

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ИКРАМОВА МАШКУРА ШУХРАТОВНА

ЎЗБЕКИСТОНДА ЎСАДИГАН ОҚБОШ ЎСИМЛИГИНИ
ФАРМАКОГНОСТИК ТАҲЛИЛИ

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Икрамова Машкура Шухратовна

Ўзбекистонда ўсадиган оқбош ўсимлигини

фармакогностик таҳлили..... 3

Икрамова Машкура Шухратовна

Фармакогностический анализ карелинии каспийской,

произрастающей в Узбекистане..... 21

Ikramova Mashkura Shukhratovna

Pharmacognostic analysis of Karelinia caspian growing in

Uzbekistan..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 42

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

ИКРАМОВА МАШКУРА ШУХРАТОВНА

ЎЗБЕКИСТОНДА ЎСАДИГАН ОҚБОШ ЎСИМЛИГИНИ
ФАРМАКОГНОСТИК ТАҲЛИЛИ

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1. PhD /Far33 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: **Комилов Хожиасроп Масудович**
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Юлдашев Закирджан Абидович**
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Нишанбаев Сабир Зарипбаевич
кимё фанлари номзоди, катта илмий ходим

Етакчи ташкилот: **А.Султанов номли Ўзбекистон кимё-фармацевтика**
илмий тадқиқот институти

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__»_____ 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).

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

Диссертация автореферати 2018 йил «__»_____ куни тарқатилди
(2018 йил «__»_____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

И.И.Алимджанов

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

Ё.С.Кариева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби в.б., фарм.ф.д., профессор

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. Охирги йилларда қандли диабет XXI асрнинг ноинфекцияли эпидемиясига айланиб қолмоқда. Халқаро диабет федерацияси (The International Diabetes Federation, IDF) маълумотларига кўра бугунги кунда қандли диабет билан жабрланганлар сони 422 млн. кишини ташкил қилиб, уларнинг сони 2030 йилга келиб 552 млнгача ошиши мумкинлиги башорат қилинмоқда¹. Ушбу касаллик ногиронлик ва ўлимга олиб келишига сабаб бўлиши мумкин бўлган жиддий асоратларни – юрак-қон-томир, мушак-суяк, иммун тизимлари, мия томирларини шикастланиши, диабетик нефропатия ва ретинопатияларни вужудга келтиради. Ҳар йили дунёда қандли диабет ва унинг асоратлари туфайли 5 млн. атрофида беморлар ҳаётдан кўз юммоқдалар. Бу ОИТС-инфекцияси, сил ва безгак касалликларни қўшиб ҳисоблаганда ҳам улардан кўпроғини ташкил қилади.

Жаҳон миқёсида гипогликемик таъсирга эга самарали, хавфсиз воситаларни ва биологик фаол қўшимчаларни ишлаб чиқиш учун истиқболли доривор ўсимликларнинг фармакогностик кўрсаткичларини аниқлаш бўйича илмий изланишларга катта эътибор қаратилмоқда. Қандли диабет касаллигида қўлланиладиган доривор ўсимликлардан олинган препаратлар синтетик дори воситалардан ўзининг кам заҳарлилиги, юмшоқ таъсир этиши, ножўя таъсирининг камлиги туфайли узоқ вақт давомида қўллаш мумкинлиги ҳамда биологик фаол моддаларнинг турли гуруҳлари ўзаро уйғунликда организмга комплекс таъсир қилиши билан устунлиги маълум. Ҳозирги кунда қандли диабетни комплекс даволаш учун гипогликемик таъсирга эга бўлган доривор ўсимликларни излаб топиш ва улар асосида самарали дори воситаларни ишлаб чиқиш катта ахамият касб этади.

Республикамизда аҳоли соғлиғини сақлаш ва мустаҳкамлаш, тиббий ёрдам сифатини ошириш каби давлатнинг ижтимоий сиёсий соҳасидаги муҳим масаланинг ечимига қаратилган кенг қамровли тадбирлар амалга оширилмоқда. Маҳаллий ўсимликларни тиббиёт амалиётига қўллашга жорий этиш Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг² тўртинчи йўналишига мувофиқ гипогликемик дори воситалар ва биологик фаол қўшимчалар ассортиментини кенгайтириш ва импорт ўрнини босиш имконини беради. Ушбу масаланинг ечимида дорилар таъминотини яхшилаш учун маҳаллий флорада янги истиқболли доривор ўсимликларни излаб топиш, ўрганиш, уларнинг хомашёлари асосида самарали дори воситаларни ишлаб чиқаришга татбиқ қилиш ҳам муҳим ўринни эгаллайди.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги фармони, 2018 йил 23 январдаги

¹ Глобальный доклад по диабету. – Всемирная организация здравоохранения, 2016 г.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” фармони

ПҚ-3489-сон “Дори воситаларини ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида”ги, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон “Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги, 2018 йил 12 октябрдаги ПҚ-3968-сон “Ўзбекистон Республикасида халқ таъбири соҳасини тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарорлари, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2015 йил 20 апрелдаги 32-сон «Доривор ўсимликлар асосидаги дори воситаларини ва биологик фаол қўшимчаларни (БФҚ) маҳаллий корхоналарда ишлаб чиқаришни ривожлантиришнинг чора-тадбирлари» тўғрисидаги баёни, шунингдек мазкур соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Халқ таъбирида қондаги қанднинг миқдорини пасайтириш учун қадимдан доривор ўсимликлар қўлланилган. Ҳозирги вақтда Х.Х.Холматов, О.А.Абидов, С.Н.Аминов, Х.М.Комилов, Д.А.Рахимов, У.М.Азизов, Ф.Ф.Урманова, Ш.Ф.Искандарова каби олимларимизнинг маҳаллий хомашё асосида гипогликемик дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш ва ўрганиш бўйича ишлари маълум.

Шунингдек, дунё миқёсида қандли диабет ва уни асоратларини даволашда инновацион технологиялар ва доривор ўсимликларни қўллаш бўйича N.Sarwar, P.Gao, S.R.Seshasai, I.Cao, C.Li, P.Zhand, S.L.Huang, R.T.Yu, S.T.Ma, D.L.Liu, I.I.Deng, W.W.Wang, M.Iahashahi, M.Afshar, I.Gong ҳамда И.И.Дедов, В.В.Фадеев, Т.Ю. Демидов, Ю.А.Трахтенберг, С.Ефимов, Н.А.Скорбонский, А.А.Матковский, Т.У.Трумпе, А.В.Печеневский ва бошқаларнинг изланишлари эътиборга сазовор.

Оқбош ўсимлигини деярли ўрганилмаган ўсимликлар қаторига қиритиш мумкин. Мазкур диссертация иши Ўзбекистонда ўсадиган оқбош ўсимлигини тиббиёт амалиётига татбиқ этиш ва унинг асосида самарали гипогликемик дори воситалар ва биологик фаол қўшимчаларни яратишга йўналтирилган биринчи илмий тадқиқотдир.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент фармацевтика институтининг “Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш” мавзусидаги илмий - тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ҳамда АДСС - 34.2 “Маҳаллий ўсимлик хомашё асосида қандли диабетни даволаш учун дори воситани ишлаб чиқиш” амалий лойиҳа (2012-2014) доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади оқбош ўсимлигини тиббиёт амалиётида қўллаш ва унинг асосида самарали гипогликемик дори воситалар ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш имкониятини асослаш учун фармакогностик кўрсаткичларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

адабиётларнинг чуқур таҳлили асосида оқбош ўсимлигини ўрганишнинг мақсадга мувофиқлигини асослаш;

оқбош ер устки қисми биологик фаол моддаларининг асосий гуруҳлар таркиби ва миқдорини аниқлаш;

хомашёнинг биологик фаоллигини баҳолаш;

ўсимликнинг фаоллигини таъминловчи асосий биологик фаол моддаларни ажратиб олиш ва ўрганиш;

асосий таъсир этувчи моддаларнинг тўпланиш динамикасини ўрганиш ва олинган маълумотлар асосида хомашё тайёрлашнинг мўътадил муддатларини аниқлаш;

хомашёни стандартлаш учун зарур бўлган чинлик ва сифат кўрсаткичларининг мезонларини ишлаб чиқиш;

хомашёни сақлаш мумкин бўлган муддатларини аниқлаш;

оқбош ўсимлиги қуруқ экстракти ва унинг асосидаги биологик фаол қўшимчани стандартлаш ишларини амалга ошириш;

тадқиқот натижаларини умумлаштириш ва уларнинг асосида оқбош ўсимлиги ер устки қисми, қуруқ экстракти ва биологик фаол қўшимчага меъёрий ҳужжатлар лойиҳаларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистонда ўсадиган оқбош ер устки қисми ва у асосида олинган қуруқ экстракт қўлланилган.

Тадқиқотнинг предмети оқбош ўсимлигининг терапевтик фаоллигини таъминловчи биологик фаол моддаларининг мажмуасини ўрганиш, шунингдек, оқбош ер устки қисми, қуруқ экстракти ва унинг асосида олинган биологик фаол қўшимчани стандартлаш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш билан боғлиқ масалаларни ҳал қилиш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Ишни бажаришда табиий бирикмаларни таҳлил қилишнинг замонавий физик-кимёвий (қоғоз ва юпқа қатлам хроматография, УВ- ва ИҚ-Фурье спектроскопия, ГСХ, ЮССХ, ГХ, индуктив-боғланган плазмали масс-спектрометрия, гамма-спектрометрия) шунингдек, анъанавий фармакогностик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор оқбош ўсимлигининг биологик фаол моддалари асосий гуруҳларини кимёвий таркиби ва миқдори аниқланган;

оқбош ер устки қисмининг морфологик-анатомик диагностик белгилари ва унинг сифатини тавсифловчи кўрсаткичлар, шунингдек экологик тозалиги ва қўллашдаги хавфсизлиги аниқланган;

хомашё таркибидаги асосий таъсир этувчи моддаси - полисахаридларининг сифат ва миқдорий таҳлилига услубий ёндашувлар

тавсия этилган, шунингдек полисахаридларнинг тўпланиш динамикаси аниқланган;

полисахаридларнинг миқдорий меъёрлари ҳамда хомашёни тайёрлаш ва сақлашнинг мўътадил муддатлари белгиланган;

оқбош куруқ экстракти ва унинг асосида олинган биологик фаол қўшимчани стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

оқбош ер устки қисми юқори гипогликемик фаолликка эга дори воситаси сифатида, шунингдек, унинг асосида олинган куруқ экстракт ва биологик фаол қўшимча тиббиёт амалиётига тавсия этилган;

ЎЗР ФА акад. С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалар кимёси институтида “Диакар” деб номланган оқбош куруқ экстракти ва унинг асосида “Сахар Стоп” биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш технологияси “Plant Group” МЧЖда яратилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган натижаларнинг ишончлилиги даражаси замонавий физик-кимёвий, фармакогностик, биологик таҳлил усулларида фойдаланилганлиги, шунингдек, уларни саноат-тажриба шароитда синови билан белгиланади. Тадқиқот натижаларини статистик ишлашда Вилкоксон-Манн-Уитнинг U-мезони ва Стюдентнинг t-мезонидан фойдаланилди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий флоранинг янги оқбош ўсимлигини тиббиёт амалиётида самарали гипогликемик восита сифатида фойдаланишнинг мақсадга мувофиқлиги илмий асосланганлиги, унинг хом ашёси асосида терапевтик фаолияти хорижий аналоглардан кам бўлмаган “Диакар” куруқ экстракти ва “Сахар Стоп” биологик фаол қўшимчани олиш имконияти яратилиши ҳамда янги ўсимлик воситаларини сифатини таъминловчи ягона стандартлаш тизими ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ЎЗР ФА акад. С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти билан ҳамкорликда оқбош ер устки қисми учун вақтинчалик фармакопея мақоласи ва унинг асосидаги “Диакар” куруқ экстракти учун корхона фармакопея мақоласи лойиҳалари ишлаб чиқилгани, “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартлаштириш Давлат маркази” ДУКга кўриб чиқиш учун тақдим этилганлиги, “Plant Group” билан ҳамкорликда “Сахар Стоп” биологик фаол қўшимча учун Техник шартлар ва уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома лойиҳалари тайёрланганлиги ҳамда тиббиёт амалиётида фойдаланишга рухсат олишга ваколатли ташкилотларга тақдим этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Оқбош ер устки қисмининг кимёвий таркибини таҳлили, тавсия этилаётган хомашё ва унинг асосида олинган куруқ экстракт ва биологик фаол қўшимчани стандартлаш усуллари ишлаб чиқишда олинган натижалар асосида:

биологик фаол қўшимча - “Сахар Стоп” учун ишлаб чиқилган Техник шартлар “Ўзстандарт” агентлиги томонидан рўйхатга олинган (Ts 24416194-005:2016). Натижада оқбош курук экстракти асосида гипогликемик таъсирга эга биологик фаол қўшимча олиш имконини берган;

“Сахар Стоп” биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган (ТИ 24416194-005:2017). Натижада фармацевтика саноати учун ушбу биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш имкони яратилган;

“Сахар Стоп” биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг рухсати асосида “Plant Group” МЧЖ томонидан йўлга қўйилган (№000326). Ушбу биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш хорижий давлатлардан олиб келинаётган аналогларнинг ўрнини босиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий илмий натижаларни чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан 7 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида танланган мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объект ва предмети белгиланган, тадқиқотнинг усуллари, илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, уларнинг амалиётга жорий қилиниши очиб берилган, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Биринчи бобда оқбош ўсимлиги ҳақидаги умумий маълумотлар, полисахаридлар тавсифи, таҳлил усуллари ва тиббий-биологик аҳамияти баён этилган.

Иккинчи боб “**Оқбош ер устки қисмининг кимёвий таркибини ўрганиш**” деб номланиб, изланиш объектнинг биологик фаол моддалар асосий гуруҳларини аниқлаш, идентификация қилиш ва миқдорини аниқлаш бўйича маълумотларни ўз ичига қамраб олган.

Маълум сифат реакциялар ва таҳлилнинг хроматографик усуллари ёрдамида оқбош ер устки қисми таркибидаги унинг ўзига хос фаоллигини белгиловчи биологик фаол моддалар мажмуаси аниқланган.

Бирламчи моддалар алмашинуви бирикмалари моно- ва полисахаридлар, оксиллар, аминокислоталар, витаминлар, органик кислоталар ва липидлардан иборат эканлиги аниқланган. Иккиламчи моддалар алмашинуви бирикмаларидан ошловчи моддалар, флавоноидлар, стероид ва минерал моддалар аниқланган.

Аниқланган моддаларни идентификация қилишда “тувоҳларнинг” ишончли намуналари билан хроматографик таққослашдан ташқари (1-жадвал) зарур ҳолларда улар замонавий физик-кимёвий усуллар ёрдамида ажратиб олинган ва таҳлил қилинган.

1-жадвал

Оқбош ер устки қисмининг кимёвий таркиби

| Аниқланган биологик фаол моддаларнинг гуруҳлари | Идентификация қилинган бирикмалар |
|---|--|
| Моносахаридлар | Глюкоза, рамноза, фруктоза, сахароза, галактоза, арабиноза, ксилоза |
| Витаминлар | Аскорбин кислота, каротиноидлар (β -каротин), α -токоферол |
| Органик кислоталар | Вино, лимон, олма, оксалат кислоталар |
| Ошловчи моддалар | Гидролизланувчи танидлар |
| Флавоноидлар | Рутин, кверцетин |
| Стероид бирикмалар | β -ситостерин |

Хом ашё таркибидаги аминокислоталарни аниқлаш учун дастурий бошқарувли Т-339 (Mikroetchna-Prague) маркали аминокислоталар анализаторидан фойдаланилди.

Олинган хроматограммаларни интегратор ёрдамида ҳисоб-китоби ва интерпретациясидан сўнг оқбош ер устки қисмида эркин ва боғланган 16 та аминокислота борлиги, улардан 9 таси алмашиб бўлмайдиган аминокислоталар эканлиги аниқланган (2-жадвал).

Аниқланган аминокислоталардан миқдор жиҳатдан аланин, глицин, глютамин кислотаси ва пролин устун бўлиб, булардан глицин билан аланин қондаги қанд миқдорини тартибга солувчи аминокислоталар ҳисобланади. Оқбош ўсимлиги ер устки қисми аминокислоталар таркибида қондаги қанд миқдорини тартибга солувчи аминокислоталарнинг кўп миқдорда сақланиши 2 тип қандли диабет касаллигини даволашга тавсия қилинишда алоҳида аҳамият касб этади.

Липидларни ўрганиш. Умумий липидлар хлороформ-метанол (2:1) аралашмаси ёрдамида хомашёни уч марта экстракция қилиш йўли билан

Оқбош ер устки қисмидаги аминокислоталар таркиби

| Аминокислоталар | Гидролиздан кейинги аминокислоталар миқдори | |
|--|---|--|
| | н/моль | Аминокислоталар умумий йиғиндисига нисбатан, % |
| Аланин | 21,0 | 9,06 |
| Валин* | 14,5 | 6,25 |
| Глицин | 22,3 | 9,62 |
| Изолейцин* | 7,8 | 3,36 |
| Лейцин* | 18,4 | 7,94 |
| Метионин* | 3,6 | 1,55 |
| Серин | 15,3 | 6,60 |
| Тирозин | 6,5 | 2,80 |
| Треонин* | 10,6 | 4,57 |
| Фенилаланин* | 8,9 | 3,84 |
| Аспарагиновая | 17,8 | 7,67 |
| Глютаминовая | 33,8 | 14,58 |
| Аргинин* | 14,6 | 6,31 |
| Лизин* | 9,6 | 4,14 |
| Гистидин* | 6,5 | 2,80 |
| Пролин | 20,6 | 8,88 |
| Изох: *- алмашиб бўлмайдиган аминокислоталар | | |

ажратилди. Сўнг экстракт липид бўлмаган таркибий қисмлардан кальций хлориднинг 0,05% ли сувли эритмаси билан ювилиб ҳайдалди. Умумий липидлар миқдори 5,25% ни ташкил этди.

Умумий липидлар гуруҳ таркибини аниқлаш учун улар силикагелли колонкада хроматография қилиниб кетма-кет хлороформ, ацетон ва метанол билан элюирлаш йўли билан нейтрал липидлар (НЛ), гликолипидлар (ГЛ) ва фосфолипидларга (ФЛ) ажратилди. Ажратилган компонентларни идентификация қилиш сифат реакциялар, аниқ намуналар билан хроматографик таққослаш ва адабиётлардан олинган маълумотлар асосида амалга оширилди (3-жадвал).

Оқбош ўсимлиги ер устки қисмидаги умумий липидлар таркиби

| Липидлар гуруҳи | Идентификация қилинган таркибий қисмлари | Чиқиш, % | |
|------------------|--|-----------------------------|----------------------------|
| | | Умумий йиғиндисига нисбатан | Хом ашё массасига нисбатан |
| Нейтрал липидлар | Углеводородлар, триацилглицеридлар, соф ёғ кислоталари, тритерпеноллар, стероллар, α -токоферол | 35,5 | 1,86 |
| Гликолипидлар | Стероид гликозидлар ва уларнинг эфирлари, дигалактозилдиацилглицеридлар, моногалактозилдиацилглицеридлар | 49,5 | 2,60 |
| Фосфолипидлар | Фосфатидилхолинлар, фосфатидилэтанолламинлар, фосфатидилинозитлар и фосфатид кислоталар | 15,0 | 0,80 |

Ёғ кислоталар таркибини аниқлаш учун липидларнинг ҳар бир гуруҳи ишқорнинг спиртли эритмаси билан гидролизланди. Сўнгра сульфат кислотанинг 50% сувли эритмасининг таъсирида совунланишдан ҳосил бўлган ёғ кислоталари диазометан ёрдамида метил эфирларига ўтказилди ва Agilent 6890N хроматографида ГСХ усулида қуйидаги шароитларда: узунлиги 30 м, диаметри 0,32 мм капилляр колонка, Нр-5 кўзгалмас фаза, ҳароратни дастурлаш 150 дан 270⁰ С гача, ташувчи газ-гелий, аланга –ионланиш детекторли таҳлил қилинди. Ёғ кислоталарини идентификация қилиш уларни ушланиш вақтини стандарт намуналарнинг ушланиш вақти билан таққослаш орқали амалга оширилди.

Ёғ кислоталарнинг миқдори уларнинг ушланиш вақтидаги чўққиларининг баландлиги кўпайтмаси бўйича ҳисобланади (4-жадвал).

4-жадвал

Оқбош ер устки қисми липидларининг ёғ кислоталари таркиби, % Σ ЁК

| Кислоталар | НЛ | ГЛ | ФЛ |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| Лаурин, 12:0 | 1,01 | 1,24 | - |
| Миристин, 14:0 | 3,71 | 7,07 | 0,83 |
| Пентадецил, 15:0 | 0,63 | 0,56 | 0,32 |
| Пальмитин, 16:0 | 26,1 | 37,03 | 55,45 |
| Пальмитоолеин, 16:1 | 0,74 | 0,45 | 0,29 |
| Маргарин, 17:0 | - | 0,62 | 0,62 |
| Стеарин, 18:0 | 6,78 | 3,79 | 2,32 |
| Олеин, 18:1+ линолен, 18:3 | 38,25 | 38,39 | 26,50 |
| Линол. 18:2 | 21,36 | 7,10 | 13,35 |
| Арахин, 20:0 | 0,90 | 1,16 | - |
| Беген, 22:0 | 0,52 | 1,20 | 0,32 |
| Лигноцерин, 24:0 | - | 0,79 | - |
| Церотин, 26:0 | - | 0,60 | - |
| Σ тўйинган | 39,65 | 54,06 | 59,86 |
| Σ тўйинмаган | 60,35 | 45,94 | 40,14 |

Элемент таркибини ўрганиш. Индуктив боғланиш плазмали масс-спектрометрия усулида оқбош ер устки қисмида 38 та минерал элементларнинг мавжудлиги аниқланди (5-жадвал).

Оқбош ўсимлиги ер устки қисми таркибида организмнинг ҳаёт фаоллигига ижобий таъсир қилувчи муҳим элементлар: фосфор, темир, марганец, рух, кальций, хром, молибден ва миснинг мавжудлиги асосий биологик фаол моддалар билан бирга маълум даражада мазкур хомашёнинг фармакологик фаоллигининг ортишини таъминлайди.

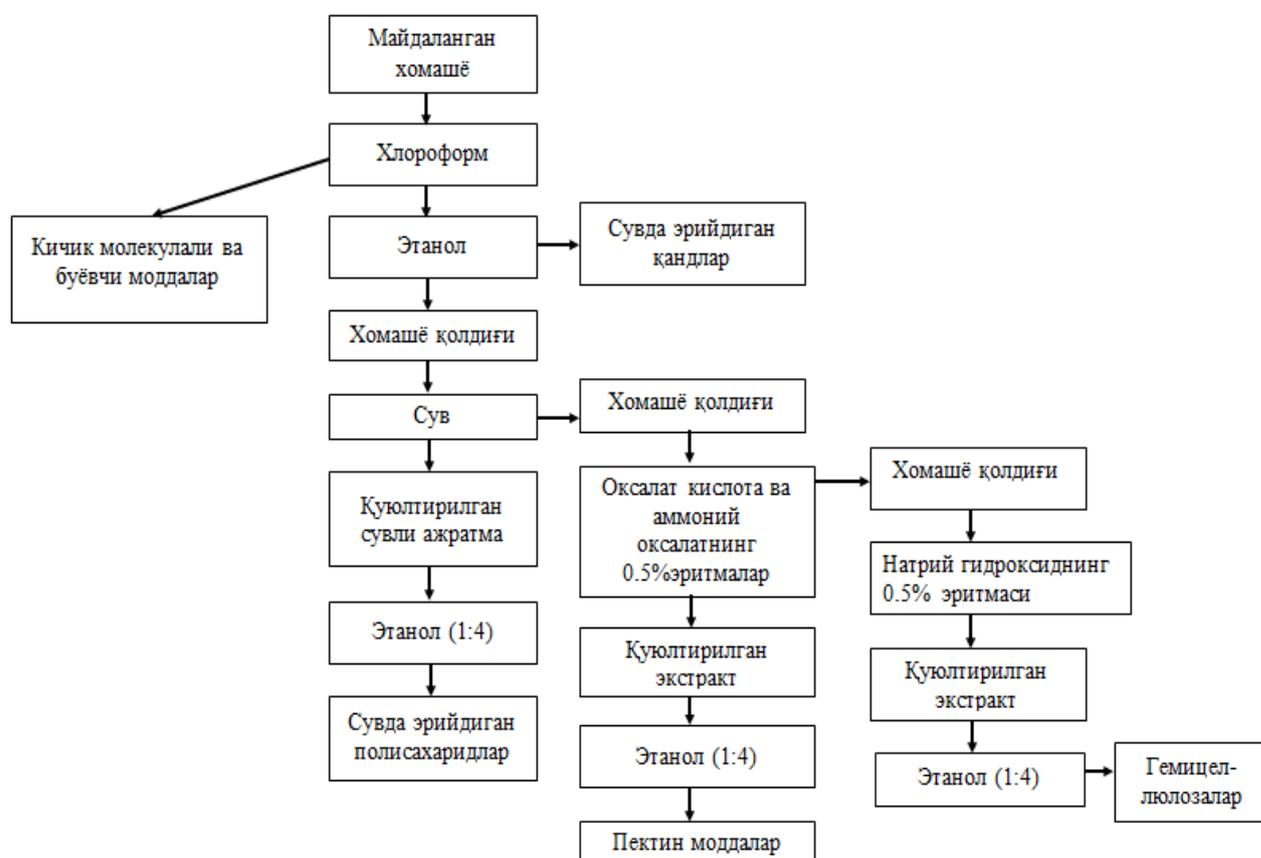
Оқбош ўсимлиги хомашёсининг ўзига хос терапевтик фаоллигини таъминловчи биологик фаол моддаларининг асосий гуруҳи – полисахаридларни ўрганишга алоҳида эътибор берилди.

Оқбош полисахаридларини ажратиб олиш, таҳлил қилиш ва миқдорини аниқлаш бўйича маълумотлар диссертация ишининг “**Полисахаридларни**

Оқбош ер устки қисмининг элемент таркиби

| Элемент | Микдори, мг/г | Элемент | Микдори, мг/г | Элемент | Микдори, мг/г |
|---------|------------------|---------|------------------|---------|------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Li | 0,0110 | Mn | 0,04300 | Pd | 0,00300 |
| Be | 0,00004 | Fe | 0,9100 | Ag | 0,00480 |
| Na | 39,00 | Co | 0,00062 | Cd | 0,0002 |
| Mg | 7,000 | Ni | 0,01800 | Sb | 0,00008 |
| Al | 0,200 | Cu | 0,00820 | I | 0,01000 |
| Si | 11,00 | Zn | 0,02500 | Ba | 0,00410 |
| P | 1,200 | Ga | 0,00150 | W | 0,00006 |
| S | 2,400 | As | 0,01400 | Pt | 0,0006 |
| K | 3,700 | Se | 0,00320 | Au | 0,00058 |
| Ca | 10,00 | Br | 0,04200 | Hg | 0,00009 |
| Ti | 0,01000 | Rb | 0,00170 | Pb | 0,00110 |
| V | 0,0120 | Sr | 0,5400 | U | 0,00009 |
| Cr | 0,06700 | Mo | 0,00061 | | |

“ўрганиш” деб номланган учинчи бобида келтирилган. Ўрганилаётган хомашёдан полисахаридларни ажратиш олиш 1-расмдаги чизмага мувофиқ бажарилган.



1-расм. Оқбош ер устки қисмдаги полисахаридларни ажратиш олиш чизмаси

Аввал кичик молекулали бирикмалар ва бўёвчи моддаларни бартараф этиш мақсадида хомашёга хлороформ билан ишлов берилди, кейин 82% этанол билан экстракция қилинганда спиртда эрийдиган қандлар (глюкоза, арабиноза, фруктоза ва сахароза) экстрактга ўтди. Сўнг хом ашёни иссиқ сув (сувда эрийдиган полисахаридлар), оксалат кислота ва аммоний оксалатнинг 0,5% ли эритмаларининг 1:1 нисбатдаги аралашмаси (пектин моддалар) ва натрий гидроксиднинг 5% ли эритмаси (гемицеллюлозалар) ёрдамида

6-жадвал

Оқбош ер устки қисмидан ажратиб олинган полисахаридларнинг физик-кимёвий хоссалари

| Полисахаридлар | Миқдори, % | Ташқи кўриниши, эрувчанлиги | Эритманинг нисбий қовуш-қоклиги | Этерификация даражаси | Моносахаридлар таркиби | ИК-спектр (ν_{max}^{KBr} , см ⁻¹) |
|--------------------------------|------------|--|---------------------------------|-----------------------|--|---|
| Сувда эрийдиган полисахаридлар | 15,08 | Иссиқ сувда яхши эрийдиган, қаймоқ рангли аморф кукун | 1,05 | - | Галактоза, арабиноза | 3518, 2402, 2244, 1644, 1622, 1443, 1369, 1126, 611 |
| Пектин моддалар | 5,7 | Сувда эриб жуда қуюқ қовушқоқ эритма хосил қилувчи қаймоқ рангли аморф кукун | 6,0 | 92,3 | Урон кислоталари, галактоза, арабиноза, кам миқдорда ксилоза ва рамноза | 3455, 2933, 1748, 1370, 1317, 1248, 1146, 1102, 1017, 910, 870, 815 |
| Гемицеллюлозалар | 4,96 | Сувда эримайдиган, суюлтирилган ишқорларда яхши эрийдиган қўнғир аморф кукун | - | - | Урон кислоталари, галактоза, арабиноза, ксилоза, кам миқдорда глюкоза ва рамноза | 3427, 2932, 1660, 1644, 1619, 1541, 1416, 1315, 1241, 1144, 1090, 1074, 1043. |

босқичма-босқич экстракция қилиш орқали полисахаридлар этанол билан чўкмага тушириб ажратиб олинди.

Оқбош ер устки қисми таркибидаги полисахаридларнинг физик-кимёвий хоссалари 6-жадвалда келтирилган.

Полисахаридлар миқдори республика турли ҳудудларида йиғилган хом ашёнинг бешта партиясида гравиметрик усул билан аниқланди (7-жадвал).

Клиникагача фармакологик тадқиқотлар оқбош ер устки қисми организмга ножўя таъсир кўрсатмаган, ҳамда захарли бўлмаган ҳолда самарали гипогликемик фаолликка эга эканлигини кўрсатди. Қайд этилган ҳолат, шунингдек, оқбош ўсимлиги республикамиз ҳудудида кенг тарқалганлиги ушбу ўсимликни тиббиёт амалиётида кенг қўлланишга тавсия

**Оқбош ер устки қисмидаги полисахаридлар миқдорини аниқлаш
усулининг метрологик тавсифлари**

| μ | F | X _{ср} | S ² | S | P, % | t(P,f) | ΔX | ΔX _{ср} | E, % | E _{ср} , % |
|---|---|-----------------|----------------|--------|------|--------|--------|------------------|--------|---------------------|
| 14,9105 15,0127 15,1984 15,0074 14,8903 | 4 | 15,0038 | 0,0148 | 0,1220 | 95% | 2,78 | 0,3391 | 0,5169 | 2,2607 | 1,0110 |
| 15,1306 15,0138 15,2126 15,1971 15,2901 | 4 | 15,1688 | 0,0107 | 0,1015 | 95% | 2,78 | 0,2879 | 0,1287 | 1,8983 | 0,8489 |
| 14,8900 14,6107 15,0014 14,7421 14,5302 | 4 | 14,7548 | 0,0376 | 0,1939 | 95% | 2,78 | 0,5391 | 0,2411 | 3,6541 | 1,6342 |
| 14,5582 14,8906 14,7548 15,0013 14,7658 | 4 | 14,7658 | 0,0275 | 0,1660 | 95% | 2,78 | 0,4615 | 0,2063 | 3,1195 | 1,3951 |
| 15,3264 15,4861 15,0985 15,1497 15,1793 | 4 | 15,2479 | 0,0248 | 0,1577 | 95% | 2,78 | 0,4385 | 0,1961 | 2,8763 | 1,2863 |

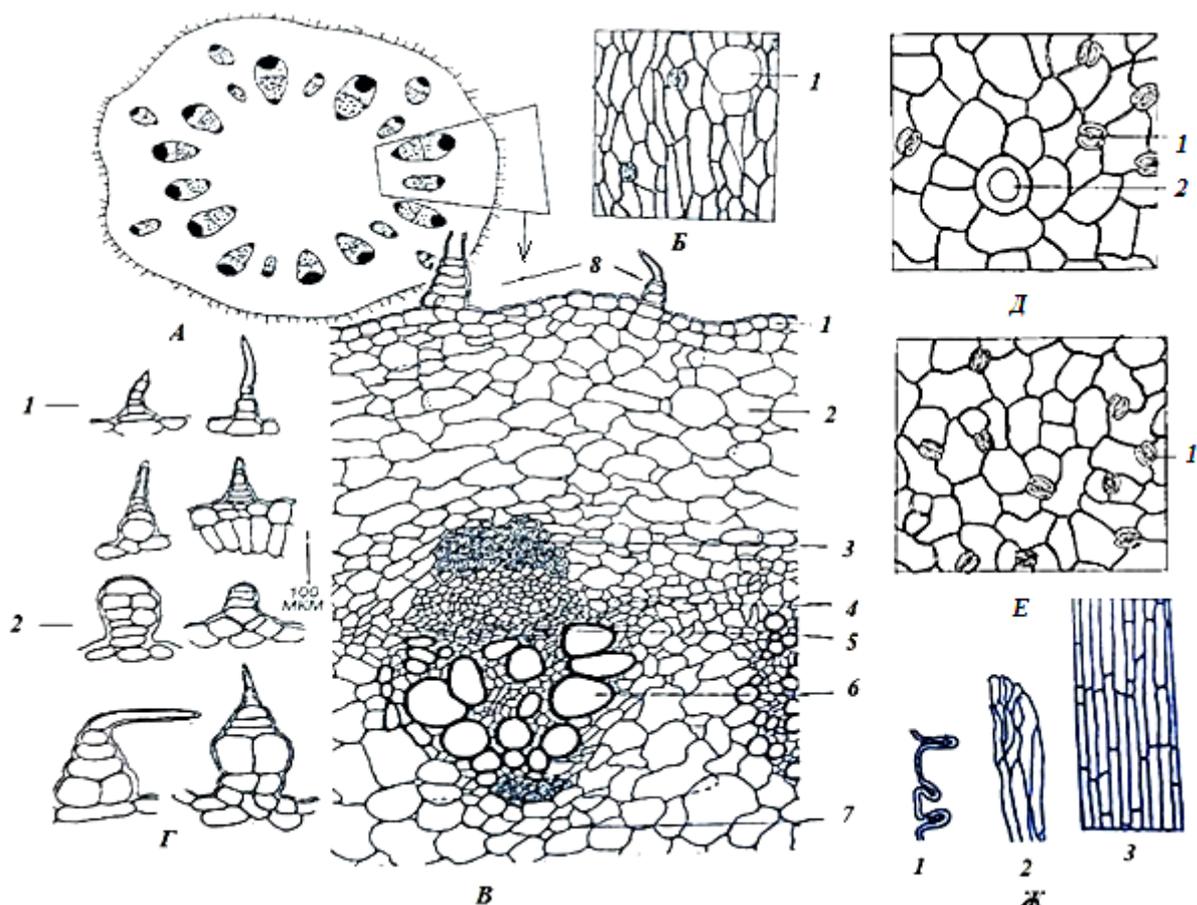
этиш имконини беради. Шу муносабат билан оқбош ер устки қисми, унинг асосида яратилган “Диакар” қуруқ экстракти ва “Сахар Стоп” биологик фаол қўшимчани стандартлаш бўйича тадқиқотлар олиб борилди. Натижалар диссертация ишининг **“Оқбош ер устки қисми”, “Диакар” қуруқ экстракти ва “Сахар Стоп” биологик фаол қўшимчани стандартлаш**” деб номерланган тўртинчи бобида ўз аксини топган.

Хомашёнинг чинлигини унинг ташқи ва анатомик-диагностик белгиларини аниқлаш ҳамда таъсир этувчи моддаларга сифат реакциялари натижалари бўйича аниқланди.

Оқбош ер устки қисмини микроскопик ўрганиш натижасида қуйидаги диагностик белгилар аниқланди:

- поя 5-8 хужайрали оддий конуссимон туклар ва астрадошлар оиласига хос тузилган безлар билан қопланган; поя боғламли тузилишда бўлиб, унинг йирик ва майда ўтказувчи тўқима боғламлари юпқа деворли паренхимада икки қатор кетма-кет концентрик типда жойлашган; пўстлоқ паренхимасида хужайралараро бўшлиқлар мавжуд;
- баргнинг эпидермис хужайралари бир оз эгри-бугри деворли (баргнинг пастки томонидан эпидермис хужайраларининг деворлари кўпроқ эгри-бугри бўлади); устыцалари майда, юза жойлашган, овалсимон, аномацит, айрим

холларда анизоцит; барг ҳар иккала томондан 5-8 хужайрали оддий туклар ва бошчали 4-8 хужайрали безлар билан қопланган;
 - найчасимон гулларининг ҳар иккала томондаги эпидермис хужайралари юпка деворли, тўғри бурчакли; гулларда кўп сонли бир ёки икки қатор жойлашган тўғноғичсимон безлар кўриниб туради; ўрама барглари оддий туклар ва безлар билан қопланган (2 расм).



2 расм. Оқбош ўсимлигининг анатомик тузилиши.

А- поянинг кўндаланг кесими чизмаси; **Б**- парадермал кесимидаги эпидермис: 1- оддий тук; **В**- поянинг кўндаланг кесими фрагменти: 1- эпидермис, 2- пўстлок паренхимаси, 3- склеренхима, 4- флоэма, 5- камбий, 6- сув найлари, 7- ўзак, 8- туклар; **Г**- поя ва баргда учрайдиган трихомалар: 1- оддий туклар, 2- безлар; **Д**- баргнинг устки томондаги эпидермиси, 1- устьица, 2- тук ўрни; **Е**- баргнинг пастки томондаги эпидермиси; **Ж**- гул қисмлари: 1- тўғноғичсимон безлар, 2- гул тожибаргининг эпидермиси, 3- гул устунчасининг эпидермиси.

Оқбош ер устки қисмининг специфик биологик фаоллиги полисахаридлар билан боғлиқлиги учун хомашёни кимёвий стандартлашда улар хомашёнинг чинлиги ва сифатлилигини белгиловчи асосий мезон сифатида қабул қилинган. Хомашё таркибида полисахаридларни аниқлаш учун спирт билан чўктириш реакцияси тавсия этилади. Полисахаридлар миқдорини аниқлаш учун қўлланилган фармакопея усули айнан ушбу реакцияга асосланган.

Республикамизнинг турли ҳудудларидан йиғилган оқбош ер устки қисмининг 5 та партиясида олиб борилган полисахаридларнинг миқдорини аниқлаш натижаларига асосан уларнинг хомашёдаги миқдори 13% дан кам бўлмаслиги керак деб белгиланди.

Полисахаридларни тўпланиш динамикасини ўрганиш оқбош ер устки қисмидаги уларнинг миқдори ўсимлик онтогенезида сезиларли ўзгариб гуллаш даврида максимал даражага эришиши ($15.20 \pm 0.48\%$), сўнгра камайишини кўрсатди. Шунинг учун кўрсатилган муддат хомашёни тайёрлашнинг оптимал муддати сифатида белгиланди. Полисахаридлар миқдорининг мавсумий динамикаси ҳақидаги маълумотлардан оқбош ер устки қисмини тайёрлаш ва қуритиш бўйича йўриқномани ишлаб чиқишда фойдаланилди.

Таъсир этувчи моддалар миқдори билан бир қаторда оқбош хомашёсининг сифатини белгиловчи бошқа сонли кўрсаткичлар: намлик, умумий кул ва хлорид кислотанинг 10% ли эритмасида эримайдиган кул, майдаланганлик даражаси ва аралашмалар миқдори ҳам аниқланди. Шунингдек, доривор ўсимлик воситаларни сифати ва тадқиқот усулларига қўйиладиган халқаро талабларини ҳисобга олган ҳолда хомашёда экотоксикантлар – токсик оғир металллар, радионуклидлар ва пестицидларнинг қолдиқлари миқдори аниқланди. Тадқиқот натижалари оқбош ер устки қисмининг экологик тозаллиги ва қўллашда хавфсизлиги кўрсатилди.

Шу билан бирга, оқбош ер устки қисми микробиологик тозаллиги нуқтаи-назаридан ўсимлик хом ашёсига қўйиладиган талабларга тўла мос келиши кўрсатилган.

Табий сақлаш шароитида оқбош хомашёсининг турғунлигини ўрганиш унинг ташқи белгилари ва сонли кўрсаткичлари 3,5 йил давомида деярли ўзгармаслигини кўрсатди. Шунини ҳисобга олган ҳолда оқбош ер устки қисмидан тайёрланган вақтидан бошлаб 3 йил давомида фойдаланиш тавсия этилади.

ЎзР ФА акад. С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти билан биргаликда оқбош ер устки қисми асосида қуруқ экстрактини олиш ва стандартлаш билан боғлиқ амалий масалаларнинг ечими топилди.

“Диакар” деб шартли равишда номланган қуруқ экстрактни олишда қўлланилган осон, тежамли ва хавфсиз технология тайёр маҳсулотни 20 % атрофида чиқишига эришиш, таркибидаги полисахаридлар миқдорини етарли даражада юқорилигини таъминлаш ва бирламчи хомашёни физиологик фаоллигини сақлаб қолишга имкон беради.

Клиникагача бўлган фармакологик текширувлар натижасида оқбош қуруқ экстракти деярли захарсиз бўлиб, организмга нојўя таъсирни кўрсатмаган ҳолда гипогликемик фаоллиги бўйича маълум ўсимлик препарати “Глукейр”дан (Ҳиндистон) қолишмаслиги аниқланди.

Ушбу ҳолатни ҳамда дастлабки хомашёнинг ҳаммабплигини эътиборга олиб, “Plant Group” МЧЖ билан ҳамкорликда оқбош ва ер ноки (топинамбур) куруқ экстрактлари асосида углеводлар алмашинувини тартибга солувчи самарали “Сахар Стоп” биологик фаол кўшимчасининг капсула шакли ишлаб чиқилди.

Унинг хавфсизлиги, ишлаб чиқариш имкониятлари ҳамда қўлланиши юзасидан ЎзР ССВнинг Давлат санитария – эпидемиология назорати марказининг токсик-гигиеник хулосаси олинган.

Ишлаб чиқилган ўсимлик воситаларни стандартлаш, худди хомашёни стандартлаш каби полисахаридлар бўйича амалга оширилди, яъни хомашё – субстанция – тайёр ўсимлик воситаси қаторида кўрсаткичлар, меъёрлар ва сифатини баҳолаш усуллари унификацияси таъминланди.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар натижасида оқбош ер устки қисми, унинг асосидаги “Диакар” куруқ экстракти ва “Сахар Стоп” биологик фаол кўшимчанинг сифат кўрсаткичларига қўйиладиган талаблар даражасини асослаш учун керакли маълумотлар олинди. Улар асосида ЎзР ФА акад. С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти билан ҳамкорликда тиббиёт амалиётида фойдаланишга рухсат олиш мақсадида оқбош ер устки қисми учун Вақтинча фармакопея мақоласи, “Диакар” куруқ экстрактига корхона фармакопея мақоласи лойиҳалари ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВ нинг “Дори воситалари, тиббий ашё ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази” ДУКга кўриб чиқиш учун тақдим этилди.

“Plant Group” МЧЖ билан ҳамкорликда “Сахар Стоп” биологик фаол кўшимча учун тузилган Техник шартлар (Ts 24416194-005:2016) ва уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 24416194- 005:2017) “Ўзстандарт” агентлигининг стандартлаштириш давлат назоратини мувофиқлаштириш ва ахборот технологияларини жорий этиш бошқармаси ҳамда Ўзбекистон Республикаси Давлат санитария-эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган. Янги “Сахар Стоп” БФҚни ишлаб чиқиш ва қўллаш учун ЎзР ССВ нинг рухсати олинган.

“Plant Group” МЧЖ томонидан уни саноат миқёсида ишлаб чиқариш йўлга қўйилган.

ХУЛОСАЛАР

1. Фармакогностик ва клиникагача бўлган комплекс тадқиқотлар натижасида маҳаллий флоранинг янги истиқболли оқбош ўсимлигини самарали гипогликемик дори восита сифатида тиббиёт амалиётида қўлланишнинг мақсадга мувофиқлиги асосланди.

2. Оқбош ер устки қисми таркибидаги унинг ўзига хос фаоллигини белгиловчи биологик фаол моддалар мажмуаси моно- ва полисахаридлар, органик кислоталар, каротиноидлар, ошловчи моддалар, флавоноидлар, стероид бирикмалар, липофил ва минерал моддалардан иборат эканлиги

аниқланди. Хомашёдаги биологик фаол моддаларнинг асосий гуруҳлари таркиби ва миқдори аниқланди.

Оқбош ўсимлигининг асосий компонентлари полисахаридлар эканлиги кўрсатилди.

3. Тавсия этилаётган хомашёни стандартлаш бўйича тадқиқотлар амалга оширилди. Асосий таъсир этувчи моддалар -полисахаридларни аниқлаш усуллари тавсия этилди, хомашёнинг чинлиги ва сифат кўрсаткичлари аниқланди, тажрибада уни тайёрлаш ва сақлашнинг мўътадил муддатлари белгиланди.

4. Бирламчи хомашё билан бир қаторда самарадорлиги бўйича хорижий аналоглардан қолишмайдиган гипогликемик восита сифатида “Диакар” қуруқ экстракти ва унинг асосидаги “Сахар Стоп” капсула шаклдаги биологик фаол кўшимчани яратиш ва стандартлашнинг амалий жиҳатлари ҳал қилинди.

5. Олинган маълумотлар асосида тиббиёт амалиётида фойдаланишга рухсат олиш мақсадида оқбош ер устки қисмига Вақтинча фармакопея мақоласи ва унинг асосидаги “Диакар” қуруқ экстрактига корхона фармакопея мақолалари лойиҳалари ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВ нинг “Дори воситалари, тиббий ашё ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази” ДУКга кўриб чиқиш учун тақдим этилди.

6. Оқбош қуруқ экстракти асосида олинган “Сахар Стоп” биологик фаол кўшимча учун Техник шартлар ва уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома ишлаб чиқилди ва тасдиқланди. “Сахар Стоп” биологик фаол кўшимчани ишлаб чиқариш ва қўллаш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг рухсати олинди. “Plant Group” МЧЖ “Диакар” қуруқ экстракти асосида “Сахар Стоп” биологик фаол кўшимчани ишлаб чиқариш йўлга қўйилган.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

ИКРАМОВА МАШКУРА ШУХРАТОВНА

**ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАРЕЛИНИИ
КАСПИЙСКОЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В УЗБЕКИСТАНЕ**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Ташкент – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по фармацевтическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.1. PhD /Far 33

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» (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Комилов Хожиасрор Масудович**
доктор фармацевтических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Юлдашев Закирджан Абидович**
доктор фармацевтических наук, профессор

Нишанбаев Сабир Зарипбаевич
кандидат химических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация: **Узбекский химико-фармацевтический научно-исследовательский институт им. А.Султанова**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. 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 ___) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2018 г.).

И.И.Алимджанов
Председатель научного совета по
присуждению ученых степеней,
д.м.н., профессор

Ё.С.Кариева
И.о. ученого секретаря научного
совета по присуждению ученых
степеней, д.фарм.н., профессор

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. В последние годы сахарный диабет приобретает характер неинфекционной эпидемии XXI века. По данным Международной федерации диабета (The International Diabetes Federation, IDF), в настоящее время насчитывается более 422 млн. больных сахарным диабетом, количество которых может увеличиться до 552 млн. в 2030 году¹. Развитие этого заболевания приводит к серьёзным осложнениям - поражениям сердечно-сосудистой, иммунной, костно-мышечной систем, сосудов головного мозга, кожи, диабетической нефропатии и ретинопатии, которые являются причиной инвалидности и высокой смертности больных. Ежегодно в мире по причине сахарного диабета и его осложнений умирает около 5 млн больных. Это больше, чем от вируса иммунодефицита человека, туберкулёза и малярии вместе взятых.

В мировом масштабе уделяется большое внимание проведению научных исследований по определению фармакогностических характеристик перспективных лекарственных растений для создания эффективных и безопасных лекарственных средств и биологически активных добавок гипогликемического действия. Как известно, используемые для лечения сахарного диабета фитопрепараты в отличие от синтетических лекарственных средств малотоксичны, оказывают мягкое действие, могут длительное время применяться без существенных побочных эффектов, хорошо сочетаются с лекарственными веществами, усиливая их терапевтический эффект, и, наконец, оказывают на организм комплексное воздействие благодаря гармоничному взаимодействию различных групп биологически активных веществ. В настоящее время уделяется большое внимание изысканию лекарственных растений гипогликемического действия и созданию эффективных лекарственных средств на их основе для комплексного лечения сахарного диабета.

В республике осуществляются широкомасштабные меры, направленные на реализацию одной из важнейших задач государства в области социальной политики – охране и укреплению здоровья населения, повышению качества медицинской помощи. Введение отечественных лекарственных растений в медицинскую практику в соответствии с четвертым направлением Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан² позволит расширить ассортимент гипогликемических лекарственных средств и биологически активных добавок и обеспечить импортозамещение. При решении этой задачи для улучшения лекарственного обеспечения важное значение имеет поиск и изучение новых перспективных лекарственных растений отечественной флоры, внедрение в производство эффективных лекарственных средств на основе их сырья

¹ Глобальный доклад по диабету. – Всемирная организация здравоохранения.

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-3489 от 23 января 2018 года «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли», ПП-3968 от 12 октября 2018 года «О мерах по упорядочению сферы народной медицины», протоколом Кабинета Министров Республики Узбекистан №32 от 20 апреля 2015 года «О мерах по развитию производства лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД) на основе лекарственных растений на местных предприятиях», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования 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. Лекарственные растения издавна использовались в народной медицине в качестве сахароснижающих средств. В настоящее время широко известны работы в области создания и исследования гипогликемических лекарственных средств и биологически активных добавок на основе местного сырья таких отечественных ученых, как Х.Х.Халматов, О.А.Абидов, С.Н.Аминов, Х.М.Комилов, Д.А.Рахимов, У.М.Азизов, Ф.Ф.Урманова, Ш.Ф.Искандарова.

Представляют также интерес исследования, проводимые в мировом масштабе по использованию инновационных технологий и лекарственных растений в лечении сахарного диабета и его осложнений, N.Sarwar, P.Gao, S.R.Seshasai, I.Cao, C.Li, P.Zhand, S.L.Huang, R.T.Yu, S.T.Ma, D.L.Liu, I.I.Deng, W.W.Wang, M.Iahashahi, M.Afshar, I.Gong, а также И.И.Дедова, В.В.Фадеева, Т.Ю.Демидовой, Ю.А.Трахтенберг, С.Ефимовым, Н.А.Скорбонской, А.А.Матковской, Т.У.Трумпе, А.В.Печеневским и др.

Карелинию каспийскую следует отнести к числу практически неизученных растений. Настоящая диссертационная работа является первым научным исследованием по изучению карелинии каспийской, произрастающей в Узбекистане, направленным на внедрение ее в медицинскую практику и создание на ее основе эффективных гипогликемических лекарственных средств и биологически активных добавок.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных

лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений», а также в рамках АДСС-34.2 «Разработка лекарственного средства для лечения сахарного диабета на основе местного растительного сырья» (2012-2014г.г.).

Целью исследования является определение фармакогностических характеристик карелинии каспийской для обоснования возможности использования ее в медицинской практике и создания эффективных гипогликемических лекарственных средств и биологически активных добавок на ее основе.

Задачи исследования:

обосновать целесообразность изучения карелинии каспийской на основании критического анализа литературы;

определить состав и количественное содержание основных групп биологически активных веществ надземной части карелинии каспийской;

провести оценку биологической активности сырья;

выделить и изучить доминирующие компоненты, обуславливающие биологическую активность исследуемого растения;

изучить динамику накопления основных действующих веществ и с учетом полученных данных определить оптимальные сроки заготовки сырья;

разработать критерии подлинности и доброкачественности, необходимые для стандартизации сырья;

определить допустимые сроки хранения предлагаемого сырья;

решить вопросы, связанные со стандартизацией сухого экстракта надземной части карелинии каспийской и биологически активной добавки на его основе;

обобщить результаты исследования и разработать на их основе проекты нормативных документов на траву карелинии каспийской, ее сухой экстракт и биологически активную добавку.

Объектом исследования служила надземная часть карелинии каспийской, произрастающая в Узбекистане, и сухой экстракт на ее основе.

Предметом исследования было изучение комплекса биологически активных веществ карелинии каспийской, обуславливающих ее терапевтическую активность, а также решение вопросов, связанных со стандартизацией и внедрением в медицинскую практику надземной части карелинии каспийской, ее сухого экстракта и созданой на его основе биологически активной добавки.

Методы исследования. При выполнении работы использованы современные физико-химические методы анализа природных соединений (хроматография на бумаге и в тонком слое сорбента, ВЭЖХ, ГХ, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, УФ- и ИК-Фурье спектроскопия, ГЖХ, гамма-спектрометрия), а также традиционные методы фармакогностического анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определен состав и количественное содержание основных

групп биологически активных веществ карелинии каспийской;

определены морфолого-анатомические диагностические признаки надземной части карелинии каспийской и показатели, характеризующие ее качество, также экологическую чистоту и безопасность применения;

предложены методические приемы качественного и количественного определения полисахаридов в сырье, изучена также динамика накопления полисахаридов;

установлены нормы содержания полисахаридов в сырье, а также оптимальные сроки его заготовки и хранения;

разработаны методы стандартизации сухого экстракта карелинии каспийской и биологически активной добавки на его основе.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

надземная часть карелинии каспийской рекомендована для использования в медицинской практике в качестве лекарственного средства с выраженной гипогликемической активностью, а также для получения сухого экстракта и биологически активной добавки;

в институте химии растительных веществ АН РУз им. акад. С.Ю.Юнусова разработана технология производства сухого экстракта надземной части карелинии каспийской «Диакар», а в ООО «Plant Group» - биологически активной добавки «Сахар Стоп» на его основе.

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов определяется использованием современных физико-химических, фармакогностических, биологических методов анализа, а также апробацией их в опытно-промышленных условиях. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в научном обосновании возможности использования нового лекарственного растения отечественной флоры – карелинии каспийской в качестве эффективного гипогликемического средства, создания на основе её сырья сухого экстракта «Диакар» и биологически активной добавки «Сахар Стоп», не уступающих по своей терапевтической активности зарубежным аналогам, а также разработки единой системы стандартизации, обеспечивающей качество данных растительных средств.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что совместно с институтом химии растительных веществ АН РУз разработаны и представлены на рассмотрение в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз проекты Временной фармакопейной статьи на траву карелинии каспийской и Фармакопейной статьи предприятия на сухой экстракт «Диакар» на ее основе, совместно с ООО «Plant Group» разработаны и представлены в уполномоченные организации проекты Технических условий на биологически активную добавку «Сахар Стоп» и

Технологической инструкции по ее производству для получения разрешения на использование в медицинской практике.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов, полученных при изучении химического состава надземной части карелинии каспийской, разработке методов стандартизации предлагаемого сырья и созданных на его основе сухого экстракта и биологически активной добавки:

агентством «Узстандарт» зарегистрированы Технические условия, разработанные для биологически активной добавки «Сахар Стоп» (Ts24416194–005:2016). Центром Государственного санитарно-эпидемиологического контроля Министерства здравоохранения Республики Узбекистан утверждена Технологическая инструкция по производству биологически активной добавки «Сахар Стоп» (ТИ 24416194 – 005:2017). В результате для фармацевтической промышленности открыта возможность производства этой биологически активной добавки гипогликемического действия на основе сухого экстракта карелинии каспийской;

на основании разрешения Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (№ 000326) производство биологически активной добавки «Сахар Стоп» освоено ООО «Plant Group».

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 9 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 7 статей опубликованы в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность избранной темы, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, изложены методы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, внедрение их в практику, приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе приводятся общие сведения о карелинии каспийской, характеристика, методы анализа и медико-биологическое значение полисахаридов.

Вторая глава «Изучение химического состава травы карелинии

каспийской» охватывает материалы по определению, идентификации и количественному определению основных групп биологически активных веществ объекта исследования.

С использованием известных качественных реакций и хроматографических методов анализа определен комплекс биологически активных веществ надземной части карелинии каспийской, обуславливающий ее специфическую активность.

Установлено, что вещества первичного синтеза изучаемого растения представлены моно- и полисахаридами, белками, аминокислотами, витаминами и липидами.

Из веществ вторичного синтеза обнаружены дубильные вещества, флавоноиды, стероидные соединения и минеральные вещества.

Для идентификации обнаруженных веществ наряду с хроматографическим сравнением с достоверными образцами «свидетелей» (табл. 1) в необходимых случаях проводили их выделение и анализ с использованием инструментальных физико-химических методов.

Таблица 1

Химический состав надземной части карелинии каспийской

| Обнаруженные группы биологически активных веществ | Идентифицированные соединения |
|---|--|
| Моносахариды | Глюкоза, рамноза, фруктоза, сахароза, галактоза, арабиноза ксилоза |
| Витамины | Аскорбиновая кислота, каротиноиды (β -каротин), α -токоферол |
| Органические кислоты | Винная, лимонная, яблочная, щавелевая |
| Дубильные вещества | Гидролизуемые таниды |
| Флавоноиды | Рутин, кверцетин |
| Стероидные соединения | β -ситостерин |

Поскольку обнаруженные в сырье аминокислоты идентифицировать хроматографически не удалось, для этой цели использовали аминокислотный анализатор марки Т339 (Mikroetchna-Prague) с программным управлением.

После обсчета и интерпретации полученных хроматограмм с помощью интегратора, установлено, что специфический набор свободных и связанных аминокислот травы карелинии каспийской включает 16 компонентов, из которых 9, отмеченных звездочкой, являются незаменимыми аминокислотами (табл. 2).

Среди обнаруженных аминокислот в количественном отношении преобладают аланин, глицин, глютаминовая кислота и пролин. Из числа последних глицин и аланин регулируют уровень сахара в крови. Отмеченное обстоятельство представляет интерес с учетом того, что надземная часть карелинии каспийской рекомендуется для лечения сахарного диабета.

Исследование липидов. Общие липиды выделяли трехкратной экстракцией сырья смесью хлороформ-метанол (2:1, v/v). Далее экстракт

Таблица 2

Аминокислотный состав надземной части карелинии каспийской

| Аминокислоты | Содержание аминокислот после гидролиза | |
|--|--|------------------------------|
| | н/моль | % от общей суммы аминокислот |
| Аланин | 21,0 | 9,06 |
| Валин* | 14,5 | 6,25 |
| Глицин | 22,3 | 9,62 |
| Изолейцин* | 7,8 | 3,36 |
| Лейцин* | 18,4 | 7,94 |
| Метионин* | 3,6 | 1,55 |
| Серин | 15,3 | 6,60 |
| Тирозин | 6,5 | 2,80 |
| Треонин* | 10,6 | 4,57 |
| Фенилаланин* | 8,9 | 3,84 |
| Аспарагиновая | 17,8 | 7,67 |
| Глютаминовая | 33,8 | 14,58 |
| Аргинин* | 14,6 | 6,31 |
| Лизин* | 9,6 | 4,14 |
| Гистидин* | 6,5 | 2,80 |
| Пролин | 20,6 | 8,88 |
| Примечание: * незаменимые аминокислоты | | |

отмывали от нелипидных компонентов 0,05% водным раствором кальция хлорида, отгоняли и высушивали при 50° С. Выход общих липидов (ОЛ) составил 5,25%.

Методом колоночной хроматографии на силикагеле ОЛ разделяли на нейтральные липиды (НЛ), гликолипиды (ГЛ) и фосфолипиды (ФЛ), элюируя указанные группы последовательно хлороформом, ацетоном и метанолом. Идентификацию каждой из выделенных групп липидов проводили методом хроматографии в тонких слоях сорбента на основании качественных реакций, хроматографической подвижности в сравнении с модельными образцами и литературных данных (табл.3).

Таблица 3

Состав общих липидов травы карелинии каспийской

| Группа липидов | Идентифицированные компоненты | Выход, % | |
|--------------------|--|------------------------|----------------|
| | | от общей суммы липидов | от массы сырья |
| Нейтральные липиды | Углеводороды, триацилглицериды, свободные жирные кислоты, тритерпенолы, стеролы, α -токоферол | 35.5 | 1.86 |
| Гликолипиды | Стерилгликозиды и их эфиры, дигалактозилдиацилглицериды, моногалактозилдиацилглицериды | 49.5 | 2.60 |
| Фосфолипиды | Фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилинозиты и фосфатидные кислоты | 15.0 | 0.80 |

Для определения состава жирных кислот каждую группу липидов гидролизовали спиртовым раствором щелочи. Полученные мыла разлагали 50 % водным раствором серной кислоты. Далее жирные кислоты переводили с помощью diazometana в метиловые эфиры и анализировали методом ГЖХ на хроматографе Agilent 6890N с пламенно-ионизационным детектором, используя капиллярную колонку длиной 30.0 м, диаметром 0.32 мм с нанесенной фазой HP-5, программирование температуры от 150 до 270°C, газ-носитель – гелий. Идентификацию жирных кислот осуществляли путем сопоставления времен их удерживания с временами удерживания стандартных образцов. Концентрации жирных кислот рассчитывали по произведениям высот их пиков с временем удерживания (табл. 4).

Таблица 4

Состав жирных кислот липидов надземной части карелинии каспийской, % Σ ЖК

| Кислота | НЛ | ГЛ | ФЛ |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| Лауриновая, 12:0 | 1,01 | 1,24 | - |
| Миристиновая, 14:0 | 3,71 | 7,07 | 0,83 |
| Пентадециловая, 15:0 | 0,63 | 0,56 | 0,32 |
| Пальмитиновая, 16:0 | 26,1 | 37,03 | 55,45 |
| Пальмитоолеиновая, 16:1 | 0,74 | 0,45 | 0,29 |
| Маргариновая, 17:0 | - | 0,62 | 0,62 |
| Стеариновая, 18:0 | 6,78 | 3,79 | 2,32 |
| Олеиновая, 18:1+ линоленовая, 18:3 | 38,25 | 38,39 | 26,50 |
| Линолевая, 18:2 | 21,36 | 7,10 | 13,35 |
| Арахидиновая, 20:0 | 0,90 | 1,16 | - |
| Бегеновая, 22:0 | 0,52 | 1,20 | 0,32 |
| Лигноцериновая, 24:0 | - | 0,79 | - |
| Церотиновая, 26:0 | - | 0,60 | - |
| $\Sigma_{\text{насыщ}}$ | 39,65 | 54,06 | 59,86 |
| $\Sigma_{\text{ненасыщ}}$ | 60,35 | 45,94 | 40,14 |

Исследование элементного состава. Методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в надземной части карелинии каспийской установлено содержание 38 минеральных элементов (табл. 5). Содержание в надземной части карелинии каспийской фосфора, железа, марганца, цинка, кальция, хрома, молибдена и меди – важнейших элементов, положительно влияющих на жизнедеятельность организма, благодаря сочетанию их с основными биологически активными веществами сырья в определенной степени способствует повышению его фармакологической активности.

Особое внимание было посвящено изучению полисахаридов карелинии каспийской как основной группы биологически активных веществ, обуславливающих специфическую биологическую активность ее сырья.

Элементный состав надземной части карелинии каспийской

| Элемент | Содержание, мг/г | Элемент | Содержание, мг/г | Элемент | Содержание, мг/г |
|---------|------------------|---------|------------------|---------|------------------|
| Li | 0,0110 | Mn | 0,04300 | Pd | 0,00300 |
| Be | 0,00004 | Fe | 0,9100 | Ag | 0,00480 |
| Na | 39,00 | Co | 0,00062 | Cd | 0,0002 |
| Mg | 7,000 | Ni | 0,01800 | Sb | 0,00008 |
| Al | 0,200 | Cu | 0,00820 | I | 0,01000 |
| Si | 11,00 | Zn | 0,02500 | Ba | 0,00410 |
| P | 1,200 | Ga | 0,00150 | W | 0,00006 |
| S | 2,400 | As | 0,01400 | Pt | 0,0006 |
| K | 3,700 | Se | 0,00320 | Au | 0,00058 |
| Ca | 10,00 | Br | 0,04200 | Hg | 0,00009 |
| Ti | 0,01000 | Rb | 0,00170 | Pb | 0,00110 |
| V | 0,0120 | Sr | 0,5400 | U | 0,00009 |
| Cr | 0,06700 | Mo | 0,00061 | | |

Материалы по выделению и разделению полисахаридов карелинии каспийской, а также их количественному определению приведены в третьей главе диссертационной работы, названной «Исследование полисахаридов».

Выделение и разделение полисахаридов изучаемого сырья проводили по схеме, представленной на рисунке 1.

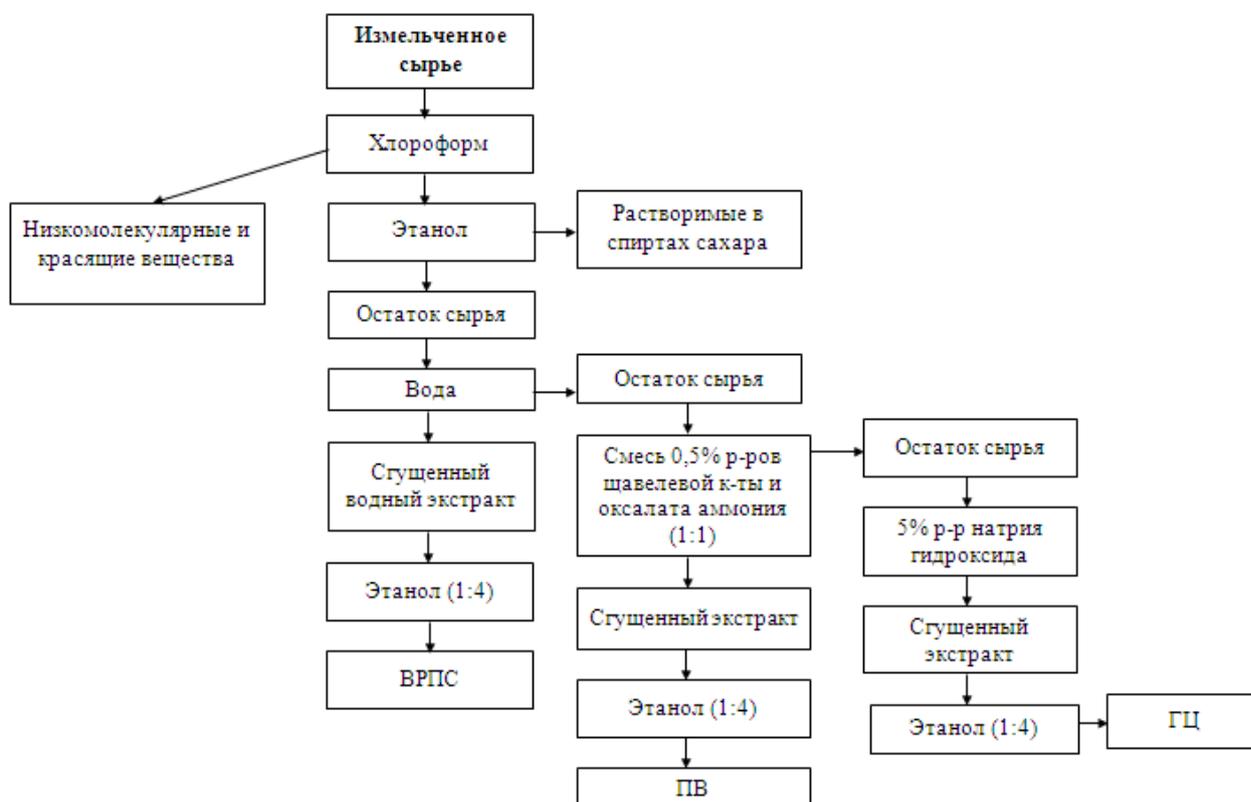


Рис.1. Схема выделения полисахаридов травы карелинии каспийской

Сырье сначала обрабатывали хлороформом для удаления низкомолекулярных соединений и красящих веществ, затем экстрагировали 82% этанолом, в который переходили растворимые в спирте сахара (глюкоза, арабиноза, фруктоза и сахароза). Далее проводили выделение отдельных групп полисахаридов поэтапной селективной экстракцией сырья горячей водой (водорастворимые полисахариды), смесью 0,5% растворов щавелевой кислоты и оксалата аммония, 1:1 (пектиновые вещества) и 5% раствором натрия гидроксида с последующим осаждением их этанолом.

Физико-химические свойства полисахаридов карелинии каспийской представлены в таблице 6.

Таблица 6

Физико-химические свойства полисахаридов, выделенных из травы карелинии каспийской

| Вид полисахаридов | Выход, % | Внешний вид, растворимость | Относительная вязкость раствора | Степень этерификации | Моносахаридный состав | ИК-спектр (ν_{max}^{KBr} , см^{-1}) |
|------------------------------|----------|---|---------------------------------|----------------------|--|---|
| Водорастворимые полисахариды | 15,08 | Аморфный порошок кремового цвета, хорошо растворимый в горячей воде | 1,05 | - | Галактоза, арабиноза | 3518, 2402, 2244, 1644, 1622, 1443, 1369, 1126, 611 |
| Пектиновые вещества | 5,7 | Аморфный порошок кремового цвета, растворимый в воде с образованием очень вязкого густого раствора | 6,0 | 92,3 | Глюкуроновая кислота, галактоза, арабиноза, в незначительных количествах ксилоза и рамноза | 3455, 2933, 1748, 1370, 1317, 1248, 1146, 1102, 1017, 910, 870, 815 |
| Гемицеллюлозы | 4,96 | Аморфный порошок коричневого цвета, нерастворимый в воде, хорошо растворимый в разбавленных щелочах | - | - | Уроновые кислоты, галактоза, арабиноза, ксилоза, в меньших количествах глюкоза и рамноза | 3427, 2932, 1660, 1644, 1619, 1541, 1416, 1315, 1241, 1144, 1090, 1074, 1043. |

Количественное определение полисахаридов в пяти партиях сырья, заготовленных в различных регионах республики, проводили официальным гравиметрическим методом (табл. 7).

Доклинические фармакологические исследования надземной части карелинии каспийской показали, что будучи практически не токсичной и не проявляя побочного действия на организм, она обладает выраженной

гипогликемической активностью. Отмеченное обстоятельство, а также достаточно высокое содержание полисахаридов в надземной части карелинии каспийской и широкое распространение ее на территории нашей республики позволяют рекомендовать ее для широкого использования в медицинской практике. В этой связи нами проведены исследования по стандартизации надземной части карелинии каспийской и созданных на ее основе сухого экстракта и биологически активной добавки, результаты которых отражены в четвертой главе диссертационной работы «Стандартизация надземной части карелинии каспийской, сухого экстракта «Диакар» и биологически активной добавки «Сахар Стоп»».

Таблица 7.

Метрологические характеристики методики количественного определения полисахаридов в надземной части карелинии каспийской

| μ | F | X_{cp} | S^2 | S | P, % | t(P,f) | ΔX | ΔX_{cp} | E, % | E_{cp} , % |
|---|---|----------|--------|--------|------|--------|------------|-----------------|--------|--------------|
| 14,9105 15,0127 15,1984 15,0074 14,8903 | 4 | 15,0038 | 0,0148 | 0,1220 | 95% | 2,78 | 0,3391 | 0,5169 | 2,2607 | 1,0110 |
| 15,1306 15,0138 15,2126 15,1971 15,2901 | 4 | 15,1688 | 0,0107 | 0,1015 | 95% | 2,78 | 0,2879 | 0,1287 | 1,8983 | 0,8489 |
| 14,8900 14,6107 15,0014 14,7421 14,5302 | 4 | 14,7548 | 0,0376 | 0,1939 | 95% | 2,78 | 0,5391 | 0,2411 | 3,6541 | 1,6342 |
| 14,5582 14,8906 14,7548 15,0013 14,7658 | 4 | 14,7658 | 0,0275 | 0,1660 | 95% | 2,78 | 0,4615 | 0,2063 | 3,1195 | 1,3951 |
| 15,3264 15,4861 15,0985 15,1497 15,1793 | 4 | 15,2479 | 0,0248 | 0,1577 | 95% | 2,78 | 0,4385 | 0,1961 | 2,8763 | 1,2863 |

Подлинность сырья устанавливали на основании изучения внешних, анатомо-диагностических признаков и определения действующих веществ качественными реакциями. Внешние признаки сырья, установленные нами на основании макроскопического анализа, соответствовали литературным данным. В результате микроскопического анализа травы карелинии каспийской установлены следующие диагностические признаки:

- опушенность стебля простыми коническими 5-8 клеточными волосками и железками характерного для семейства астровых строения; пучковое строение стебля, чередование крупных проводящих пучков с

мелкими, расположенных кольцом в 2 ряда среди тонкостенной паренхимы; широкие межклетники в коровой паренхиме;

- эпидермальные клетки листа со слабо извилистыми клетками (на нижней стороне листа извилистость более выраженная); устьица мелкие, непогруженные, овальные, аномоцитные, реже анизоцитные; простые 5-8 клеточные волоски и сидячие железки с 4-8 клеточной головкой;

- прямоугольные в очертании тонкостенные клетки эпидермиса с обеих сторон трубчатого цветка; многочисленные железки на цветках в виде одноклеточных однорядных или двухрядных булавовидных образований; простые волоски и железки, обильно покрывающие листочки обертки простые волоски и железки (рис.2.)

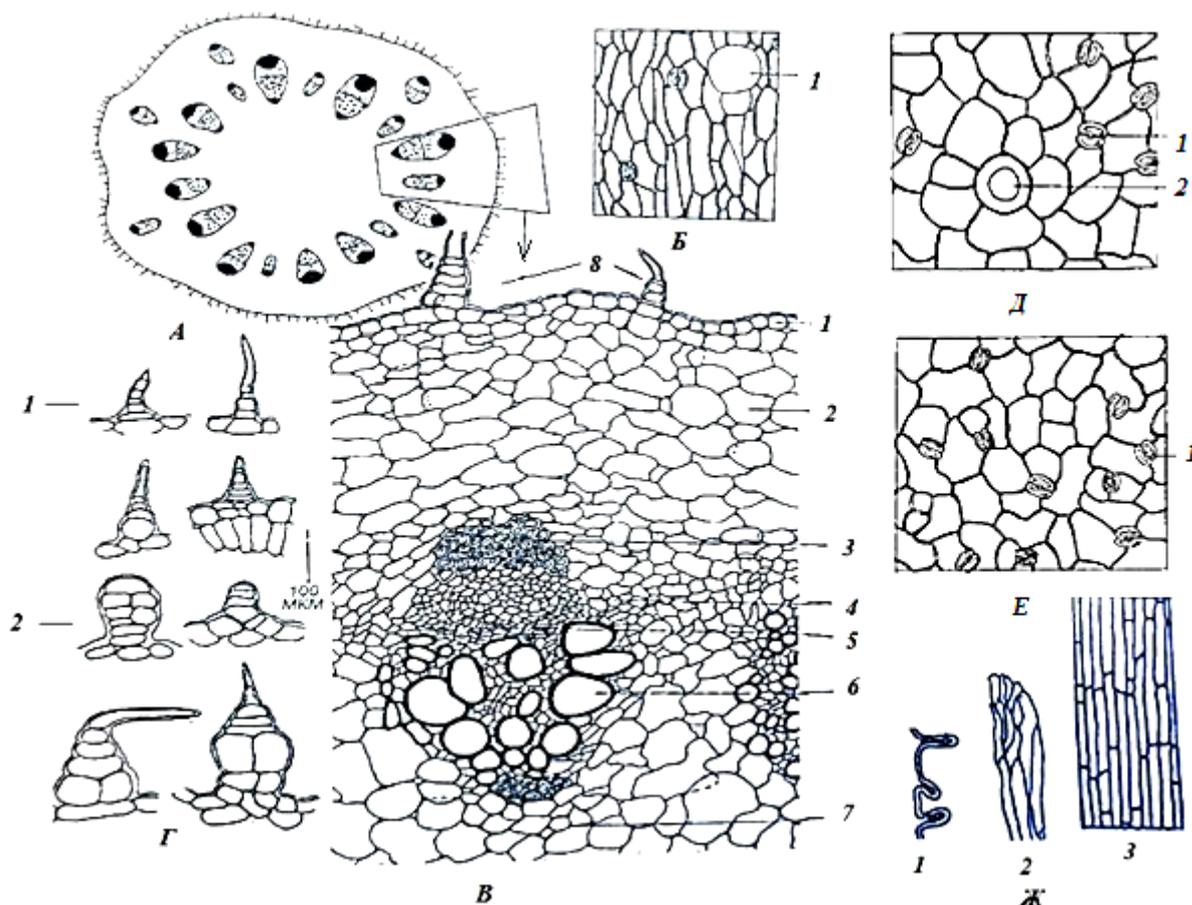


Рис. 2. Анатомическое строение травы карелинии каспийской.

А-схема поперечного среза стебля; *Б*-эпидермис на парадермальном срезе: 1- простой волосок; *В*- фрагмент поперечного среза стебля: 1 – эпидермис, 2–коровая паренхима, 3 – склеренхима, 4 – флоэма, 5-камбий, 6 – сосуд, 7 – сердцевина, 8 – волоски; *Г*- типы трихом, встречающиеся на стебле и листе: 1- простые волоски, 2- железки; *Д*- эпидермис верхней стороны листа: 1- устьице, 2- основание волоска; *Е*-эпидермис нижней стороны листа: 1-устьице; *Ж*- элементы цветка: 1-булавовидная железа, 2- эпидермис венчика, 3- эпидермис трубки.

Поскольку специфическая биологическая активность надземной части карелинии каспийской обусловлена прежде всего полисахаридами, последние были приняты в качестве основного критерия подлинности и

доброкачественности сырья при его химической стандартизации. Для качественного обнаружения полисахаридов в сырье предлагается классическая реакция осаждения спиртом. Она же лежит в основе использованной нами фармакопейной методики количественного определения полисахаридов.

Исходя из результатов количественного определения полисахаридов в пяти партиях сырья из различных регионов республики, норма содержания их в сырье установлена не менее 13%.

Изучение динамики накопления полисахаридов в надземной части карелинии каспийской показало, что содержание их претерпевает существенные изменения в онтогенезе растения, достигая максимума в период массового цветения ($15,20 \pm 0,48$), после чего снижается. Поэтому оптимальным сроком заготовки сырья следует считать период массового цветения растения. Данные по сезонной динамике содержания полисахаридов использованы нами при разработке инструкции по сбору и сушке сырья карелинии каспийской.

Наряду с содержанием действующих веществ нами определены и другие показатели (влажность, содержание золы общей и золы нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты, измельченность, содержание примесей), характеризующие качество предлагаемого сырья. Учитывая международные требования к качеству и методам испытания лекарственных растительных средств, в нем определено также содержание экотоксикантов – токсичных тяжелых металлов, радионуклидов и остаточных количеств пестицидов. В результате исследования установлены экологическая чистота и возможность безопасного использования надземной части карелинии каспийской.

Кроме того, показано, что она в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к растительному сырью в отношении его микробиологической чистоты.

На основании изучения стабильности сырья карелинии каспийской в условиях естественного хранения установлено, что его внешние признаки и показатели качества не изменяются существенно в течение 3,5 лет. С учетом этого надземную часть карелинии каспийской рекомендуется использовать в течение 3 лет со времени заготовки.

Совместно с институтом химии растительных веществ АН РУз им. акад. С.Ю.Юнусова нами также решены практические вопросы по созданию и стандартизации сухого экстракта на основе надземной части карелинии каспийской.

Несложная, экономичная и безопасная технология, использования при получении сухого экстракта, условно названного нами «Диакар», позволяет добиться выхода готового продукта порядка 10 %, обеспечить достаточно высокое содержание в нем полисахаридов и сохранить физиологическую активность исходного сырья.

В результате доклинических фармакологических исследований установлено, что сухой экстракт карелинии каспийской, будучи практически нетоксичным и не оказывая побочного действия на организм, по своей гипогликемической активности не уступает известному растительному препарату «Глукейр» (Индия).

Принимая во внимание отмеченное обстоятельство, а также доступность исходного сырья, нами совместно с ООО «Plant Group» разработана эффективная биологически активная добавка «Сахар Стоп», регулирующая обмен углеводов, на основе сухих экстрактов карелинии каспийской и топинамбура в форме капсул.

Для указанной БАД получено токсико-гигиеническое заключение Центра Государственного санитарно-эпидемиологического надзора МЗ РУз об их безопасности и возможности производства и использования.

Стандартизация разработанных растительных средств проведена нами, как и в случае сырья, по полисахаридам, т.е. обеспечена унификация показателей норм и методов качества в ряду сырье – субстанция -готовое растительное средство. Установлено также, что показатели качества сухого экстракта карелинии каспийской отвечает фармакопейным требованиям.

Таким образом, в результате проведенных исследований получены данные для обоснования уровня требований к показателям качества надземной части карелинии каспийской, сухого экстракта «Диакар» на ее основе и биологически активной добавки «Сахар Стоп». На основании их совместно с институтом химии растительных веществ АН РУз им. акад. С.Ю.Юнусова разработаны проекты Временной фармакопейной статьи (ВФС) на надземную часть карелинии каспийской и Фармакопейной статьи предприятия на сухой экстракт «Диакар», представленные на рассмотрение в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники МЗ РУз» с целью получения разрешения на использование в медицинской практике.

Управлением по стандартизации государственного контроля и внедрению информационных технологий агентства «Узстандарт» и Центром Государственного санитарно-эпидемиологического контроля Республики Узбекистан утверждены разработанные нами совместно с ООО «Plant Group» Технические условия на биологически активную добавку «Сахар Стоп» (Тс 24416194-005:2016) и Технологическая инструкция по ее производству (ТИ 24416194- 005:2017)». Получено разрешение МЗ РУз на производство и использование новой БАД к пище - «Сахар Стоп».

ООО «Plant Group» освоено ее промышленное производство.

ВЫВОДЫ

1. В результате комплексного фармакогностического и доклинического исследования нового перспективного лекарственного растения отечественной флоры – карелинии каспийской обоснована целесообразность

использования ее в медицинской практике в качестве эффективного гипогликемического лекарственного средства.

2. Показано, что комплекс биологически активных соединений надземной части карелинии каспийской, обуславливающий ее специфическую активность, представлен моно- и полисахаридами, аминокислотами, каротиноидами, органическими кислотами, дубильными веществами, флавоноидами, стероидными соединениями, липофильными и минеральными веществами. Определены состав и количественное содержание основных групп обнаруженных биологически активных веществ.

Установлено, что доминирующими компонентами карелинии каспийской являются полисахариды.

3. Проведены исследования по стандартизации предлагаемого сырья: предложены методики качественного и количественного определения основных действующих веществ-полисахаридов, определены характеристики подлинности и доброкачественности сырья, экспериментально установлены оптимальные сроки его заготовки и хранения.

4. Решены практические вопросы по разработке и стандартизации сухого экстракта «Диакар», рекомендованного наряду с исходным сырьем в качестве гипогликемического средства, не уступающего по активности зарубежным аналогам, и биологически активной добавки «Сахар Стоп» на его основе в форме капсул.

5. На основании полученных данных разработаны и представлены на рассмотрение в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз проекты Временной фармакопейной статьи на траву карелинии каспийской и Фармакопейной статьи предприятия на сухой экстракт «Диакар» на ее основе с целью получения разрешения на использование их в медицинской практике.

6. Разработаны и утверждены Технические условия на биологически активную добавку «Сахар Стоп» на основе сухого экстракта карелинии каспийской и Технологическая инструкция по ее производству. Получено разрешение МЗ РУз на производство и применение биологически активной добавки «Сахар Стоп».

ООО «Plant Group» освоено производство биологически активной добавки «Сахар Стоп» на основе сухого экстракта «Диакар».

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSC.27.06.2017.FAR.32.01
AT THE TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

IKRAMOVA MASHKURA SHUKHRATOVNA

**PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS OF KARELINIA CASPIAN
GROWING IN UZBEKISTAN**

15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

Tashkent – 2018

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2018.1.PhD/Far 33

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

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

| | |
|-------------------------------|--|
| Scientific supervisor: | Komilov Khodzhasror Masudovich Doctor of sciences in pharmacy, professor |
| Official opponents: | Yuldashev Zakirdzhan Abidovich Doctor of sciences in pharmacy, professor |
| | Nishanbaev Sabir Zaripbaevich Candidate of chemical sciences |
| Leading organization: | Uzbek chemical-pharmaceutical research institute named after A.Sultanov |

Defense will take place on «___»_____2018 at ___ at the meeting of the Scientific Council DSC.27.06.2017.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ ___). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «___»_____2018.
(Protocol at the register №___ dated «___»_____2018).

I.I.Alimdzhonov
Chairman of scientific council on
awarding scientific degrees, D.M.Sc.,
professor

Y.S.Karieva
Acting scientific secretary of scientific
council on award of scientific degrees,
D.Ph.Sc., professor

S.N.Aminov
Chairman of scientific seminar Under
scientific council on award of scientific
degrees, D.Ch.Sc., professor

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

The aim of the research is determination of pharmacognostic description of Karelinia Caspian to substantiate the possibility of using it in medical practice and creating effective hypoglycemic drugs and biologically active additives based on it.

Objectives of the research:

to substantiate the reasonability of studying Karelinia Caspian on the basis of the critical analysis of the literature;

to determine the composition and quantitative content of the main groups of biologically active substances of Karelinia Caspian aerial part;

to assess the biological activity of raw materials;

to isolate and study the dominant components causing the biological activity of the studied plant;

to study the dynamics of accumulation of the main active substances and, taking into account the data obtained, to determine the optimal time for procurement of raw materials;

to develop scientifically based criteria of authenticity and good quality, necessary for the standardization of raw materials;

to determine the permissible shelf life of the proposed raw materials;

to resolve issues related to the standardization of the dry extract of the aerial part of Karelinia Caspian and biologically active additive based on it;

to summarize the results of the research and to develop on their basis draft regulatory documents on Karelinia Caspian herb, its dry extract and biologically active additive.

The object of the research was the aerial part of Karelinia Caspian, growing in Uzbekistan and the dry extract based on it.

Introduction of the research results. Based on the scientific results obtained in the study of the chemical composition of Karelinia Caspian aerial part, the development of standardization methods for the proposed raw materials and the dry extract and biologically active additive based on it:

the “Uzstandard” agency registered the Specifications developed for the dietary additive “Sugar Stop” (Ts 24416194 - 005:2016). The technological instruction for the production of dietary additive “Sugar Stop” was approved by the Center of the State Sanitary and Epidemiological Control of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (TI 24416194 - 005:2017). As a result, the pharmaceutical industry of our republic has opened up the possibility of producing this biologically active additive of hypoglycemic action based on Karelinia Caspian dry extract;

based on the permission of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (№ 000326) the production of dietary additive "Sugar Stop" was launched at the LLC “Plant Group”

The structure and volume of the dissertation. The structure of the thesis consists of introduction, four chapters, conclusions, list of references and appendices. The volume of the thesis is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
PUBLICATIONS

I бўлим (I часть; part I)

1. Икрамова М.Ш., Комилов Х.М. Изучение аминокислотного состава карелинии каспийской// Фармацевтический вестник Узбекистана. – 2012. - №1. -С.29-31. (15.00.00; 1.07.2011 й.; №5).
2. Икрамова М.Ш., Комилов Х.М. Изучение минерального состава надземной части карелинии каспийской // Фармацевтический вестник Узбекистана. – 2012. - № 1. -С.36-37. (15.00.00; 1.07.2011 й.; №5).
3. Икрамова М.Ш., Комилов Х.М. Изучение углеводного комплекса карелинии каспийской// Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2012.-№2. – С.14-18. (15.00.00; 1.07.2011 й.; №4).
4. Лубенцова О.В., Алиев Х.У., Икрамова М.Ш., Комилов Х.М. Изучение влияния препарата «Диакар» на течение аллоксанового диабета //Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2013.-№2. – С.78-82. (15.00.00; 1.07.2011 й.; №4).
5. Икрамова М.Ш., Комилов Х.М. Липиды надземной части *Karelinia caspia* //Химия природных соединений. – 2013.-№5.-С.791-792. (15.00.00; 30.12.2013 й.; 201/3; №1).
6. Икрамова М.Ш., Комилов Х.М. Морфологическое и анатомо-диагностическое изучение карелинии каспийской// Фармацевтический журнал. -Ташкент, 2014.-№1.– С.3-7. (15.00.00; 30.12.2013 й.; 201/3; №5).
7. Икрамова М.Ш. Изучение динамики накопления водорастворимых полисахаридов и стабильности травы карелинии каспийской// Фармация, научно-практический журнал. Специальный выпуск. - Санкт Петербург, 2015. –С. 424-426. (15.00.00; №8).
8. Икрамова М.Ш., Комилов Х.М. Изучение липофильной фракции надземной части карелинии каспийской// Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2016.-№2.-С.8-11. (15.00.00; №2).
9. Икрамова М.Ш. Определение экологической чистоты и безопасности сырья карелинии каспийской, произрастающей в Узбекистане //Фармацевтический вестник Узбекистана.-Ташкент, 2017.-№2-С.32-38. (15.00.00; №4).

II бўлим (II часть; part II)

10. Икрамова М.Ш. Углеводы карелинии каспийской// Тезисы II-ой Всероссийской научной кон- ференции студентов и аспирантов с между- народным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ-ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО». -Санкт-Петербург, 2012.-С.48-49.
11. Икрамова М.Ш., Комилов Х.М., Урманова Ф.Ф., Турсунова М. Флавоноиды *Karelinia caspia* // Материалы конференции молодых учёных «Актуальные проблемы химии природных соединений», посвящённой памяти акад. С.Ю.Юнусова. –Ташкент, 2012. –С.82.

12. Икрамова М.Ш., Комилов Х.М. Спектрофотометрическое определение суммы флавоноидов в траве карелинии каспийской, произрастающей в Узбекистане // Материалы научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и производства в фармации». -Ташкент, 2012. – С. 281-282.
13. Икрамова М.Ш., Комилов Х.М., Мухитдинова М.К. Фитостерины карелинии каспийской //Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки, образования и производства в фармации». – Ташкент, 2013. – С. 102-103.
14. Икрамова М.Ш. К фармакогностическому изучению карелинии каспийской, произрастающей в Узбекистане //Материалы международной научно-практической конференции «Фармацевтическое образование, наука и производство-ориентир на стратегию «Казахстан 2020»».- Шимкент, 2014. – С.13-15.
15. Икрамова М.Ш., Комилов Х.М. Изучение некоторых водорастворимых соединений карелинии каспийской //Материалы республиканской научно-практической конференции (с международным участием). “Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации”. -Ташкент, 2016.- С.31-32.

Автореферат «Farmatsevtika jurnali» тахририятида
тахрирдан ўтказилди
12.12.2018 й.