 3,39 г (8,47%). Моносахаридный состав представлен, в основном, уроновыми кислотами, галактозой, арабинозой и рамнозой. Выход гемицеллюлоз (ГМЦ) составил 2,67 г (6,67%). Структурными составляющими ГМЦ являются уроновые кислоты и нейтральные моносахариды, в основном, галактоза, арабиноза и ксилоза. Все выделенные полисахариды листьев в своем составе содержат как кислые, так и нейтральные моносахариды. Проведен анализ выделенных полисахаридов методом ИК-спектроскопии. Результаты показали, что в составе полисахаридов присутствуют такие моносахариды, как галактоза, арабиноза, глюкоза, рамноза, ксилоза и уроновые кислоты.

Получение СЭ проводили следующим образом: измельчённое сырьё (7 мм) экстрагировали очищенной водой 2 раза (соотношение 1:12 и 1:10) при 70-80°C в экстракторе типа KD-2KY. Готовые экстракты объединяли, фильтровали через ватный фильтр и высушивали на вакуумном испарителе. Сушку водного экстракта осуществляли следующим образом: поверхность сушильных стоек закрывали полиэтиленовой пленкой и выливали водный экстракт, затем сушильные стойки помещали в сушильный шкаф, включили вакуумный насос и при температуре 60°C в течение 4-6 часов высушивали. Высушенную массу измельчали до порошкообразного состояния в машине РП-19.

Для характеристики СЭ на основе листьев артишока колючего нами определены следующие показатели: описание, влажность, тяжелые металлы согласно методикам ГФ.

СЭ артишока колючего представляет собой порошок коричневого цвета, с характерным запахом, влажностью 3,09%, в котором содержание тяжёлых металлов соответствует нормам ГФ XI.

Количественное содержание БАВ в водном растворе СЭ артишока колючего определяли методом ВЭЖХ. Установлено относительно высокое содержание хлорогеновой кислоты (67,26 мкг/мл), кофеина (648,39 мкг/мл), цинарозида (41,52 мкг/мл) и кофейной кислоты (31,45 мкг/мл) (Рисунок 2).

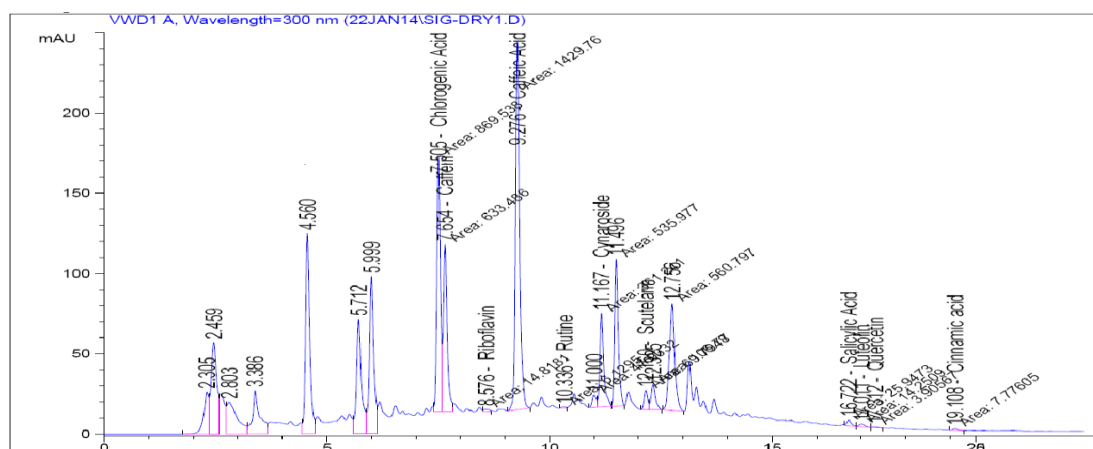


Рис. 2. Хроматограмма сухого экстракта артишока

Количественное определение аскорбиновой кислоты СЭ в растворе проводили методом ВЭЖХ. Установлено, что в СЭ содержание аскорбиновой кислоты составило 0,38 мкг/мл (время удерживания 2,480 мин, площадь пика 12.84 mAU*s).

Количественное содержание суммы оксикоричных кислот в СЭ артишока колючего изучали СФ методом. Сумма оксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту в среднем составила 7,2%.

Содержание дубильных веществ в СЭ артишока колючего в среднем составило 6,39%.

Элементный состав СЭ артишока колючего определяли масс-спектрометрическим методом. По данным элементного анализа, в СЭ присутствуют в достаточном количестве такие биоэлементы, как натрий (1600,0 мг/кг), калий (9000,0 мг/кг), кальций (1500,0 мг/кг), магний (1800,0 мг/кг), фосфор (3000,0 мг/кг), железо (33,0 мг/кг), сера (1000,0 мг/кг), марганец (2,0 мг/кг), цинк (2,0 мг/кг) и медь (8,6 мг/кг).

По результатам исследования аминокислотного состава СЭ артишока колючего установлено наличие 16 аминокислот, девять из которых — валин, треонин, метионин, изолейцин, лейцин, лизин, фенилаланин, гистидин и аргинин являются незаменимыми. Содержание белка составило 15,6%, в его составе преобладают заменимые аминокислоты глутамин, пролин и аспарагин.

В третьей главе диссертации, под названием «Сравнительный анализ химического состава артишока колючего в зависимости от регионов произрастания» приведены результаты сравнительного изучения химического состава артишока колючего, выращиваемого в Узбекистане и в некоторых других странах.

Проводили сравнительный анализ содержания экстрактивных веществ листьев артишока колючего, культивируемого в Марокко, России и Узбекистане, полученных экстракцией водой, 40% и 70% этиловым спиртом. Согласно результатам, водные экстракты содержат наибольшее количество экстрактивных веществ (табл. 3).

Норма органических и минеральных примесей в образцах установлена не более 1%.

Таблица 3

Содержание экстрактивных веществ в листьях артишока колючего

Страны Экстрагенты	Содержание экстрактивных веществ, %		
	Марокко	Россия (Кавказские Минеральные Воды)	Узбекистан
Вода очищенная	23,2 ±0,6 ε =±2,7%	25,4 ±0,2 ε =±1,1 %	27,98±0,2 ε =±1,3 %
Спирт этиловый 40%	21,4 ±0,6 ε =±2,82 %	22,1 ±0,4 ε =±1,6%	24,7±0,5 ε =±1,5 %
Спирт этиловый 70%	16,8 ±0,5 ε =±3,1 %	18,3 ±0,6 ε =±3,2%	23,9±0,4 ε =±1,5 %

В результате сравнительного анализа качественного состава БАВ листьев артишока колючего выявлено, что все 3 образца содержат оксикоричные кислоты, флавоноиды, дубильные вещества, аминокислоты и аскорбиновую кислоту.

Сравнительный анализ аминокислотного состава листьев артишока колючего показал, что произрастающий на территории России вид не содержит в своём составе такую аминокислоту, как пролин, а содержание таких аминокислот, как аспарагин, глутамин, метионин, аргинин значительно ниже, чем в артишоке колючем, произрастающем на территории нашей республики (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная оценка аминокислотного состава листьев артишока колючего

Идентифицированные аминокислоты	Содержание аминокислот, %		Идентифицированные аминокислоты	Содержание аминокислот, %	
	Узбекистан	Россия		Узбекистан	Россия
Аспарагин	0,72	0,52	Метионин *	0,08	0,01
Треонин *	0,28	0,61	Изолейцин *	0,22	0,49
Серин	0,29	0,6	Лейцин *	0,28	0,77
Глутамин	1,19	0,95	Тирозин	0,14	0,33
Пролин	0,20	-	Фенилаланин *	0,23	0,63
Глицин	0,26	0,42	Гистидин *	0,23	0,32
Аланин	0,28	0,55	Лизин *	0,09	0,72
Валин *	0,27	0,66	Аргинин *	0,23	0,05

*- незаменимые аминокислоты

В артишоке колючем из Узбекистана количественно преобладает ВРПС-Х, ВПРС-Г, ПВ и ГМЦ. В составе ПВ российского образца глюкоза не обнаружена. Во фракциях ВРПС-Х обоих образцов отсутствует рамноза. Тем не менее, по составу моносахаридов отличия незначительные (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительная оценка моносахаридного состава полисахаридов листьев артишока колючего

Тип полисахаридов	Выход, %	Моносахариды					
		галактоза	глюкоза	арабиноза	ксилоза	рамноза	уроновые кислоты
Узбекистан							
ВРПС-Х	9,75	+	+	+	+	-	+
ВПРС-Г	2,25	+	+	+	+	следы	+
ПВ	8,47	+	следы	+	следы	+	+
ГМЦ	6,67	+	следы	+	+	+	+
Россия (КМС)							
ВРПС-Х	5,1	+	+	+	+	-	+
ВПРС-Г	0,78	+	следы	+	+	+	+
ПВ	2,4	+	-	+	+	+	+
ГМЦ	2,63	+	+	+	+	следы	+

Сравнительный анализ элементного состава показал, что сырьё артишока колючего выращиваемого в Узбекистане, по количеству микроэлементов превосходит сырьё России и Марокко (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительный анализ элементного состава листьев артишока колючего

Элементный состав	Содержание элементов, мг/кг			Элементный состав	Содержание элементов, мг/кг		
	Марокко	Россия	Узбекистан		Марокко	Россия	Узбекистан
Na	20580,0	20700,0	6500,0	Co	0,05	0,07	2,3
K	6920,0	6900,0	44000,0	Ni	1,35	0,21	14,0
Ca	6910,0	6900,0	11000,0	V	0,33	0,21	36,0
Mg	2050,0	2070,0	4100,0	Cr	0,53	0,41	110,0
P	2080,0	2070,0	2200,0	Fe	208,0	207,0	930,0
Ag	0,008	0,007	1,0	Cu	3,23	3,45	8,7
Mo	0,43	0,35	9,50	Zn	4,12	4,14	27,0
Li	2,05	2,07	5,20	Pb	0,57	0,69	6,0
Mn	22,53	20,70	41,0	Al	136,0	138,0	370,00

При сравнительном морфолого-анатомическом изучении листьев артишока колючего из разных мест произрастания не выявлено

существенных отличий. Установлено, что в образцах листьев артишока, культивируемого в Узбекистане, стенки нижних клеток эпидермиса слегка волнистые, а в российских образцах наоборот.

В четвертой главе диссертации под названием **«Контроль качества сырья артишока колючего, выращенного в Узбекистане, и сухого экстракта на его основе»** приведены результаты определения норм качества сырья артишока колючего и СЭ, валидация аналитических методик, а также результаты исследования фармако-токсикологических свойств СЭ.

В качестве сырья у артишока колючего используются собранные до цветения и высушенные прикорневые листья. Контроль качества сырья проведён по следующим показателям: внешние признаки, микроскопия, подлинность, числовые показатели, тяжелые металлы, микробиологическая чистота и количественный анализ.

Установлены следующие нормы числовых показателей, характеризующие качество предлагаемого сырья: содержание суммы оксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту, не менее 1,5 %; влажность не более 10%; золы общей не более 13 %; золы, не растворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, не более 4%; частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 10 мм не более 15%; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм, не более 1%; органических и минеральных примеси не более 1%.

Контроль качества СЭ проведён по следующим показателям: описание, подлинность, потеря в массе при высушивании, тяжелые металлы, микробиологическая чистота и количественный анализ.

Сухой экстракт артишока колючего представляет собой порошок коричневого цвета, с характерным запахом. Содержание суммы оксикоричных кислот в экстракте в пересчете на хлорогеновую кислоту должно быть не менее 6,5%, потеря в массе при высушивании - не более 5%. Установлено, что препарат должен соответствовать требованиям ГФ XI вып. 2 и изменению № 2 пункт 3.2 по показателю микробиологическая чистота.

Валидация аналитических методик количественного определения оксикоричных кислот в растительном сырье и сухом экстракте на его основе, проведена по следующим параметрам: точность и повторяемость, линейность, правильность и внутри лабораторная воспроизводимость. Относительная погрешность аналитических методик по параметрам точность и повторяемость составила 1,30% для сырья и 0,80% для СЭ, соответственно. Выявлен линейный диапазон для суммы оксикоричных кислот образцов, который находится в пределах концентраций от 80 до 120%. Средний процент регенерации образцов сырья и сухого экстракта - 99,9%. Стандартное отклонение внутри лабораторной воспроизводимости у двух химиков-аналитиков были статистически эквивалентным, что свидетельствует о воспроизводимости данного метода. Полученные результаты свидетельствуют об объективности, а также правильности выбранных методик.

Изучение фармако-токсикологических свойств препарата проводили на кафедре фармакологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института, в центре стандартизации лекарственных средств, а также на кафедре гистологии и медицинской биологии Ташкентской медицинской академии.

При токсическом гепатите у крыс, вызванном четыреххлористым углеродом, СЭ в дозе 300 мг/кг проявлял равнозначное желчегонное действие с препаратом сравнения «Хофитол». Желчь, собранная у животных в течение 4 часов после принятия СЭ, составляла $1,34 \pm 0,12$ мл, у интактных животных - $0,63 \pm 0,07$ мл и $1,25 \pm 0,07$ мл у животных, которые принимали препарат сравнения «Хофитол».

Острая токсичность СЭ изучалась в дозах 7700, 11550, 15400, 19250, 23100 и 26950 мг/кг на белых мышах. LD₅₀ СЭ составляет 20500 ($15530 \div 27060$) мг/кг.

Испытания показали, что СЭ согласно классификации токсичности веществ является не токсичным.

Установлено, что пероральное введение СЭ в дозах 50 мг/кг, 250 мг/кг и 500 мг/кг в течение 2 месяцев не вызывает существенных патологических изменений в органах и тканях экспериментальных животных (беспородные крысы-самцы). СЭ в дозах 300 мг/кг (терапевтический) и 1500 мг/кг (максимальный) при введении «per os» не обладает эмбриотоксичным и тератогенным действием.

ВЫВОДЫ

1. Химический состав артишока колючего и СЭ на его основе исследован химическими и физико-химическими методами. В результате анализа в их составе были обнаружены флавоноиды, оксикоричневые кислоты, аминокислоты, углеводы, жиры, дубильные вещества, макро- и микроэлементы, рибофлавин и аскорбиновая кислота.

2. Предложен спектрофотометрический метод определения общей суммы оксикоричневых кислот, содержащихся в сырье и СЭ на его основе, в пересчете на хлорогеновую кислоту. В составе сырья и СЭ методом ВЭЖХ определены более 10 БАВ, среди которых преобладают хлорогеновая и кофейные кислоты.

3. Идентификацию полисахаридов листьев артишока колючего проводили после их разделения на фракции. Выход ВРПС-Х составил 3,9 г (9,75%), ВРПС-Г - 0,89 г (2,25%), ПВ - 3,39 г (8,47%) и ГМЦ - 2,67г (6,67%).

4. Проведен сравнительный анализ некоторых показателей сырья артишока колючего, выращиваемого в Узбекистане, Марокко, а также в районе Кавказских Минеральных Вод России. Установлено, что в составе сырья российского аналога содержится 15 аминокислот, а в местном сырье - 16 аминокислот. Артишок колючий, произрастающий на территории России не содержит в своём составе такую аминокислоту, как пролин, а содержание аспарагина, глутамина, метионина, аргинина, а также микро- и макроэлементов значительно ниже, чем в артишоке колючем, произрастающем на территории нашей республики.

5. Установлены оптимальные показатели качества сырья: содержание суммы оксикоричневых кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту, не менее 1,5 %; влажность - не более 10%; золы, общей не - более 13 %; золы, не растворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, не более 4%; частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 10 мм, не более 15%; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 0,5 мм, не более 1%, органических и минеральных примесей - не более 1%.

6. Разработанный СЭ представляет собой порошок коричневого цвета, с характерным запахом. Установлено, что содержание суммы оксикоричневых кислот СЭ в пересчете на хлорогеновую кислоту должна быть не менее 6,5%, влажность - 3%, препарат также должен соответствовать требованиям ГФ по показателю тяжелые металлы. На основе этих данных совместно со специалистами Узбекско-Британского СП «Remedy Group» разработаны фармакопейные статьи предприятия (ФСП) и утверждены Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (листья артишока колючего - ФСП 42 Уз-22175941-2998-2016 и сухой экстракт листьев артишока колючего - ФСП 42 Уз-22175941-2997-2016).

7. Изучены фармако-токсикологические свойства СЭ. Испытания показали, что препарат согласно классификации токсичности веществ является нетоксичным и проявляет равнозначное желчегонное действие с

препаратом сравнения «Хофитол» (Laboratories Roza–Phytopharma, Франция). Установлено, что пероральное введение СЭ в дозах 50 мг/кг, 250 мг/кг и 500 мг/кг в течение 2 месяцев не вызывает существенных патологических изменений в органах и тканях экспериментальных животных (беспородные крысы самцы). Сухой экстракт в дозах 300 мг/кг (терапевтическая) и 1500 мг/кг (максимальная) при введении «per os» не обладает эмбриотоксичным и тератогенным действием.

7. Листья артишока колючего (№01212/12/16 от 20.12.2016) и сухой экстракт листьев артишока колючего (№01213/12/16 от 20.12.2016) зарегистрированы Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан; получено разрешение на производство СЭ.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.FAR.32.01 AT
THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE
ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

MIRRAKHIMOVA TANZILA AKHROROVNA

**STANDARTIZATION OF ARTICHOKE PRICKLY (CYNARA
SCOLYMUS L.) RAW MATERIAL AND DRY EXTRACT**

15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

Tashkent - 2017

The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.1.PhD/Far.6.

Dissertation is carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is placed on web page to address (www.pharmi.uz) and information-educational portal "Ziyo Net" at address www.ziynet.uz.

Scientific adviser:	Yunuskhodjaev Akhmatkhodja Nigmanovich Doctor of Pharmacy Sciences, professor
Official opponents:	Tadjiev Mansur Azizovich Doctor of Pharmacy Sciences, professor Aripova Salima Fazilovna Doctor of Chemistry Sciences, professor
Leading organization:	«The state centre of expertise and standardization of medicines, medical products and medical equipment» the State unitary enterprise

Defense will take place «__»_____ 2017 ____ at the meeting of scientific council number DSc.27.06.2017.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute to address: 100015, Tashkent, Aybek Street, 45. Phone: (99871) 256-37-38, Fax: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz.

Dissertation is available in the Information -resource center of the Tashkent Pharmaceutical Institute (registration number ____). Address: 100015, Tashkent, Mirabad district, ul. Aibek, 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation sent out on «__»_____ 2017.
(mailing report ____ «__»_____ 2017).

Kh.K. Djalilov
Chairman of scientific council on
conferment of scientific degree,
doctor of sciences in Pharmacy, professor

R.T. Tulyaganov
Scientific secretary of the scientific Council
on conferment of scientific degree,
doctor of biology, Associate professor

S.N. Aminov
Chairman of the scientific seminar at scientific
council on conferment of scientific degree,
doctor of chemical sciences, professor

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

The aim of research work is determination of quality norms and standardization of raw materials of an artichoke prickly, grown up in Uzbekistan, and also a medical product with the bile-expelling action, created on basis of the given raw materials.

The object of the research work is an artichoke prickly (*Cynara scolymus* L.) grown up on territory of Republic of Uzbekistan and the dry extract received on its basis.

Scientific novelty of research work is in the following:

researches on working out of methods of qualitative and quantitative determination, and also standardization of raw materials of an artichoke prickly, for the first time grown up in Uzbekistan have been carried out;

optimal conditions of reception of a dry extract on the basis of local raw materials of an artichoke prickly and a quality monitoring of its quality, and also standardization have been determined;

as a result of pharmaco-toxicological properties of a dry extract on the basis of local raw materials of an artichoke prickly have been determined;

the chemical compound of an artichoke prickly depending on regions of growth is defined and distinctions on qualitative and quantitative structure of aminoacids, extractiv substances, polysaccharides, macro- and microcells have been determined.

Implementation of the research results. On the basis of results of researches on standardization and working out of a quality monitoring of quality of the dry extract obtained on the basis of raw materials of an artichoke:

the pharmacopoeial articles of the enterprise (PAE) for leaves of an artichoke prickly and for a dry extract of leaves of an artichoke prickly have been developed and confirmed of the Main Department for Quality Control of Medicines and medical equipment at Ministry of Health (PAE 42 Uz-22175941-2998-2016, PAE 42 Uz-22175941-2997-2016). As a result of it raw materials and a dry extract of an artichoke prickly are standardised, and also a quality monitoring of their quality is developed. The given preparation have been introduced in practice;

leaves of artichoke prickly, and also leaves of a dry extract were registered on December, 20th, 2016 of the Main Department for Quality Control of Medicines and medical equipment at the Ministry of Health (01212/12/16 and 01213/12/16). As a result of it on the basis of an artichoke prickly grown up in Uzbekistan, the medical product with bile-expelling action have been developed. Manufactures of the given preparation will allow import-replacing.

The structure and volume of the thesis. The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusion, a list of used literature and appendices. The volume of the thesis is 138 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Миррахимова Т.А., Юнусходжаев А.Н. ИК-спектроскопическое исследование полисахаридного состава листьев *Cynara scolymus* L.// Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2013. - №1.- С.18-22 (15.00.00, №2).

2. Миррахимова Т.А., Юнусходжаев А.Н. Изучение липидного и аминокислотного состава листьев артишока колючего //Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2013. - №3.- С.23-27 (15.00.00; №2).

3. Миррахимова Т.А., Юнусходжаев А.Н. Сравнительная оценка некоторых биологически активных веществ артишока колючего в зависимости от регионов произрастания //Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2013.- №4.- С.51-55 (15.00.00; №2).

4. Миррахимова Т.А., Юнусходжаев А.Н. Исмоилова Г.М. Валидация методики количественного определения оксикоричных кислот *Cynara scolymus* L. //Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2015.-№2.-С.20-23 (15.00.00; №2).

5. Миррахимова Т.А., Набиева Н.М. Исследование эмбриотоксичности и тератогенности сухого экстракта артишока колючего //Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2015. - №1.- С.108-110 (15.00.00; №2).

6. Миррахимова Т.А., Абзалов Ш.Р., Юнусходжаев А.Н., Туляганов Р.Т. Гепатопротекторная активность сухого экстракта артишока колючего //Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2014.-№6.- С.121-124 (15.00.00; №6).

7. Mirrakhimova T.A., Yunuskhodjaev A.N., Mejlumyan L.G. Comprative characteristics of proteins and polysaccharides of the leaves and receptacle of *Cynara scolymus* L.//World Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences, 2016. - vol. 5, №5. - pp. 64-75 (№40 Research Gate; IF-0,19).

8. Миррахимова Т.А. Исследование безопасности сухого экстракта *Cynara scolymus* L.// Фармация, научно-практический журнал. Специальный выпуск.- Санкт Петербург.- 2015. – С.452-454 (15.00.00; №8).

9. Миррахимова Т.А. Количественное определение аскорбиновой кислоты в листьях и в экстрактах артишока колючего, выращиваемого в Узбекистане //Фармация, научно-практический журнал. Специальный выпуск.- Санкт Петербург.- 2014. – С.500-502 (15.00.00; №8).

II бўлим (II часть, II part)

10. Миррахимова Т.А., Исмаилова Г.М. Изучение полисахаридного состава *Cynara scolymus* L., интродуцированного на территории Республики Узбекистан //Материалы науч. прак. конф., посвященной 85-лет. проф. Е.В.Дормидонтова. - Ярославль, 2013. – С.222.

11. Миррахимова Т.А., Зупарова З.А., Юнусходжаев А.Н. Определение элементного состава в листьях артишока колючего масс-спектрометрическим методом //III Всерос. науч. конф.: «Молодая фармация – потенциал будущего СПб, 2013. – С.259-260.

12. Миррахимова Т.А., Зупарова З.А. Изучение аминокислотного состава белка сухого экстракта на основе артишока колючего //Материалы научно-практической конференции «Вопросы науки, образования и производства в фармации. -Ташкент, 2013. – С.74-75.

13. Миррахимова Т.А. Количественное определение аминокислот в составе белка артишока колючего, выращиваемого в Узбекистане //I Всерос. науч. прак. конф. с междун. участием «Инновации в здоровье нации». - Санкт Петербург, 2013. – С.165-167.

14. Миррахимова Т.А., Юнусходжаев А.Н. Идентификация и количественное изучение некоторых биологически активных соединений в листьях артишока колючего //Український медичний альманах. – Луганск, 2013. – Том. 16. - № 5. - С. 54-56 (15.00.00. 12. Index Copernicus. IFA – 0,200).

15. Mirrakhimova T. A., Yunushodjayev A. N., Aliev Kh. U., Saidov S.A. Study of chronic toxicity of dry extract on the artichoke prickly basis // European Journal of Natural History.– 2013. - №6. – P. 4-8.

16. Миррахимова Т.А., Юнусходжаев А.Н., Исмаилова Г.М. Стандартизация и характеристика элементного состава в летних и осенних листьях артишока колючего // VII научн.- практ. конф.: «Управління якістю в фармації». - Харьков, 2013. – С. 97.

17. Миррахимова Т.А., Юнусходжаев А.Н. Связанные аминокислоты листьев артишока колючего //Материалы научно-практической конференции (с междун. участием) «Интеграция образования, науки и производства в фармации». -Ташкент, 2014. – С.31-34.

Автореферат «Farmatsevtika jurnali»да тахрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: _____ 2017 йил
Бичими 60x44 $\frac{1}{16}$, «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 2,75. Адади: 100. Буюртма: № _____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.