

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

Марифова Зухра Азатджановна

**Экма седана (*Nigella sativa* L.) мойи ва унинг асосида олинган
“Шуниз” фитомойини стандартлаш**

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)

МАРИФОВА ЗУХРА АЗАТДЖАНОВНА

“Экма седана (*Nigella sativa* L.) мойи ва унинг асосида олинган “Шуниз” фитомойини стандартлаш” 3

МАРИФОВА ЗУХРА АЗАТДЖАНОВНА

“Стандартизация масла чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) и масляного фитопрепарата “Шуниз” на его основе 21

Marifova Zuhra Azatdjanovna

“Standartization of Black cumin seed oil (*Nigella sativa* L.) and oil phytopreparation“ Shuniz ”on its basis.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....43

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.FAR.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

МАРИФОВА ЗУХРА АЗАТДЖАНОВНА

ЭКМА СЕДАНА (NIGELLA SATIVA L.) МОЙИ ВА УНИНГ АСОСИДА
ОЛИНГАН “ШУНИЗ” ФИТОМОЙИНИ СТАНДАРТЛАШ

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/Far.34. 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:	Азизов Исмаатжон Казимович фармацевтика фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Урманова Флюра Фаридовна фармацевтика фанлари доктори, профессор Маматхонова Мунираҳон Аҳмадхон қизи техника фанлари номзоди, катта илмий ходим
Етакчи ташкилот:	А.Султонов номли Ўзбекистон кимё – фармацевтика илмий тадқиқот институти

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашининг «___»_____2018 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.)

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

И.И.Алимджанов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, т.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. Синтетик дори воситаларини яратиш соҳасида эришилган ютуқлар билан бир қаторда, маҳаллий ўсимликлар асосида олинган дори воситаларига бўлган эҳтиёж ва қизиқиш тобора ортмоқда. Бунинг боиси, ўсимликларнинг табиатда кенг тарқалганлиги, биологик фаол моддаларга бойлиги, инсон организмига яқинлиги, кенг фармакологик фаолликка эгаллиги, аллергия касалликларни чақирмаслиги ва турли касалликларни даволаш ҳамда уларни олдини олишда давомли муддатда қўллаш имкониятининг мавжудлигидир. Бугунги кунда дунёда қарийб 40% фармацевтик маҳсулотлар доривор ўсимликлардан ишлаб чиқарилмоқда. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (БЖССТ) экспертларининг баҳолари бўйича ушбу кўрсаткич яқин ўн йилда 60% ни ташкил этиши кутилмоқда.

Ҳозирда жаҳон миқёсида шиллиқ пардалар ва терининг инфекцион – яллиғланиши билан кечадиган касалликлар кенг тарқалган. Бунда бактерияларга қарши таъсирга эга бўлган антибиотиклар ва синтетик дори воситаларининг қўлланилиши, кўпинча инсон организмида нојўя аллергия реакцияларнинг пайдо бўлишига сабаб бўлади. Юқори нафас йўллари ва ошқозон-ичак касалликларини комплекс терапиясида қўллаш учун маҳаллий ўсимлик хом ашёлари асосида антибактериал, жароҳатларни тикловчи, регенерацияловчи, иммунитетни оширувчи, тетиклаштирувчи ҳамда спазмолитик таъсирли безарар замонавий дори воситалари ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш зарур. Бу борада маҳаллий ўсимлик мойлари асосида мақсадга йўналтирилган таъсирли мойли экстрактларни олиш юқори самарали дори воситалари яратишда тугалмас имкониятлар яратади.

Мамлакатимизда яратиб берилаётган кенг имкониятлар, турли соҳалар қатори, фармацевтика саноатини ривожлантиришда ҳам муҳим омил бўлмоқда. Республикаимизда 150дан зиёд фармацевтика корхоналари фаолият кўрсатиб, улар томонидан 2 мингдан зиёд турдаги дори воситалари ишлаб чиқарилмоқда. Бугунги кун талаби – маҳаллий доривор ўсимликлар асосида янги дори воситаларини яратиш, шунингдек саноат миқёсида ишлаб чиқаришни жадаллаштиришни тақозо этмоқда. Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг¹ ижтимоий соҳа йўналишида “фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассасаларини арзон, самарали ҳамда сифатли дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш” юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Эркин иқтисодий ишлаб чиқариш зоналарининг ташкил этилиши ушбу соҳани ривожлантиришнинг устувор йўналишлари сифатида ўз ифодасини топган. Ушбу масалаларни бажаришда маҳаллий ўсимлик экма седана уруғи мойи ва унинг асосида кенг спектрдаги фармакологик

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги фармони

фаолликка эга бўлган, безарар мойли экстракт олиш ва стандартлаш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон “Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида” ва 14 февралдаги ПҚ-3532-сон “Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарорларида ҳамда мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти 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. Экма седана (*Nigella sativa* L.) уруғи ва унинг мойидан шарқ табобатида бронхиал астма, экзема, дизентерия, гипертония, ошқозон-ичак касалликларни даволашда қўлланилади. Республикамизда экма седана уруғи хом ашёсининг етарлилиги ва унинг сифатини маълум даражада юқори бўлишига қарамай, унинг дори шакллари мавжуд эмас. Шу боис, Ўзбекистон олимлари И.К.Азизов, Х.У.Алиев, Ш.А.Темуровалар томонидан илк бор маҳаллий экма седана уруғини фармакогностик ва фитокимёвий ўрганишга қаратилган изланишлар маълум аҳамият касб этади. Шунингдек, ушбу йўналишда Ш.И.Салихов, Ю.И.Ощепков, Е.А.Рогожин, Н.Н.Кузнецова, О.Н.Вешкурова, И.А.Егоровлар маҳаллий седана уруғидан антимиқроб ва саратонга қарши фаолликка эга бўлган пептидларни ажратишга муваффақ бўлдилар.

Сўнгги йилларда ўсимлик мойлари ва улар асосида мақсадли фармакологик хоссага эга мойли экстрактлар олиш самарали дори воситалари яратиш имкониятини бериши кўрсатилди. Бу борада Россия Федерацияси олимлари А.Н.Шиков, В.Г.Макаров, А.А.Панкрушев, В.И.Дойнека, Т.А.Володина, Э.Ф.Степанова, А.В.Чечета, Е.Б.Зорин, А.А.Сорокина, Б.М.Кириченко, К.Е.Корещк, Г.А.Дрозд ва бошқалар томонидан самарали фаолият олиб борилмоқда.

Экма седана уруғи ва ундан олинган мойнинг кимёвий таркибини ўрганиш бўйича В.Nickavaz, F.Mojab, K.Javidnia, M.R.Amoli, M.E.Ramadan, J.T.Morsel, P.J.Houghton, Zarra R, de las Heras B., J.R Hoult ўтказган изланишлар, уларда асосан тўйинмаган ва оз миқдорда тўйинган ёғ кислоталар, таркибида транс - анетол, р- цимен, лимонен, карвон сақлаган эфир мойлари, фосфолипидлар, тимохинонлар, дитимохинонлар, тимогидрохинонлар, кемпферол, кверцетин мавжудлигини кўрсатди.

Мазкур диссертация ишида илк бор маҳаллий экма седана уруғи мойининг кимёвий таркиби, физик, физик- кимёвий хоссалари ўрганилиб, унинг асосида юқори нафас йўллари ва ошқозон-ичак касалликларининг комплекс терапиясида қўллаш учун “Шуниз” мойли экстрактни олиш

технологияси, уларни стандартизацияси яратилди (ишлаб чиқилди), фармакологик хоссалари ҳамда безарарлиги ўрганилиб, тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этилди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасининг илмий - тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг “Маҳаллий табиий ва синтетик хом ашёлар асосида янги дори воситаларини ишлаб чиқариш” мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади маҳаллий экма седана (*Nigella sativa* L.) уруғи мойи ва унинг асосида кенг спектрли фармакологик фаол “Шуниз” мойли экстрактни олиш ҳамда уларни стандартлаш усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Маҳаллий экма седана (*Nigella sativa* L.) мойи ёғ кислоталари таркибини “Black seed oil” га нисбатан қиёсий ўрганиш;

экма седана мойи таркибидаги эфир мойларининг компонент таркибини аниқлаш;

экма седана мойи таркибидаги фосфатидилхолин, α -токоферол, микро - ва макроэлементларни аниқлаш;

экма седана мойининг кимёвий ва физикавий константаларини аниқлаш ва стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш;

экма седана мойи асосида “Шуниз” мойли экстракт таркибини илмий асосда танлаш ва уни олиш технологиясини ишлаб чиқиш;

“Шуниз” мойли экстракт таркибидаги флавоноидлар, антрахинонлар, каротиноидлар ва фитостеринларни кимёвий ва ГХ-МС усулларида аниқлаш;

“Шуниз” мойли экстракт таркибидаги фосфатидилхолин, микро- ва макроэлементларни аниқлаш ҳамда экстракт сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усулларини ишлаб чиқиш;

экма седана мойи ва “Шуниз” мойли экстрактнинг фармакологик хоссалари ва безарарлигини "in vivo" усулида фармакологлар билан ҳамкорликда ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистонда етиштириладиган маҳаллий экма седана (*Nigella sativa* L.) мойи ва унинг асосида олинган “Шуниз” мойли экстракт танланган.

Тадқиқотнинг предмети маҳаллий экма седана мойи асосида “Шуниз” мойли экстрактни олишни мўътадил технологияси, мойли экстракт ва экма седана мойи таркибидаги асосий биофаол моддаларни сифат ва миқдорий таҳлили ҳамда ишлаб чиқилган биологик фаол қўшимчалар сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усулларидан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда технологик, физикавий, кимёвий, физик-кимёвий, фармакологик усуллардан фойдаланилди. Ажратиб олинган ўсимлик мойи ва мойли экстрактни стандартлаш XI ДФ, USP 29 талабларига мувофиқ олиб борилди ҳамда миқдорий таҳлилда газ – хромато – масс спектрометрия (“Agilent Technology GC/MS 5973” ва “Hewlett Paclerd

HPGC/МС 6890/5973 MSD” газ-хромато-масс спектрометрлар, АҚШ), юқори самарали суюқлик хроматография (“Agilent” юқори самарали суюқлик хроматографи, Германия), масс – спектрометрия (“Agilent Technologies ICP-MAT 7500” индуктив боғланган плазмали масс-спектрометр, АҚШ), рефрактометрия, (LIECA MARK II №:10462” рефрактометр, Япония), спектрофотометрия (“Analitik Jena Spekord” спектрофотометр, Германия) усуллари ишлатилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат :

биринчи марта Ўзбекистонда етиштириладиган экма седана (*Nigella sativa* L.) уруғи мойи ёғ кислоталари таркиби ва қатор сон кўрсаткичларини “Black seed oil” га нисбатан сифат жиҳатидан устунлиги аниқланган;

экма седана мойи таркибидаги эфир мойларининг асосий компонентларини аниқлаш, шунингдек фосфатидилхолин ва α -токоферолни ажратиш ва миқдорий таҳлил қилишнинг ЮССХ ва ГХ-МС услублари ишлаб чиқилган;

экма седана мойи таркибидаги Fe, Mn, Cr, Cu, Zn биометалларининг миқдори етарли даражада юқорилиги ва уларнинг биофаоллиги мойдаги биоорганик моддалар билан уйғунлиги аниқланган;

экма седана мойини стандартлашда чинлиги ва миқдорини аниқлашни ГХ-МС услуби ишлаб чиқилган;

экма седана мойи асосида илмий асосланган доривор ўсимликлар таркибидан юқори самарали “Шуниз” мойли экстракт олиш технологияси ишлаб чиқилган;

мойли экстракт таркибидаги флавоноидлар, антрахинонлар, каротиноидлар, фитостеринларни аниқлашни кимёвий ҳамда ундаги фосфатидилхолин, кверцетин, β - стигмастеринларни ажратиш ва миқдорини аниқлашни ЮССХ ва ГХ-МС услублари ишлаб чиқилиб, улар асосида экстрактни сифатини назорат қилиш ва стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган;

“Шуниз” мойли экстракт ва экма седана мойининг фармакологик хоссалари ва безарарлиги "in vivo" усулида аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси. Маҳаллий экма седана уруғидан совуқ пресслаш усулида мой олиниб, унинг таркибидаги ёғ кислоталари Мисрда ишлаб чиқариладиган “Black seed oil”га нисбатан қиёсий ўрганилди. Бунда экма седана мойида биологик қийматли ҳисобланган тўйинмаган ёғ кислоталарининг умумий миқдори 10,8% га юқори эканлиги аниқланган.

Экма седана мойининг яллиғланишга қарши таъсирини кучайтириш, кенг спектрли фармакологик фаол дори воситасига эришиш мақсадида танланган доривор ўсимликларнинг лиофиль табиатга эга биологик фаол моддалари ҳисобига бойитилган “Шуниз” мойли экстракт олишнинг касрли динамик мацерация усули ишлаб чиқилган.

Седана мойи гуруҳидаги “Экма седана мойи” (“Седана ёғи”) ва “Шуниз” мойли экстракт биологик фаол кўшимчаларни саноатда ишлаб чиқариш бўйича ишлар “Pharm engineering” МЧЖ билан ҳамкорликда олиб борилди.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Таҳлилда олинган натижалар статистик усуллар ёрдамида текширилгани, уларда физик, физик-кимёвий тадқиқотлар “Agilent Technology GC/MS 5973” ва “Hewlett Paclerd HPGC/MS 6890/5973 MSD” газ-хромато-масс спектрометрлар (АҚШ), “Agilent” юқори самарали суюқлик хроматографи (Германия), “Agilent Technologies ICP-MAT 7500” индуктив боғланган плазмали масс-спектрометр, LIECA MARK II №: 10462” рефрактометр, “DTNSITY ME NERS DE-40” электрон пикнометр (Япония), “Analitik Jena Spekord” спектрофотометр (Германия) каби замонавий асбобларда амалга оширилгани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти: Ўзбекистонда ўсадиган, илмий асосда танланган, захираси етарли бўлган, доривор ўсимликлар ва кенг спектрдаги фармакологик таъсирга эга бўлган маҳаллий элма седана мойи асосида шамоллашга қарши, антибактериал, жароҳатларни тикловчи, регенерацияловчи, спазмолитик таъсирли юқори нафас йўллари ва ошқозон-ичак касалликларини комплекс терапиясида қўллашга мўлжалланган “Шуниз” мойли экстрактни олиш технологияси ишлаб чиқилган; ўтказилган илмий изланишлар мақсадга йўналтирилган фармакологик таъсирли янги дори воситаларини ишлаб чиқариш имкониятини беради; олинган мойли экстракт ва элма седана мойини сифат назорати ва стандартлашнинг ГХ-МС ва ЮССХ каби юқори сезгирликдаги аниқ усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти “Pharm engineering” МЧЖ билан ҳамкорликда седана мойи гуруҳидаги биологик фаол қўшимчалар учун техник шартлар ва уларни ишлаб чиқариш бўйича технологик йўриқнома лойиҳалари тайёрланганлиги ҳамда тиббиёт амалиётида қўллашга рухсат олиш учун тегишли ваколатли ташкилотларга тақдим этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Элма седана мойи ва унинг асосида олинган “Шуниз” фитомойини стандартлаш ва сифат назорати усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган натижалар асосида:

биологик фаол қўшимча – “Седана ёғи”ни ишлаб чиқариш Техник шартлари “Ўзстандарт” агентлиги (Ts 26179337-04; 2017) ва Технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Давлат санитария-эпидемиология назорати республика маркази томонидан тасдиқланган (Ти26179337-04; 2017). Ушбу биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқиш иммунитетни оширувчи, антибактериал, замбуруғларга ва вирусларга қарши хусусиятли юқори нафас йўллари шамоллаши, синусит, гайморит, тонзилитларни комплекс терапиясида қўлланиладиган дори воситалари ассортиментини ошириш имконини берган ва унга меъёрий хужжатларнинг ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва тасдиқланиши таъминланган;

биологик фаол қўшимча – “Шуниз” фитомойини ишлаб чиқариш Техник шартлари “Ўзстандарт” агентлиги (Ts 26179137-08; 2018) ва Технологик йўриқнома Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Давлат

санитария - эпидемиология назорати республика маркази томонидан тасдиқланган (Ти 26179337-08: 2018). Натижада маҳаллий доривор ўсимликлар асосида даволаш хусусиятлари юқори, иқтисодий жиҳатдан самарадор бўлган ҳамда хориждан олиб келинаётган аналогларни ўрнини босиш имконини берадиган биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқарилиши ва унга меъёрий ҳужжатларнинг ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва тасдиқланиши таъминланган;

экма седана мойи гуруҳидаги биологик фаол қўшимчалар – “Седана ёғи” ва “Шуниз” фитомойларини ишлаб чиқариш Соғлиқни сақлаш вазирлигининг рухсати асосида “Pharm engineering” МЧЖ томонидан йўлга қўйилган (22.02.2017 й.; №000198). Ушбу фитомойларнинг ишлаб чиқилиши маҳаллий доривор ўсимликлардан импорт ўрнини босувчи, иммун тизимини оширувчи ва яллиғланишга қарши самарали дори воситаларини олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 1 та халқаро симпозиумда, 2 та халқаро ва 8 та республика илмий – амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 8 та республика ва 1 та хорижий журналда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан таркиб топган. Диссертациянинг ҳажми 114 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва 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, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Ўсимлик мойлари ва мойли экстрактларнинг умумий тавсифи, тиббиётда қўлланиши, уларни стандартлаш муаммолари”** номли биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар бўйича, ўсимлик мойларини олиниши, уларнинг умумий тавсифи ва кимёвий таркиби, замонавий тиббиётда қўлланиши, улар асосидаги препаратлар, ўсимлик мойлари асосида юқори самарали дори воситалари яратиш борасида олинган мойли экстрактлар, шунингдек, ўсимлик мойлари ва мойли экстрактларни стандартлаш, уларнинг сифатини мукамаллаштириш

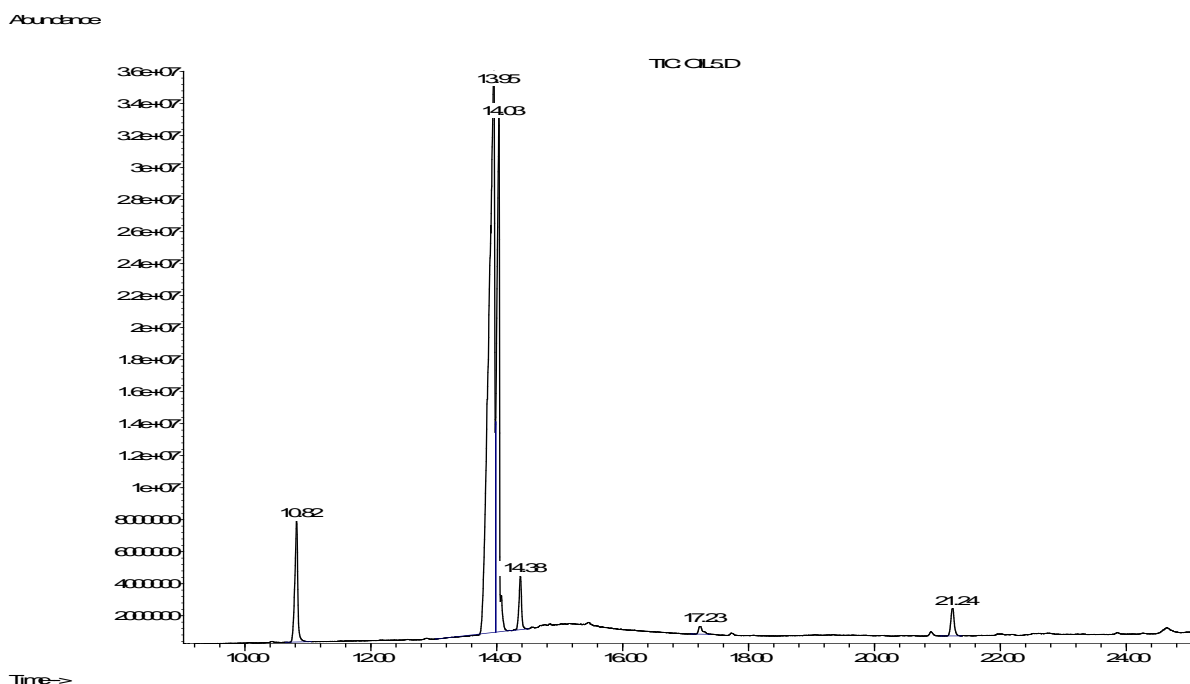
тамоиллари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг “*Nigella sativa L.* мойини сифатини назорат қилиш ва стандартлаш” номли иккинчи бобида совуқ пресслаш усулида ажратиб олинган маҳаллий экма седана уруғи мойининг ёғ кислоталари ва эфир мойларининг таркибини, ундаги фосфатидилхолин, α - токоферол, микро- ва макроэлементлар миқдорини, мойнинг кимёвий ва физикавий константаларини аниқлаш натижалари ҳамда улар асосида мойнинг сифат кўрсаткичларини белгилаш батафсил ёритилган.

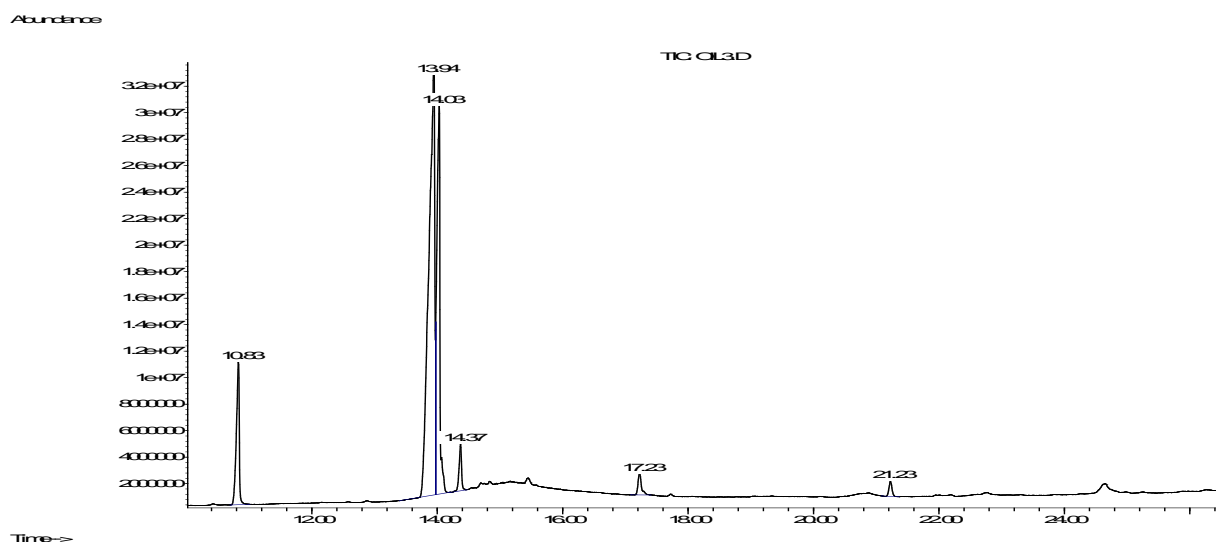
Мойларнинг биологик фаоллиги асосан ёғ кислоталар таркибига, шунингдек улардаги минор компонентларга ҳам боғлиқлигини инобатга олиб, *экма седана мойи ёғ кислоталари Мисрда ишлаб чиқариладиган ва тиббиётда қўлланиладиган “Black Seed Oil” га нисбатан қиёсий ўрганилди.*

Таҳлил “Agilent Technology” фирмасининг GC/MS 5973N русумли газ-хромато-масс спектрометрида олиб борилди . Бунда седана мойи толуол иштирокида алкилловчи реагент (10% ли учфторборатнинг метанолдаги эритмаси) воситасида, 60°C ҳароратда қайта этерификацияланди. Олинган хроматограммадаги ёғ кислоталарини идентификацияси масс- спектрларни кутубхонадагиларга мос келиши ва миқдорий таҳлили учун қўлланилган ёғ кислоталари метил эфирлари стандартлари воситасида олиб борилди (диссертацияда тўлиқ баён этилган).

Қайта этерификацияланган мойларнинг хроматограммалари 1,2- расмларда келтирилган. Ёғ кислоталарининг хроматограммадаги ушланиш вақти ва уларнинг аниқланган миқдори 1,2- жадвалларда ўрин олган.



1-расм. Қайта этерификацияланган экма седана мойининг хроматограммаси



2 –расм. Қайта этерификацияланган “Black Seed Oil” мойининг хроматограммаси

1– жадвал

Экма седана мойининг ёғ кислоталари таркиби

№	Ёғ кислоталари	Чўққининг ушланиш вақти, дақ.	Ёғ кислотасининг миқдори, * %
1.	Пальмитин кислотаси	10,82	6,65
2.	Линол кислотаси	13,95	61,63
3.	Олеин кислотаси	14,03	26,70
4.	Стеарин кислотаси	14,38	2,62
5.	Эйкозадиен кислотаси	17,23	1,71

*- 5 та аниқлашларнинг ўртача қиймати келтирилган (нисбий хато 2% дан ошмайди)

2– жадвал

“Black seed oil” мойининг ёғ кислотлари таркиби

№	Ёғ кислоталари	Чўққининг ушланиш вақти, дақ.	Ёғ кислотасининг миқдори, * %
1.	Пальмитин кислотаси	10,83	8,45
2.	Линол кислотаси	13,94	51,36
3.	Олеин кислотаси	14,03	25,10
4.	Стеарин кислотаси	14,37	2,62
5.	Эйкозадиен кислотаси	17,23	0,68

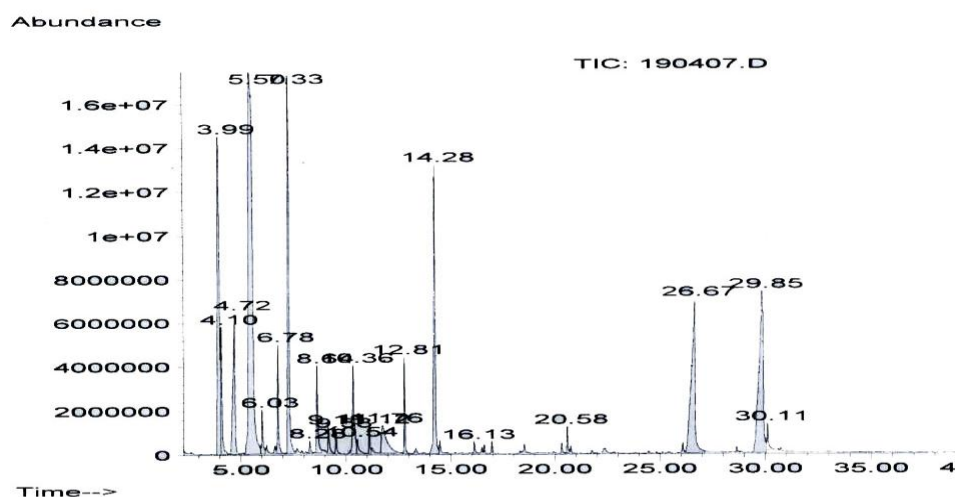
*- 5 та аниқлашларнинг ўртача қиймати келтирилган (нисбий хато 2% дан ошмайди)

1- ва 2- жадваллардан кўриниб турганидек, экма седана мойида, шунингдек “Black seed oil” мойида тўйинган (пальмитин, стеарин) ёғ кислоталари ва тўйинмаган (линол, олеин, эйкозадиен) ёғ кислоталари мавжуд. Бироқ, миқдорий таҳлил натижаларига кўра маҳаллий хом ашёдан

совуқ пресслаш усулида олинган эхма седана мойида биологик қимматли ҳисобланган тўйинмаган ёғ кислоталарнинг умумий миқдори “Black Seed Oil” дагига нисбатан 10,8%га ортиқ.

Эфир мойларининг эхма седана уруғидаги миқдори етарли даражада юқори (0,4%) эканлигини ва уларнинг бактерицид хосса номоён этиши ҳамда флавоноидларнинг диуретик хусусиятини оширишини инобатга олиб уларнинг кимёвий таркиби ўрганилди. Бунда қулайлик учун эфир мойлари даставвал сув буғлари билан хайдаш воситасида ажратиб олинди. Сўнгра таҳлил газ хроматографияси усулида олиб борилди.

Бунда HP- 5973 масс- селектив детектор билан жихозланган “Hewlett Packard” 6890 (АҚШ) газ- хромато- масс спектрометридан фойдаланилди. Хроматографиялаш шароити диссертацияда тўлиқ баён этилган. Маълумотлар таҳлили Willey 275 Н дастурлар пакети воситасида амалга оширилди. Эхма седана мойи эфир мойларининг хроматограммаси 3- расмда келтирилган. Ўтказилган ГХ-МС таҳлил натижасида седана эфир мойларининг қуйидаги 10та компоненти идентификацияланди : β -пинен, α - пинен, γ - терпинен, α - терпинен, камфора, 1,4-терпинол, α -феландрен, тимол, карофиллин, юнипен.



3 –расм. Седана эфир мойининг хроматограммаси.

Ўсимлик мойларида фосфолипидлардан асосан фосфатидилхолин учрайди. Шу боис унинг чинлигини аниқлаш ва миқдорий таҳлил усули ишлаб чиқилди. Таҳлил Германиянинг Agilent Technologies фирмасининг юқори самарали суюқлик хроматографида УБ-детектори воситасида амалга оширилди.

Таҳлил усули диссертацияда тўлиқ келтирилган. Ишлаб чиқилган таҳлил усули седана мойи таркибидаги фосфатидилхолинни идентификациялаш ва миқдорини аниқлаш имкониятини беради. Бунда аниқланган фосфатидилхолин миқдори 0,159 % ни ташкил этди (нисбий хатолик 0,75%).

Экма седана мойининг таркибидаги α -токоферолни аниқлаш. Юқори биологик фаоллик намоён этувчи липофиль хусусиятли α -токоферолнинг экма седана мойида мавжудлиги ўрганилмаган. Шу мақсадда седана мойи таркибидаги α - токоферолнинг сифат ва миқдорий таҳлили ишлаб чиқилиб, бунда таҳлил SPD 20 AV УБ- детектор, SIL 20 А автосамплер билан жиҳозланган Shimadzu LC 20 AD (Shimadzu corporation, Япония) суюқлик хроматографида олиб борилди. Таҳлил усули диссертацияда тўлиқ баён этилган. Ишлаб чиқилган таҳлил усули седана мойи таркибидаги α -токоферолни идентификациялаш ва миқдорини аниқлаш имкониятини беради. Бунда аниқланган α - токоферолнинг миқдори 0,587%ни ташкил этди (нисбий хатолик 0,75%).

Экма седана мойининг таркибидаги микро – ва макроэлементларни аниқлаш. Доривор ўсимликлар таркибидаги биологик фаол органик моддалар тизимли ўрганилган бўлишига қарамай, биологик фаол минерал моддалар, айниқса, биометаллар етарли ўрганилмаган. Элемент таҳлили “Agilent Technologies” фирмасининг ICP – М АТ 7500а маркали индуктив боғланган плазмали масс- спектрометрда амалга оширилди. Бунда экма седана мойида 36 хил элементлар мавжудлиги аниқланди. Мойида ҳаётий зарур металлар тўла сақланиб, Fe, Ni, Mn, Cr, Cu, Zn биометалларининг миқдори эса етарли даражада юқори ва уларнинг лиофиль бирикмалар холида бўлиши инсон организми томонидан осон ўзлаштирилишини таъминлайди. Бу элементлар биофаоллигининг седана мойидаги биоорганик моддалар билан уйғунлиги мойининг фармакологик қийматини оширади.

Экма седана мойини стандартлаш. ДФ талабларидан келиб чиқиб, ва АҚШ, Европа, Буюк Британия, Япония фармакопелари талаблари ўрганилган ҳолда амалга оширилди. Бунда седана мойининг қатор сон кўрсаткичлари аниқланиб, чинлигини аниқлаш ва миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқилди.

Экма седана мойининг кимёвий ва физикавий константаларини аниқлаш. Седана мойининг эрувчанлиги, кислота сони , совунланиш сони, эфир сони, йод сонини аниқлаш ДФ бўйича ва пероксид сонини аниқлаш USP 29 бўйича олиб борилди. Мойининг рефракция сонини Германияда ишлаб чиқарилган рефрактометр LIECA MARK II №10462 ускунасида, зичлигини эса Японияда ишлаб чиқарилган электрон пикнометр DTNSITY ME NERS DE-40 ускунасида аниқланди.

Экма седана мойининг чинлиги ва миқдорини аниқлаш. Экма седана мойининг кимёвий таркибини аниқлаш натижалари ва USP 29, Европа ва Буюк Британия фармакопелари талабларидан келиб чиқиб, унинг чинлиги ва миқдорий таҳлили учун ундаги ёғ кислоталари таркибини аниқлашнинг газ – хромато – масс-спектрометрия усули танланди. Мойининг миқдорий таҳлили ҳам айни усулда тегишли ёғ кислоталари стандарт метил эфирларини қўллаб олиб борилади. Ўтказилган таҳлил натижалари 3- жадвалда келтирилган бўлиб, улар бўйича экма седана мойи ишлаб чиқилган меъёр хужжати талабларига тўлиқ жавоб беради.

**Экма седана мойнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш
натижалари**

Т/Р	Кўрсаткичлар	Меъёр хужжати бўйича талаб (МХ)	МХ га мослиги
1	Тасвирланиши	Яшил – жигар рангли, ўзига хос хидли қуюқ мойсимон суюқлик	Мос келади
2	Эрувчанлиги	Гексан, диэтил эфир, изопропил спирти, бензолда онсон эрийди. Хлороформ, ацетонитрилда эрийди. Этил спирти, тозаланган сувда амалда эримади.	Мос келади
3	Кислота сони	кўпи билан 8,0	7,5
4	Совунланиш сони	камида 198,0	206,2
5	Эфир сони	камида 190,0	198,7
6	Йод сони	камида 99,0	100,15
7	Пероксид сони	кўпи билан 35,0	33,4
8	Рефракция сони	1,4744- 1,4750	1,4746
9	Зичлиги, г/см ³	0,9156-0,9332	0,9220
10	Чинлиги	ГХ-МС усулида олинган хроматограмма намунадагига тўла мос келиши керак	Мос келади
11	Микробиологик тозаллиги	XI ДФ 1т.191б. бўйича	Мос келади
12	Линол ва олеин кислоталар миқдори, %	60,0 ва 25,0 % дан кам бўлмаслиги керак	61,63 ва 26,70 %

Диссертациянинг “экма седана мойи асосида “Шуниз” мойли экстрактни олиш, сифатини назорат қилиш ва стандартлаш” номли учинчи бобида мойли экстракт таркибини танлаш, уни олиш, кимёвий таркибини ўрганиш ҳамда сифатини назорат қилиш ва стандартлашга доир натижалар батафсил келтирилган.

“Шуниз” мойли экстракт таркибини танлаш ва уни олиш. Ўсимлик мойлари асосида мойли экстрактлар олиш юқори самарали дори воситалари яратишда туганмас имкониятлар яратади. Ушбу ишда профессор Алиев Х.У. билан ҳамкорликда фитомой олиш учун доривор ўсимликларни танлаш шамоллашга қарши, антибактериал, жароҳатларни тикловчи, регенерацияловчи, тетиклаштирувчи ҳам спазмолитик таъсирли юқори нафас йўллари хасталикларини ва ошқозон – ичак касалликларини комплекс терапиясида қўлланиши учун яроқли препарат олишга қаратилди. Бунда доривор ўсимлик таркибидаги асосий биофаол моддалар, уларнинг фармакологик хоссалари, липофиль хусусияти ҳамда уларнинг турли йиғмалар ва экстрактлардаги дозаларидан келиб чиқиб, қуйидаги фитомой таркиби ишлаб чиқилди: тешикли далачой ўти – 10г , доривор кашқарбеда ўти – 1г, чучукмия илдизи – 2г, уч бўлакли қорақиз ўти – 1г, наматак меваси – 2г, экма седана мойи – 3,3г, кунгабоқар мойи 81г (экстракт олиш учун етарли миқдорда).

Экстракт касрли, динамик мацерация усулида олиниб, унинг технологияси биотехнология кафедраси профессори Х.М. Комилов билан ҳамкорликда ишлаб чиқилди.

“Шуниз” мойли экстрактнинг кимёвий таркибини ўрганиш, сифатини назорат қилиш ва стандартлаш. Мойли экстракт олишда танланган доривор ўсимликларнинг таркибидаги асосий биофаол моддалар ва уларнинг физикавий ҳам кимёвий хоссаларига боғлиқ равишда экстрактда флавоноидлар, антрахинон хосилалари, каротиноидлар, токофероллар, фитостеринлар, фосфолипидлар, сапонинлар, кумаринлар ва бошқа моддалар сақланади. Галдаги ишлар уларни аниқлашга қаратилди.

“Шуниз” мойли экстракт таркибидаги кверцетинни аниқлаш. Экстрактда флавоноидларнинг мавжудлиги уларга хос сифат реакцияси билан тасдиқланди. Кўп сонли флавоноидлардан асосий бактерицид хусусият номоён этадигани кверцетин эканини эътиборга олиб, уни чинлиги ва миқдорини аниқлашни ЮССХ усули ишлаб чиқилди. Таҳлил Германиянинг “Agilent Technologies” фирмаси томонидан ишлаб чиқарилган юқори самарали суюқлик хроматографида олиб борилди. Бунда кверцетиннинг муқобил ажралишига турли хил органик эритувчилар аралашмасидан о- фосфат кислотаси қўшиб кислотали мухитга келтирилган 0,025М натрий гидрофосфат эритмаси (А) ва ацетонитрил (В) аралашмасидан иборат эритувчилар системаси танланди. (градиентлар схемаси: 90:10, 30 :70, 90:10). Хроматографиялашда ўлчамлари 3,5мкм бўлган SB- CN сорбенти билан тўлдирилган, ўлчамлари 150мм × 3,0мм бўлган Zorbax колонкасидадан фойдаланилди. Элюент оқим тезлиги – 1,2мл/дақ, инъекция ҳажми- 20 мкл, колонка термостати ҳарорати - 40°C ва детектрлаш 257нм тўлқин узунлигида амалга оширилди. Таҳлил вақти – 8 дақ. Кверцетиннинг миқдорий таҳлилида унинг ишчи стандарт намунаси эритмаси ва текширилувчи эритмадан фойдаланилди. Бунда аниқланган кверцетин миқдори ўртача 0,0456% ташкил этди (нисбий хато- 0,22%). Таҳлил усулидан мойли экстрактнинг сифат кўрсаткичларини белгилашда фойдаланилди.

“Шуниз” мойли экстракт таркибидаги антрахинонлар, каротиноидлар ва фитостеринларни кимёвий ва ГХ-МС усулларида аниқлаш. Мойли экстрактдаги антрахинон хосилаларидан фаол бактерицид хоссасига эга бўлган гиперицинни, каротиноидларни, фитостеринларни, сапонинларни, глицирризин кислотасини мавжудлиги сифат реакцияси билан тасдиқланди. Фитостеринларнинг турлари кўп бўлиб, уларнинг фармакологик хоссалари ҳам фарқлидир. Шу боис экстрактнинг ГХ-МС усулида таҳлили ўтказилиб, унда β – стигмастерин мавжудлиги (ўртача 0,391%) аниқланди (ишлаб чиқилган усул диссертацияда батафсил келтирилган).

Фосфатидилхолин ва α- токоферолларнинг алоҳида фармакологик хусусиятларини эътиборга олиб, *“Шуниз” мойли экстракт таркибидаги уларнинг миқдорларини аниқлаш* ЮССХ воситасида амалга оширилди. Таҳлиллар юқорида келтирилган шароитларда бажарилди. Бунда аниқланган

фосфатидилхолин миқдори ўртача 0,0262%ни (нисбий хато 1,56%) ва α - токоферол миқдори ўртача 0,0260 % ни (нисбий хато 1,58%) ташкил этди.

“Шуниз” мойли экстракт таркибидаги микро- ва макроэлементларни аниқлаш. Унда Fe, Ni, Mn, Cr, Cu, Zn биометалларининг миқдори седана мойидагидан 3- 40 марта кўп эканлигини ва бу унинг шифобахш хусусиятини ошириши таъкидланди.

“Шуниз” мойли экстрактнинг кимёвий ва физикавий константалари (эрувчанлиги, кислота сони, рефракция сони, зичлиги) аниқланди.

Мойли экстрактни сифатини назорат қилиш ва стандартлаш борасида бажарилган ишларнинг натижалари асосида ҳамда XI ДФ талабларидан келиб чиқиб, меъёр ҳужжати ишлаб чиқилди. Ўтказилган таҳлил натижалари бўйича мойли экстракт МХ талабларига тўлиқ жавоб беради (4- жадвал).

4- жадвал

“Шуниз” мойли экстрактнинг сифат кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

Т/Р	Кўрсаткичлар	Меъёр ҳужжати бўйича талаб (МХ)	МХ га мослиги
1	Тасвирланиши	Оч ёки тўқ жигар рангли мойсимон суюқлик.	Мос келади
2	Эрувчанлиги	Гексан, диэтил эфир, изопропил спирти, бензолда онсон эрийди. Хлороформ, ацетонитрилда эрийди. Этил спирти, тозаланган сувда амалда эримади.	Мос келади
3	Кислота сони	кўпи билан 2,0	1,07
4	Рефракция сони	1,4730- 1,4738	1,4734
5	Зичлиги, г/см ³	0,9178- 0,934	0,9258
6	Чинлиги	<p>2мл препаратга 4мл алюминий хлориднинг 95%ли этил спиртидаги 5% эритмасидан қўшиб, аралаштирилади ва сув ҳаммомида 1 дақ. давомида иситилиб, қатламлар ажралгунча қолдирилади. УБ нурларда тутилганда юқори қатламда сариқ-яшил ранг номоён бўлади. (флавоноидлар.)</p> <p>5,0 мл препаратга тенг хажм 95%ли этил спирти қўшилиб, 2-3 дақ. сув ҳаммомида иситиб аралаштирилади. Сўнгра аралашмани қатламларга ажралгунча тиндирилади. Спиртли қатламдан 1мл олиниб, унга 5 томчи 0,5 М калий ишқорининг спиртли эритмасидан қўшилади. Ўзига хос сариқ рангни хосил бўлиши кузатилади. (антрахинонлар- гиперицин)</p> <p>2мл препаратга 1мл курук хлороформ ва 2мл сурма хлориднинг хлороформдаги тўйинган эритмасидан қўшилади. Эритманинг яшил- кўк рангга бўялиши ва унинг тезда қўнғирлашиши кузатилади (каротиноидлар).</p> <p>0,5мл препарат 2мл хлороформда эритилиб, унга 10 томчи сирка ангидриди қўшиб аралаштирилади. Аралашмага эхтиёткорлик билан 3 томчи концентранган сульфат кислотаси қўшиб, пробирка чайқатилади. Бунда пайдо бўлган кўгир рангни яшилга ўтиши</p>	<p>Мос келади</p> <p>Мос келади</p> <p>Мос келади</p> <p>Мос келади</p>

		кузатилади(фитостеринлар). 5мл препаратни пробиркага олиб,интенсив аралаштирилганда кўпиклар хосил бўлади(сапонинлар) . 5 мл препаратни пробиркага олиб, унга 2-3 томчи 80% сульфат кислотаси концентрик эритмасидан қўшилганда тўқ сариқ (апельсин) ранга бўялади. (глицирризин кислотаси). Микдорий тахлилда олинган препарат хроматограммасидаги кверцетин чўққисининг ушланиш вақти, унинг ИСНсидагига мос бўлиши лозим.	Мос келади Мос келади Мос келади
7	Ёд қўшимчалар	1мл препарат 10 мл калий гидроксиднинг 95% этил спиртдаги 5% эритмаси билан қўшиб иситилади ва 2дақ. қайнатилади. Тиниқ эритмага 25 мл тозаланган сув қўшилганда лойқаланмаслиги лозим(минерал мойлар)	Мос келади
8	Микробиологик тозалиги	XI ДФ 1т.191б. бўйича	Мос келади
9	Кверцетиннинг микдори, %	0,045- 0,046	0,0456

Экма седана мойи ва “Шуниз” мойли экстрактнинг фармакологик хоссаларини ўрганиш (4-боб) натижасида, седана мойининг камзаҳарлилиги, яллиғланишга қарши самарали таъсирга эгаллиги, иммун тизимини юқори даражада стимуллаши, бунда ҳайвонларнинг қораталоғида ядро сақловчи хужайралар микдори 1,2 марта ва бутун қораталоқ бўйича антитела хосил қилувчи хужайралар микдори 2,41 марта ошиши, натижада ҳайвонларнинг периферик қонидаги қўй эритроцитларига нисбатан антитела титри $3,9 \pm 0,2$ дан $5,0 \pm 0,3$ гача кўпайиши кузатилди. Седана мойи организмнинг иммун тизимини марказий (тимус ва суяк илиги мисолида)ва периферик (лимфа безлари мисолида) органларидаги хужайралар пролиферациясини 1,35 – 1,49 марта кучайтириши кузатилди. “Шуниз” мойли экстракт формалинли яллиғланишига қарши таъсири бўйича тиббиётда қўлланиладиган “Қизилмой” дан устун туради ва назорат гуруҳига нисбатан 2,05 баробар юқори даражада юзага чиқади.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида, шунингдек экма седана мойи ва унинг асосида олинган “Шуниз” мойли экстракт ўткир токсикологик кўрсаткичи (DL per os acuta > 5000мг/ кг) га кўра хавфсиз бўлган моддалар ҳисобланиши ва айни вақтда кенг спектрдаги биологик фаолликка эгаллигини эътиборга олиб, “Pharm engineering” МЧЖ билан ҳамкорликда самарали биологик фаол қўшимчалар “Экма седана мойи” (“Седана ёғи” номи билан) ва “Шуниз” мойли экстракт ишлаб чиқилди.

Уларнинг хавфсизлиги, ишлаб чиқариш имкониятлари ва биологик фаол қўшимчалар сифатида фойдаланиш юзасидан Ўзбекистон Республикаси Соғлиқ сақлаш вазирлигининг Давлат санитария-эпидемиология назорати марказининг токсик- гигиеник хулосаси олинди.

Олинган маълумотлар асосида “Pharm engineering” МЧЖ билан ҳамкорликда экма седана мойи гуруҳидаги биологик фаол қўшимчалар учун

тузилган Техник шартлар ва уларни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома “Ўзстандарт” агентлигининг стандартлаштириш, давлат назоратини мувофиқлаштириш ва ахборат технологияларини жорий этиш бошқармаси ҳамда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Давлат санитария – эпидемиология назорати маркази томонидан тасдиқланган. “Pharm engineering” МЧЖ томонидан “Седана ёғи” ни ишлаб чиқариш ва қўллаш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг рухсати олинди, саноат ишлаб чиқариш йўлга қўйилган, “Шуниз” мойли экстрактни ишлаб чиқаришга эса розилик билдирган.

ХУЛОСАЛАР

1. Маҳаллий эрма седана уруғидан совуқ пресслаш усулида мой олинди, унинг таркибидаги ёғ кислоталари Мисрда ишлаб чиқариладиган “Black seed oil” га нисбатан қиёсий ўрганилди. Бунда эрма седана мойида биологик қийматли ҳисобланган тўйинмаган ёғ кислоталарининг умумий миқдори 10,8% га юқори эканлиги кўрсатилди.

2. Ўтказилган ГХ-МС таҳлил натижасида седана мойидаги эфир мойларида 40га яқин компонентлар мавжудлиги аниқланиб, улардан β – пинен, α – пинен, γ -терпинен, α – терпинен, камфора, 1,4-терпинол, α – феландрен, тимол, карофиллин ва юнипенлар идентификацияланди.

3. Эрма седана мойи таркибидаги фосфатидилхолинни ва α - токоферолни идентификациялаш ва миқдорий таҳлил қилишнинг ЮССХ усули ишлаб чиқилди. Бунда аниқланган фосфатидилхолин ва α – токоферол миқдори мос равишда ўртача 0,159 ва 0,587 % ни ташкил этди. Мойнинг элемент таркиби аниқланиб, унда ҳаётий зарур металллар тўла сақланганлиги ва уларнинг миқдори етарли даражада юқори эканлиги кўрсатилди. Оғир металллар Pb ва Cd миқдори эса рухсат этилган даражадан юқори эмаслиги кўрсатилди.

4. Седана мойининг яллиғланишга қарши таъсирини кучайтириш, кенг спектрли фармакологик фаолликка эришиш мақсадида танланган чучукмия илдизи, тешикли далачай ўти, уч бўлакчи қора қиз ўти, доривор қашқарбеда ўти, наъматак мевасининг лиофиль табиатли биологик фаол моддалари ҳисобига бойитилган “Шуниз” мойли экстракт касрли динамик мацерация усулида олинди.

5. “Шуниз” мойли экстракт таркибида флавоноидлар, антрахинон ҳосилалари, каротиноидлар, фитостеринлар, фосфолипидлар, α – токоферол, сапонинларнинг мавжудлиги кимёвий сифат реакциялари ва хроматография усулларида аниқланди. Асосий биофаол моддаларни ажратиш ва миқдорини таҳлил қилишни ЮССХ ва ГХ-МС усуллари ишлаб чиқилиб, мойли экстракт таркибидаги кверцетин (0,0456%), фосфатидилхолин (0,0262%), β – стигмастерин (0,391%), α – токоферол (0,0262%) миқдорлари ва элемент таркиби аниқланди.

6. Эрма седана мойининг камзахарлилиги, яллиғланишга қарши самарали таъсирга эгаллиги, иммун тизимини юқори даражада стимуллаши

кўрсатилди. “Шуниз” мойли экстракт яллиғланишга қарши таъсири бўйича тиббиётда қўлланиладиган “Қизилмой” дан устунлиги аниқланди. Элма седана мойи гуруҳидаги биологик фаол қўшимчалар учун сифат кўрсаткичлари ишлаб чиқилди ва сақлашнинг мўътадил муддатлари асосланди. Техник шартлар ва уларни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома ишлаб чиқилди ва тасдиқланди. “Pharm engineering” МЧЖ томонидан “Седана ёғи” ни ишлаб чиқариш ва қўллаш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг рухсати олиниб, саноат ишлаб чиқариши йўлга қўйилди, “Шуниз” мойли экстрактни ишлаб чиқаришга эса розилик берди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

МАРИФОВА ЗУХРА АЗАТДЖАНОВНА

**“СТАНДАРТИЗАЦИЯ МАСЛА ЧЕРНУШКИ ПОСЕВНОЙ (NIGELLA
SATIVA L.) И МАСЛЯНОГО ФИТОПРЕПАРАТА “ШУНИЗ” НА ЕГО
ОСНОВЕ.**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Ташкент–2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2018.1.PhD/Far.34.

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.ziyo.net.uz.

Научный руководитель:	Азизов Исматжан Казимович доктор фармацевтических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Урманова Флюра Фаридовна доктор фармацевтических наук, профессор Маматхонова Мунирахон Ахматдхон кизи кандидат технических наук, старший научный сотрудник
Ведущая организация:	Узбекский химико – фармацевтический научно – исследовательский институт им. А. Султанова.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 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 «__» _____ 2018 года.
(Реестр протокола рассылки №__ от «__» _____ 2018 года).

И.И.Алимджанов

Председатель научного совета
по присуждению ученых степеней,
д. м.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. Несмотря на огромные достижения достигнутые, в области получения синтетических лекарственных средств, все более возрастают потребность и интерес к лекарственным средствам, получаемым на основе растительного сырья. Это объясняется широким распространением растений в природе, богатым содержанием в них биологически активных веществ, близостью их к организму человека, обладающих широким спектром фармакологической активности, отсутствием аллергических явлений и возможностью длительного применения их при лечении и профилактике различных заболеваний. На сегодняшний день около 40% фармацевтической продукции в мире изготавливается из лекарственных растений. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в ближайшие 10 лет этот показатель составит 60%.

В настоящее время во всем мире широко распространены заболевания протекающие инфекционным воспалением кожи и слизистых оболочек. Применение, особенно с злоупотреблением, антибиотиков и синтетических химиотерапевтических средств антибактериального действия нередко приводит к возникновению целого ряда нежелательных аллергических реакций организма. Разработка современных безвредных лекарственных средств и биологически активных добавок на основе растительного сырья, обладающих антибактериальными, регенерирующими, повышающими иммунитет, общеукрепляющими, спазмолитическими свойствами, восстанавливающих повреждения и эффективных при комплексной терапии заболеваний верхних дыхательных путей, а также желудочно – кишечного тракта является актуальной задачей. В этой связи получение на основе растительных масел масляных экстрактов с целенаправленными фармакологическими свойствами создает неисчерпаемые возможности на пути создания новых эффективных лекарственных средств и биологически активных добавок.

Широкие возможности, предоставляемые для развития различных отраслей страны и в том числе фармацевтической промышленности оказались важным фактором. В настоящее время в нашей стране действуют более 150 фармацевтических предприятий, которые выпускают более 2 тысяч наименований лекарственных средств. Сегодняшний день требует интенсификации работ по созданию и производству в промышленных масштабах лекарственных средств на основе местных лекарственных растений. В четвёртом направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан¹ намечены важные задачи дальнейшего развития фармацевтической промышленности, улучшению обеспечения населения и лечебно – профилактических предприятий доступными,

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 "О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан"

эффективными лекарственными средствами и медицинскими изделиями. Образованные свободные экономические зоны являются приоритетными направлениями развития данной отрасли. При выполнении выше приведенных задач получение и стандартизация масла местной чернушки посевной и масляного экстракта на его основе с широким спектром фармакологических свойств и безвредного имеет важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП – 3489 от 23.01. 2018 года “О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения”, и № ПП- 3532 от 14.02.2018 года “О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли”, 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. Семена чернушки посевной (*Nigella Sativa L.*) и ее масло используются в восточной медицине при широком спектре заболеваний, охватывающих бронхиальную астму, экзему, дизентерию, гипертонию, желудочно – кишечные проблемы. Несмотря на то, что в нашей Республике сырьевые ресурсы чернушки посевной достаточны, а качество в известной степени высоко, отсутствуют ее лекарственные формы. Именно по этой причине узбекские ученые Азизов И.К., Алиев Х.У., Темурова Ш.А. провели научные исследования, направленные на фармакогностическое и фитохимическое изучение семян местной чернушки посевной. Ш.И.Салихову., Ю.И.Ощепкову., Е.А. Рогожину., Н.Н. Кузнецовой., О.Н. Вешкуровой., И.А. Егорову удалось выделить из семян местной чернушки пептиды с антимикробной и противоопухолевой активностью.

Исследованиями последних лет показано, что получение на основе растительных масел масляных экстрактов с заданными фармакологическими свойствами создает неисчерпаемые возможности на пути создания новых эффективных лекарственных средств. В этом направлении ведутся плодотворные работы учеными Российской Федерации А.Н.Шиковым., В.Г.Макаровым., А.А.Панкрушевым., В.И.Дойнека., Т.А.Володиной., Э.Ф. Степановой., А.В.Чечета., Е.Б.Зориным., К.Е.Корещук, Г.А.Дрозд., А.А.Сорокиной и др.

Исследования по изучению химического состава семян чернушки посевной и масла, полученного из них, проведенные В.Nickavaz., F.Mojab., K.Javidnia., M.R. Amoli., M.E.Ramadan., J.T. Morsel., P.J .Houghton., R.Zarra de las Heras B., J.R.Hoult показали содержание в них, в основном, ненасыщенных и в небольшом количестве насыщенных жирных кислот,

эфирных масел, содержащих транс – анетол, р- цимен, лимонен, карвон, а также фосфолипидов, тимохинонов, дитимохинонов, тимогидрохинонов, кемпферола, кверцетина.

В данной диссертационной работе впервые изучены химический состав, физические, физико – химические свойства масла местной чернушки посевной, на его основе разработана технология получения масляного экстракта “Шуниз”, пригодного для комплексной терапии заболеваний верхних дыхательных путей и желудочно – кишечного тракта, разработаны, методы их стандартизации, изучены фармакологические свойства, а также безвредность и рекомендованы к применению в медицинской практике.

Связь темы диссертации с научно- исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно – исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института “Разработка новых лекарственных средств на основе местного природного и синтетического сырья” .

Целью исследования является выделение масла семян местной чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) и масляного экстракта “Шуниз” с широким спектром фармакологического действия на его основе, а также разработка методов их стандартизации.

Задачи исследования:

изучить жирнокислотный состав масла местной чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) в сравнении с “Black seed oil” ;

определить компонентный состав эфирного масла масла чернушки посевной;

предложить методы количественного определения фосфатидилхолина, α - токоферола, микро – и макроэлементов в составе масла чернушки посевной;

определить химические и физические константы масла чернушки посевной и разработать методы его стандартизации;

разработать технологию получения масляного экстракта “Шуниз” на основе масла чернушки посевной с научно обоснованным подбором его состава;

определить химическими и ГХ-МС методами содержание антрахинонов, каротиноидов и фитостеринов в масляном экстракте “Шуниз”;

определить количественное содержание фосфатидилхолина , микро- и макроэлементов в масляном экстракте “Шуниз”, а также разработать методы контроля качества и стандартизации его;

изучить совместно с фармакологами фармакологические свойства масла чернушки посевной и масляного экстракта “Шуниз” методом “in vivo”.

Объектом исследования явилось масло чернушки посевной (*Nigella sativa* L.), культивируемой в Узбекистане, и масляный экстракт “Шуниз”, полученный на его основе.

Предмет исследования составляют оптимальная технология получения масляного экстракта “Шуниз” на основе масла из местного сырья чернушки посевной, качественное и количественное определение основных биологически активных веществ, содержащихся в масляном экстракте и в масле чернушки посевной, а также разработка методов контроля качества и стандартизация предложенных биологически активных добавок.

Методы исследования. В исследованиях использованы технологические, физические, химические, физико – химические, фармакологические методы. Стандартизация выделенного растительного масла и масляного экстракта проведена в соответствии с ГФ XI, USP 29, при количественном анализе использованы газо – хромато- масс- спектрометрия (газо – хромато- масс- спектрометры “Agilent Technology GC/MS 5973” и “Hewlett Paclerd HP GC/MS 6890/5973 MSD” США), высокоэффективная жидкостная хроматография (высокоэффективный жидкостной хроматограф “Agilent”, Германия), масс – спектрометрия (масс – спектрометр с индуктивно – связанной плазмой “Agilent Technologies ICP-MAT 7500”, США), рефрактометрия (рефрактометр “LIECA MARK II №: 10462”, Япония), спектрофотометрия (спектрофотометр “Analitik Jena Spekord”, Германия)

Научная новизна исследования заключается в следующем:

изучен жирнокислотный состав и числовые показатели масла семян чернушки посевной (*Nigella Sativa L.*) культивируемой в Узбекистане, в сравнении с “Black seed oil”, производимым в Египте, показано его качественное превосходство перед последним;

определен компонентный состав эфирного масла содержащегося в масле чернушки посевной, разработаны способы разделения и количественного определения в нем фосфатидилхолина, α - токоферола методами ВЭЖХ и ГХ-МС;

установлено, что содержание биометаллов Fe, Mn, Cr, Cu, Zn в масле чернушки посевной достаточно высоко, а их биологическая активность синергетически связана с таковой биоорганических веществ, содержащихся в масле;

разработан метод ГХ-МС для определения подлинности и количественного определения масла чернушки посевной;

разработана технология получения высокоэффективного масляного экстракта “Шуниз” на основе масла чернушки посевной с научно обоснованным подбором состава лекарственных растений;

разработаны методы контроля качества и стандартизации масляного экстракта с использованием результатов химических способов определения антрахинонов, каротиноидов, фитостеринов, а также разработанных способов разделения и количественного определения кверцетина, фосфатидилхолина, β - стигмастерина методами ВЭЖХ и ГХ-МС ;

изучены фармакологические свойства и безвредность масляного экстракта “Шуниз” методом “in vivo”.

Практические результаты исследования. Методом холодного

прессования получено масло из семян чернушки посевной и изучен его жирнокислотный состав в сравнении с “Black seed oil” производимым в Египте. При этом показано, что в масле чернушки посевной из местного сырья суммарное содержание ценных ненасыщенных жирных кислот на 10,8 % выше, чем в “Black seed oil”.

С целью увеличения противовоспалительной активности масла чернушки посевной, достижения широкого спектра фармакологического действия методом дробной динамической мацерации получен масляный экстракт “Шуниз”, обогащенный биологически активными веществами лиофильной природы выбранных для этой цели лекарственных растений.

Завершены совместные работы с ООО“Pharm engineering” по производственному выпуску биологически активных добавок группы масла чернушки “Масло чернушки посевной”(с названием “Масло черного тмина”) и масляный экстракт “Шуниз”.

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов исследований подтверждена использованием современных статистических методов анализа, проведением физических и физико – химических методов исследований с использованием современных приборов газ- хромато – масс спектрометров “Agilent Technology GC/MS 5973” и “Hewlett Paclerd HPGC/MS 6890/5973 MSD” (США), высоко эффективного жидкостного хроматографа “Agilent” (Германия), масс – спектрометра с индуктивно – связанной плазмой “Agilent Technologies ICP-MAT 7500” , рефрактометра “ LIECA MARK II №: 10462” , электронного пикнометра “DTNSITY ME NERS DE-40” (Япония), спектрофотометра “Analitik Jena Spekord” (Германия), позволяющих получить высоко воспроизводимые результаты.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследований заключается в том, что разработана технология получения масляного экстракта “Шуниз” противовоспалительного, антибактериального, регенерирующего, восстанавливающего повреждения, спазмолитического действия, пригодного при комплексной терапии заболеваний верхних дыхательных путей и желудочно – кишечного тракта на основе масла местной чернушки посевной с широким спектром фармакологического действия и научно обоснованно подобранных лекарственных растений, произрастающих в Узбекистане, запасы которых достаточны. Проведенные научные исследования открывают возможность получения новых лекарственных средств с заданным фармакологическим действием. Разработаны высокочувствительные, точные методы контроля качества и стандартизации выделенного масляного экстракта и масла чернушки посевной методами ГХ-МС и ВЭЖХ.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что на основании полученных результатов совместно с ООО“Pharm engineering” разработаны и представлены на рассмотрение в соответствующие ответственные органы проекты Технических условий на биологически

активные добавки группы масла чернушки посевной и Технологические инструкции по их производству для получения разрешения на использование их в медицинской практике.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов исследований по стандартизации и разработке методов контроля качества масла чернушки посевной и масляного фитопрепарата “Шуниз” на его основе:

агентством “Узстандарт” и Центром Государственного санитарно-эпидемиологического контроля Республики Узбекистан утверждены Технические условия по производству биологически активной добавки - “Масло черного тмина” (Ts 26179337- 04: 2017) и Технологическая инструкция (Ти 26179337- 04 : 2017). Разработка этой биологически активной добавки позволило осуществить возможность увеличения ассортимента лекарственных средств иммуностимулирующего, антибактериального, противогрипкового и противовирусного действия применяемых при комплексной терапии заболеваний верхних дыхательных путей, синуситах, гайморитах, тонзилитах, а также разработку и утверждения в установленном порядке на нее нормативных документов.

агентством “Узстандарт” и Центром Государственного санитарно-эпидемиологического контроля Республики Узбекистан утверждены Технические условия по производству биологически активной добавки – масляный экстракт “Шуниз” (Ts 26179137- 08: 2018) и Технологическая инструкция (Ти 26179337- 08 : 2018). В результате, предложена биологически активная добавка на основе местных лекарственных растений с высокими лечебными свойствами, эффективная с экономической точки зрения и заменяющая аналогов ввозимых из-за рубежа, а также разработаны и утверждены в установленном порядке на нее нормативные документы;

ООО “Pharm engineering” получив разрешение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан на производство и использование биологически активных добавок группы масла чернушки посевной - “Масло черного тмина” и масляный экстракт “Шуниз” наладил их промышленный выпуск (разрешение № 000198 от 22 февраля 2017 г). Разработка этих биологически активных добавок дает возможность получения импортзамещающих, иммуностимулирующих, противовоспалительных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований прошли апробацию на 1 международном симпозиуме, 2 международных и 8 республиканских научно – практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 9 научных статей в научных издательствах, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 8 статей опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежном журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 114 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, 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 диссертации **“Общая характеристика, применение в медицине, проблемы стандартизации растительных масел и масляных экстрактов ”** с привлечением отечественной и иностранной литературы рассмотрены следующие вопросы: получение растительных масел, их общая характеристика и химический состав; применение растительных масел и препаратов на их основе в современной медицине; высокоэффективные масляные экстракты, полученные на основе растительных масел; стандартизация растительных масел, масляных экстрактов и ее усовершенствование.

Во второй главе **“Контроль качества и стандартизация масла *Nigella sativa* L ”** приводятся данные по определению жирнокислотного состава, компонентов эфирного масла, количественного содержания фосфатидилхолина, α -токоферола, микро – и макроэлементов в масле семян чернушки посевной, полученного холодным прессованием из местного сырья, его химические и физические константы. Здесь же приведены качественные показатели масла, установленные на основе вышеприведенного.

Учитывая то, что биологическая активность масла, зависит, в основном, от жирнокислотного состава, а также содержания в нем минорных компонентов, проведено *изучение содержания жирных кислот в масле семян чернушки посевной в сравнении с “ Black seed oil”, выпускаемым в Египте и применяемом в медицине.*

Анализ проводился на газовом хромато –масс спектрометре GC/MS 5973N фирмы “Agilent Technology” . При этом образец масла чернушки посевной в присутствии толуола был переэтерифицирован алкилирующим реагентом (10% раствором трифторбората в метаноле) при температуре 60 °С. Идентификацию жирных кислот на полученной хроматограмме осуществляли по соответствию их масс – спектров имеющимся в банке данных прибора и с использованием хроматограмм стандартных растворов

метиловых эфиров жирных кислот, примененных при количественном анализе (подробно приведено в диссертации).

Хроматограммы переэтерифицированных масел приведены на рисунках 1, 2. Время удерживания пиков жирных кислот и их количественное содержание представлено в таблицах 1, 2.

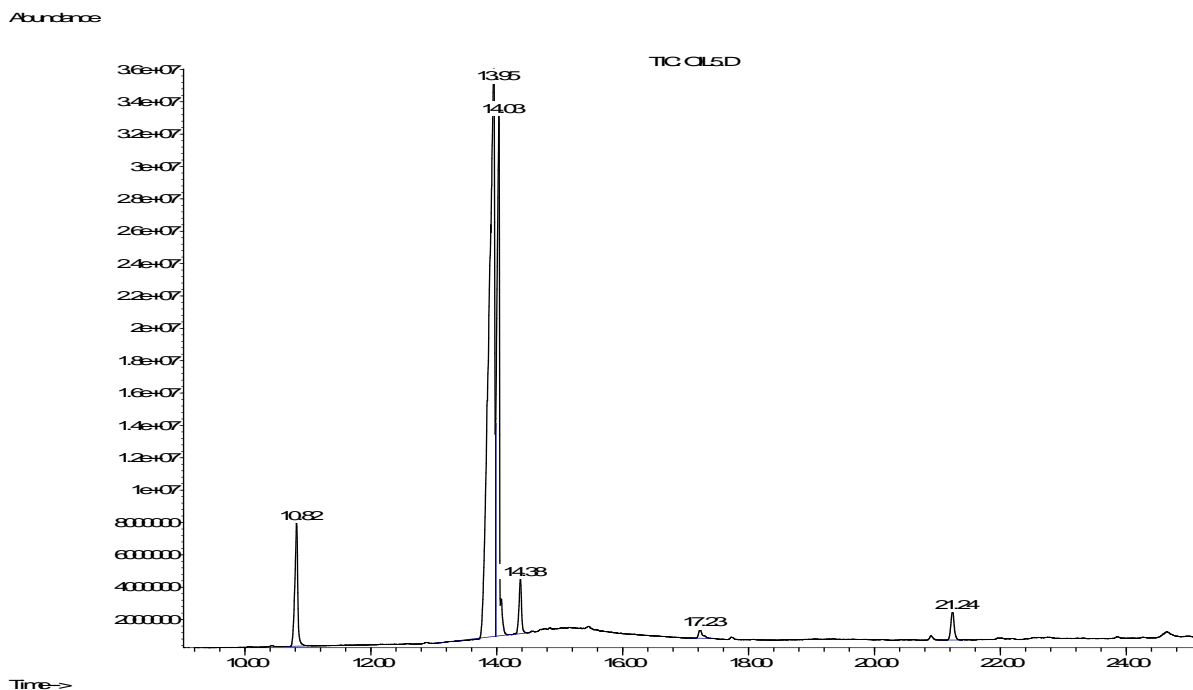


Рис.1. Хроматограмма переэтерифицированного масла чернушки посевной

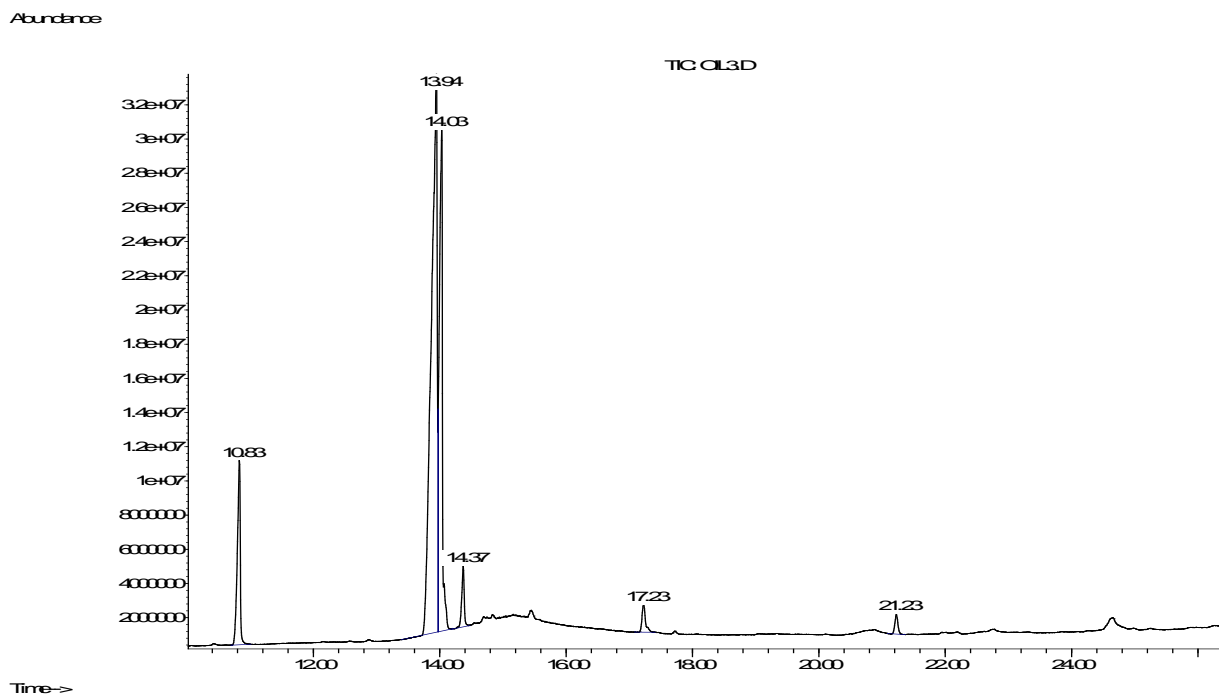


Рис.2. Хроматограмма переэтерифицированного масла "Black Seed Oil"

Таблица 1

Состав жирных кислот масла чернушки посевной

№	Жирные кислоты	Время удерживания пика, мин.	Количество жирного масла *, %
1.	Пальмитиновая кислота	10,82	6,65
2.	Линолевая кислота	13,95	61,63
3.	Олеиновая кислота	14,03	26,70
4.	Стеариновая кислота	14,38	2,62
5.	Эйкозодиеновая кислота	17,23	1,71

*- приведено среднее из пяти определений (относительная ошибка не превышает 2 %)

Таблица 2

Состав жирных кислот масла “ Black seed oil ”

№	Жирные кислоты	Время удерживания пика, мин.	Количество жирного масла *, %
1.	Пальмитиновая кислота	10,83	8,45
2.	Линолевая кислота	13,94	51,36
3.	Олеиновая кислота	14,03	25,10
4.	Стеариновая кислота	14,37	2,62
5.	Эйкозодиеновая кислота	17,23	0,68

*- приведено среднее из пяти определений (относительная ошибка не превышает 2 %)

Как видно из таблиц 1 и 2, в масле чернушки посевной, и в масле “Black seed oil” содержатся как насыщенные жирные (пальмитиновая, стеариновая) кислоты, так и ненасыщенные жирные (линолевая, олеиновая, эйкозодиеновая) кислоты. Причем, в масле чернушки посевной, полученном из местного сырья методом холодного прессования, содержание наиболее биологически ценных ненасыщенных жирных кислот на 10,8 % выше, чем в “ Black seed oil ” .

Содержание эфирного масла в семенах чернушки посевной достаточно высокое (0,4%). Учитывая это, а также проявления им бактерицидных свойств и усиления диуретических свойств флавоноидов, изучен компонентный состав эфирного масла. Анализ эфирного масла, выделенного перегонкой с водяным паром, проведен газохроматографическим методом. При этом использован хроматограф “Hewlett Packard” 6890 (США) с масс – селективным детектором НР- 5973. Условия хроматографирования приведены в диссертации. Обработка информации осуществлена с использованием пакета программ Willey 275Н. Хроматограмма эфирного масла масла чернушки посевной приведена на рисунке 3. В результате проведенного ГХ-МС анализа в масле чернушки посевной удалось идентифицировать 10 соединений : β -пинен, α - пинен, γ - терпинен, α - терпинен, камфора, 1,4-терпинол, α -феландрен, тимол, карофиллин, юнипен.

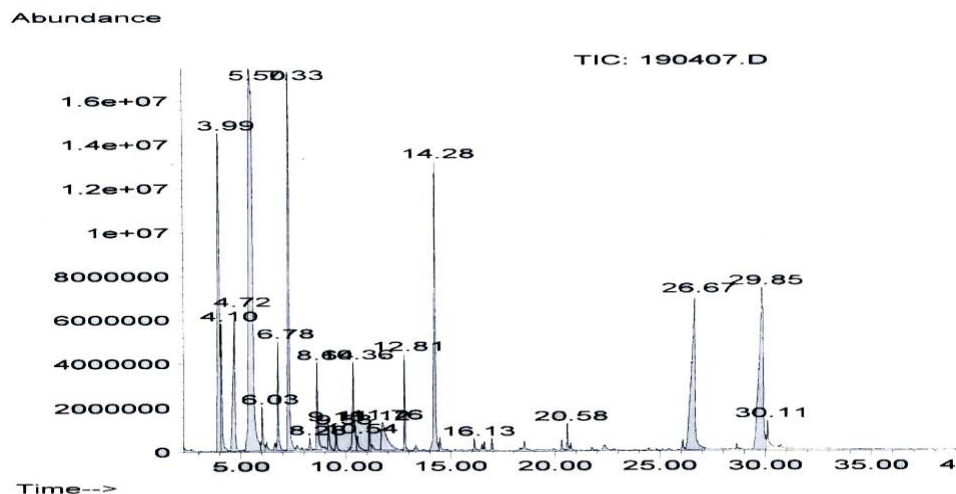


Рис . 3. Хроматограмма эфирного масла чернушки посевной

В растительных маслах из числа фосфоглицеридов, в основном, содержится фосфатидилхолин. В связи с этим проведены исследования по разработке методов идентификации и количественного определения фосфатидилхолина, с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Анализ проводился на жидкостном хроматографе Agilent Technologies с УФ – детектором. Методика анализа приведена в диссертации. Разработанный метод может быть использован для идентификации и количественного определения фосфатидилхолина в масле чернушки. При этом содержание фосфатидилхолина в масле составило 0,159 % (относительная ошибка 0,75%).

Определение α - токоферола в масле чернушки посевной. Содержание в масле чернушки посевной α – токоферола, обладающего высокой биологической активностью, не изучено. Для восполнения этого пробела разработаны методики идентификации и количественного определения α – токоферола в масле чернушки посевной. Анализ проводился на жидкостном хроматографе Shimadzu LC 20 AD (Shimadzu corporation, Япония), оборудованном УФ – детектором с переменной длиной волны SPD 20 AV, автосамплером SIL 20 A. Условия хроматографирования изложены в диссертации. Разработанная методика дает возможность как идентификации так и количественного определения α – токоферола в масле чернушки посевной. При этом содержание α – токоферола в масле составило в среднем 0,587 % (относительная ошибка 0,75 %).

Определение содержания микро – и макро элементов в масле чернушки посевной. Несмотря на системное исследование биологически активных органических веществ, содержащиеся в составе лекарственных растений, минеральные вещества, особенно, биометаллы изучены крайне недостаточно. Элементный анализ проведен на масс – спектрометре с индуктивно связанной плазмой марки ICP – MAT 7500A фирмы “Agilent Technologies”.

При этом установлено наличие в масле 36 элементов. Причем, в масле содержатся все жизненно важные металлы, в том числе, Fe, Ni, Mn, Cr, Cu, Zn, их количество достаточно высоко, а нахождение их в виде лиофильных соединений обеспечивает легкое усвоение их организмом. Биологическая активность этих металлов, в известной степени, синергетически связана с таковой биоорганических веществ, содержащихся в масле, что приводит к повышению фармакологической ценности последнего.

Стандартизация масла чернушки посевной осуществлена в соответствии с требованиями ГФ и фармакопей США, Европы, Великобритании, Японии. При этом определен ряд числовых показателей масла, разработаны методы определения подлинности и количественного анализа.

Определение химических и физических констант масла чернушки посевной. Определение растворимости, кислотного числа, числа омыления, эфирного числа, йодного числа проводили по ГФ, а определение пероксидного числа по USP 29. Число рефракции масла определяли на рефрактометре LIESA MARK II №: 10462 (Германия), а его удельный вес - электронном пикнометре “DTNSITY ME NERS DE-40” (Япония).

Определение подлинности и количественный анализ масла чернушки посевной. На основании результатов изучения химического состава масла чернушки посевной, а также исходя из требований USP 29, фармакопей Европы и Великобритании для установления его подлинности и количественного анализа выбран газо – хромато – масс спектрометрический метод определения жирных кислот. Количественный анализ масла проводится этим же методом с использованием стандартных метиловых эфиров соответствующих жирных кислот. По результатам проведенного анализа масло чернушки посевной полностью соответствует требованиям разработанного нормативного документа (табл. 3).

В третьей главе **“Получение масляного экстракта “Шуниз” на основе масла чернушки посевной, контроль его качества и стандартизация ”** изложены подбор состава масляного экстракта, его получение, изучение химического состава, а так же контроль его качества и стандартизация.

Подбор состава и получение масляного экстракта “Шуниз”. Получение масляных экстрактов на основе растительных масел открывает неисчерпаемые возможности получения высокоэффективных лекарственных средств. В данной работе совместно с профессором Х.У.Алиевым осуществлен подбор лекарственных растений с целью получения фитомасла с противовоспалительным, антибактериальным, ранозаживляющим, регенерирующим, общеукрепляющим и спазмолитическим действием, пригодного при комплексном лечении заболеваний верхних дыхательных путей и желудочно – кишечного тракта. При этом с учетом содержания в лекарственном растении основных биологически активных веществ, их фармакологических и липофильных свойств, а так же дозы в различных сборах и экстрактах разработан следующий состав фитомасла:

**Результаты определения качественных показателей масла
чернушки посевной**

№	Показатели	Требования по нормативному документу (НД)	Соответствие НД
1	Описание	Вязковатая маслянистая жидкость зеленовато – коричневого цвета с характерным запахом	Соответствует
2	Растворимость	Легко растворим в гексане, диэтиловом эфире, изопропиловом спирте, бензоле, растворим в хлороформе, ацетонитриле и практически не растворим в этиловом спирте и в очищенной воде	Соответствует
3	Кислотное число	Не более 8,0	7,5
4	Число омыления	Не менее 198,0	206,2
5	Эфирное число	Не менее 190,0	198,7
6	Йодное число	Не менее 99,0	100,15
7	Пероксидное число	Не более 35,0	33,4
8	Показатель преломления	1,4744- 1,4750	1,4746
9	Плотность, г/см ³	0,9156-0,9332	0,9220
10	Подлинность	Хроматограмма полученная методом ГХМС полностью должна соответствовать таковой образца	Соответствует
11	Микробиологическая чистота	По ГФ XI, т. 1, стр. 191	Соответствует
12	Количество линоловой и олеиновой кислот, %	Не менее 60,0 и 25,0 % соответственно	61,63 и 26,70 %

трава зверобоя продырявленного – 10, 0г, трава донника лекарственного – 1,0г, корень солодки – 2,0г, трава череды трехраздельной – 1,0г, плоды шиповника – 2,0г, масло чернушки посевной – 3,3г, масло подсолнечное -81г (в количестве, достаточном для получения экстракта).

Экстракт получен методом дробной, динамической мацерации, технология которого разработана совместно с профессором кафедры биотехнологии Х.М.Комиловым.

Изучение химического состава масляного экстракта “Шуниз”, контроль его качества и стандартизация. В зависимости от физических и химических свойств биологически активных веществ, содержащихся в лекарственных растениях выбранных для получения экстракта, ожидается содержание в нем флавоноидов, производных антрахинона, каротиноидов, токоферолов, фитостеринов, фосфолипидов, сапонинов и др. веществ. Очередной задачей явилось определение этих веществ.

Определение кверцетина в масляном экстракте “Шуниз”. Наличие флавоноидов в экстракте подтверждено проведением качественной реакции на них. Учитывая то, что из многочисленных флавоноидов, в основном,

кверцетин проявляет высокие бактерицидные свойства, разработан метод определения его подлинности и количественного определения с использованием ВЭЖХ. Анализ проводился на жидкостном хроматографе фирмы “Agilent Technologies” (Германия). Условия хроматографирования подобраны с учетом оптимального разделения кверцетина при использовании системы растворителей состоящей из 0,025 М раствора натрия гидрофосфата, подкисленного о-фосфорной кислотой (А) и ацетонитрила (В) (схема градиента подвижной фазы : 90:10, 30 :70, 90:10). При этом наиболее подходящей хроматографической колонкой оказалась Zorbax размерами 150мм × 3,0мм, заполненная сорбентом SB- CN с размерами частиц 3,5мкм. Скорость потока элюента – 1,2мл / мин, объем инъекции - 20 мкл, температура термостата колонки - 40°C и детектирование при длине волны 257 нм. Время проведения анализа – 8 мин. Для анализа использованы раствор рабочего стандартного образца кверцетина и испытуемый раствор. При этом содержание кверцетина в экстракте составило в среднем 0,0456 % (относительная ошибка 0,22 %). Методика анализа использована при установлении качественных показателей масляного экстракта.

Определение антрахинонов, каротиноидов и фитостероинов в масляном экстракте “Шуниз”. Содержание в масляном экстракте гиперидина, производного антрахинона обладающего активным бактерицидным свойством, а так же каротиноидов, фитостероинов, сапонинов, глицерризиновой кислоты подтверждено качественными реакциями. Известно множество фитостероинов с различными фармакологическими свойствами. В связи с этим проведен ГХ-МС анализ экстракта, при котором установлено наличие β- стигмастерина (в среднем 0,391 %). Разработанный способ подробно описан в диссертации.

Учитывая особые фармакологические свойства фосфатидилхолина, и α- токоферола проведено *определение их в масляном экстракте “Шуниз” методом ВЭЖХ.* Анализ проводился выше описанным методом. При этом содержание фосфатидилхолина составило 0,0262 % (относительная ошибка 1,56 %) и α- токоферола – 0,0260% (относительная ошибка 1,58 %).

Определение микро – и макроэлементов в масляном экстракте “Шуниз”. Показано, что содержание биометаллов Fe, Ni, Mn, Cr, Cu, Zn в экстракте в 3 – 40 раз превышает содержание их в масле чернушки, что повышает его лечебные свойства.

Определены химические и физические константы масляного экстракта “Шуниз” (растворимость, кислотное число, показатель преломления, плотность).

На основании результатов выше приведенных работ, а также исходя из требований ГФ XI разработан нормативный документ. Проведенный анализ показал соответствие масляного экстракта требованиям НД (табл. 4).

Результаты определения качественных показателей масляного экстракта “Шуниз”

№	Показатели	Требования по нормативному документу (НД)	Соответствие НД
1	Описание	Маслянистая жидкость светло или темно коричневого цвета	Соответствует
2	Растворимость	Легко растворим в гексане, диэтиловом эфире, изопропиловом спирте, бензоле, растворим в хлороформе, ацетонитриле и практически не растворим в этиловом спирте и в очищенной воде	Соответствует
3	Кислотное число	Не более 2,0	1,07
4	Показатель преломления	1,4730- 1,4738	1,4734
5	Плотность,г/см ³	0,9178- 0,934	0,9258
6	Подлинность	<p>К 2мл препарата прибавляют 4мл 5% раствора алюминия хлорида в спирте этиловом 95%, встряхивают и нагревают на водяной бане 1 мин. и оставляют до расслоения. При этом верхний слой при рассмотрении в УФ- свете приобретает желто – зеленую флуоресценцию (флавоноиды).</p> <p>К 5,0 мл препарата прибавляют 5мл спирта этилового 95%, нагревают на водяной бане 2 - 3 мин. при взбалтывании. Смесь отстаивают до расслоения. К 1мл спиртового слоя прибавляют 5 капель 0,5 М спиртового раствора калия гидроксида, появляется желтое окрашивание (антрахиноны- гиперидин)</p> <p>К 2мл препарата прибавляют 1мл хлороформа сухого и 2мл насыщенного хлороформного раствора сурьмы хлорида. Появляется зеленовато – синее окрашивание, быстро переходящее в бурое (каротиноиды).</p> <p>0,5мл препарата растворяют в 2мл хлороформа , добавляют 10 капель уксусного ангидрида. Содержимое пробирки перемешивают и осторожно прибавляют 3 капли кислоты серной концентрированной. Жидкость встряхивают. Появляется бурое, переходящее в зеленое окрашивание (фитостерины).</p> <p>5мл препарата переносят в пробирку и интенсивно перемешивают. Наблюдается пенообразование (сапонины) .</p> <p>К 5 мл препарата прибавляют 2-3 капли концентрированного 80% раствора серной кислоты. Раствор при этом окрашивается в темно желтый (апельсиновый) цвет (глицирризиновая кислота).</p> <p>Время удерживания пика кверцетина на хроматограмме препарата, снятого при количественном определении, должен</p>	<p>Соответствует</p> <p>Соответствует</p> <p>Соответствует</p> <p>Соответствует</p> <p>Соответствует</p>

		соответствовать такому РСО.	
7	Посторонние примеси	1мл препарата нагревают с 10 мл 0,5 % раствора калия гидроксида в спирте этиловом 95% и кипятят 2мин.Прозрачный раствор не должен мутнеть от прибавления 25 мл воды очищенной (минеральные масла).	Соответствует
8	Микробиологическая чистота	По ГФ XI, т. 1, с 191	Соответствует
9	Количество кверцетина, %	0,045- 0,046	0,0456

По результатам исследований, приведенным в четвертой главе диссертации **“Изучение фармакологических свойств масла чернушки посевной и масляного экстракта “Шуниз”**, масло чернушки обладает малой токсичностью и эффективной противовоспалительной активностью, в высокой степени повышает иммунную систему организма. При этом в селезенке опытных животных число ядродержащих клеток на всю селезенку повышается в 1,2 раза и число антителообразующих клеток – в 2,41 раза. В результате, в периферической крови животных титр антител в отношении эритроцитов барана увеличивается с $3,9 \pm 0,2$ до $5,0 \pm 0,3$. Масло чернушки в 1,35 – 1,49 раза повышает пролиферацию клеток в центральных (тимус, костный мозг) и периферических органах (лимфатические узлы) иммунной системы. По противовоспалительной активности, вызванной формалином, масляный экстракт “Шуниз” превосходит “Кизилмай” используемый в медицине, и проявляется в 2,05 разе выше контрольной группы.

На основании проведенных исследований и с учетом безвредности по показателям острой токсичности ($DL\ per\ os\ acuta > 5000\text{мг/кг}$) масла чернушки посевной и полученного на его основе масляного экстракта “Шуниз”, а также проявления ими широкого спектра биологической активности, совместно с ООО“Pharm engineering” разработаны эффективные биологически активные добавки “Масло чернушки посевной” (под названием “Масло черного тмина”) и масляный экстракт “Шуниз”.

Получено токсико – гигиеническое заключение Центра Государственного санитарно – эпидемиологического надзора МЗ РУз об их безопасности и возможности производства и применения в качестве биологически активных пищевых добавок.

На основании полученных данных совместно с ООО“Pharm engineering” разработаны и утверждены Управлением по стандартизации, координации государственного контроля и внедрению информационных технологий агентства “Узстандарт” и Центром Государственного санитарно – эпидемиологического контроля Республика Узбекистан, соответственно, Технические условия на биологически активные добавки группы масла чернушки посевной и Технологическая инструкция по их производству ООО“Pharm engineering” получив разрешение МЗ РУз на производство и использование “Масло черного тмина” наладил его серийный выпуск и дал согласие на производство масляного экстракта “Шуниз” в промышленном масштабе.

ВЫВОДЫ

1. Методом холодного прессования получено масло из семян местной чернушки посевной и изучен его жирнокислотный состав в сравнении с “Black seed oil” производимым в Египте. При этом показано, что суммарное содержание в масле чернушки посевной наиболее ценных ненасыщенных жирных кислот на 10,8 % выше.

2. В результате проведенного ГХ-МС анализа установлено наличие в масле чернушки посевной около 40 компонентов эфирного масла, из которых идентифицированы β -пинен, α - пинен, γ - терпинен, α - терпинен, камфора, 1,4-терпинол, α -феландрен, тимол, карофиллин, юнипен.

3. Разработан ВЭЖХ метод идентификации и количественного определения в масле чернушки посевной фосфатидилхолина и α - токоферола. Содержание фосфатидилхолина и α - токоферола в масле составило 0,159 и 0,587%, соответственно. Изучен элементный состав масла чернушки посевной. В нем установлено наличие достаточно высокого количества всех жизненно важных металлов, показано также, что содержание тяжелых металлов Pb и Cd не превышает допустимых норм.

4. С целью увеличения противовоспалительной активности масла чернушки посевной, получения эффективного фитомасла с широким спектром фармакологического действия методом дробной, динамической мацерации получен масляный экстракт “Шуниз”, обогащенный биологически активными веществами лиофильной природы, содержащимися в траве зверобоя продырявленного, донника лекарственного, череды трехраздельной, корне солодки, и плодах шиповника.

5. Химическими и хроматографическими методами в составе масляного экстракта “Шуниз” установлено наличие флавоноидов, производных антрахинона, каротиноидов, фитостеринов, фосфолипидов, α - токоферола и сапонинов. Разработаны ВЭЖХ и ГХ-МС методы идентификации и количественного определения основных биологически активных веществ масляного экстракта, в котором установлено наличие кверцетина (0,0456%), фосфатидилхолина (0,0262 %), β - стигмастерина (0,391%) α - токоферола (0,0260%) и элементный состав.

6. Установлено, что масло чернушки посевной обладает малой токсичностью и выраженной противовоспалительной активностью, в высокой степени повышает иммунную систему организма. По противовоспалительной активности масляный экстракт “Шуниз” превосходит используемый в медицине “Кизилмай”. Разработаны качественные показатели масла чернушки посевной и масляного экстракта “Шуниз”, а так же обоснованы оптимальные сроки их хранения. Разработаны и утверждены Технические условия, на биологически активных добавок группы масла чернушки посевной и Технологическая инструкция по их производству. ООО “Pharm engineering” получив разрешение МЗ РУз на производство и использование “Масло черного тмина” наладил его промышленный выпуск, и дал согласие на производство масляного экстракта “Шуниз” в промышленном масштабе.

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

MARIFOVA ZUHRA AZATDJANOVNA

**“STANDARTIZATION OF BLACK CUMIN SEED OIL (NIGELLA
SATIVA L.) AND OIL PHYTOPREPARATION “SHUNIZ” ON ITS BASIS**

15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

Tashkent - 2018

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 B 2018.1.PhD/Far.34.

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:

Azizov Ismatjan Kazimovich
Doctor of Pharmacy Sciences, professor

Official opponents:

Urmanova Flura Faridovna
Doctor of Pharmacy Sciences, professor
Mamatkhanova Munirakhon Akhmadkhon qizi Doctor of philosophy in technical sciences
Senior Scientific Researcher

Leading organization:

«Uzbek chemicl – pharmaceutical jcientific research Institute named after A.Sultanov»

Defense will take place "___" _____ 2018 _____ 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. Aybek, 45. Phone: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation sent out on "___" _____ 2018.

(mailing report ___ «___» _____ 2018).

I.I. Alimdjanov

Chairman of scientific council on conferment of scientific degree, doctor of medical sciences , 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 the research work is to isolate the seed oil of the local Black cumin seed (*Nigella sativa* L.) and the oil extract "Shuniz" with a wide range of pharmacological actions based on it, as well as the development of methods for their standardization.

The oil of the black seed (*Nigella sativa* L.), cultivated in Uzbekistan, and the oil extract "Shuniz", obtained on its basis, were the objects of the research work.

Scientific novelty of research work is in the following:

-for the first time, the fatty acid composition and numerical characteristics of the seed oil of the Black cumin seed (*Nigella Sativa* L.), cultivated in Uzbekistan, compared to the Black seed oil produced in Egypt, are shown to be superior to the latter;

-the component composition of the essential oil contained in the oil of Black cumin seed was determined, methods for the separation and quantification of phosphatidylcholine, α -tocopherol in it by HPLC and GC/MS were developed;

-it is shown that the content of biomethals Fe, Mn, Cr, Cu, Zn in the oil of Black cumin seed is high enough, and their biological activity is synergistically related to that of bioorganic substances contained in the oil;

- GC/MS method for determining the authenticity and quantitative determination of black seed oil was proposed;

- the technology of obtaining a highly effective oil extract "Shuniz" based on Black cumin oil with a scientifically justified selection of the composition of herbs was developed;

- methods for quality control and standardization of the oil extract were developed, using the results of chemical methods for the determination of anthraquinones, carotenoids, and phytosterols the methods for the separation and quantification of quercetin, phosphatidylcholine, β -stigmasterol by HPLC and GC/MS were developed;

- the pharmacological properties and harmlessness of the oil extract "Shuniz" by "in vivo" method were studied.

Implementation of the research results. The "Uzstandard" Agency approved the Technical Conditions for the biologically active additives of "Black Cumin Oil" and "Oil Extract of Shuniz" (Ts 26179337- 04: 2017 and Ts 26179137- 08: 2018). The technological instruction for their production was approved by the Center for State Sanitary and Epidemiological Control of the Republic of Uzbekistan (TI 26179337 - 04: 2017 and TI 26179337-08: 2018). Thus, the possibility of industrial production of biologically active additives of the oil group of Black cumin was shown.

"Pharm engineering" LLC obtained the permission from the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for the production and use of "Black cumin oil" (permission No. 000198 of February 22, 2017), established its serial production and agreed to the production of the oil extract "Shuniz" on an industrial scale (letter No. 66 dated 24 May 2018). The mastering of production of these biologically active additives will serve as a replacement for foreign analogues.

The structure and volume of the thesis. The thesis consists of an introduction, four chapters of own researches, conclusion, a list of used literature and appendices. The volume of the thesis is 114 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS
I бўлим (I часть, I part)

1. Азизов И.К., Марилова З.А., Юлдашев О.М. Исследование фосфолипидов в составе масла семян чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2009. - №2.- С.36-39.

2. Марилова З.А., Азизов И.К., Қора седана (*Nigella sativa* L.) уруғи мойнинг элемент таркиби // *Farmatsevtika jurnali*. - Toshkent, 2010.- №1.-В. 17 – 19.

3. Марилова З.А., Алиев Х.У., Азизов И.К., Ботирбеков Ак.А. Седана мойнинг организмни иммун тизимига таъсири // *Farmatsevtika jurnali*. - Toshkent, 2010.- №3.-В. 62-64.

4. Марилова З.А., Азизов И.К., Зиновьев П.В. Жирнокислотный состав масла семян чернушки посевной (*Nigella sativa* L.), произрастающей в Узбекистане // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2010. - №4.- С.23-25.

5. Марилова З.А., Азизов И.К., “Шуниз” мойли экстрактнинг элемент таркиби // *Ўzbekiston farmatsevtik xabarnomasi*. - Toshkent, 2011. - №1.-В. 10 – 12.

6. Марилова З.А., Азизов И.К., Азизов О.Т. “Шуниз” мойли экстрактнинг таркибидаги β - стигмастерин микдорини аниқлаш// *Farmatsevtika jurnali*. - Toshkent, 2012.- №1.-В. 40 – 43.

7. Марилова З.А., Азизов И.К., Юлдашев О.М. Исследование фосфатидилхолина в составе масляного экстракта “Шуниз” методом ВЭЖХ // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2017. - №2.- С.43-47.

8. Марилова З.А., Азизов И.К., Юлдашев О.М. “Шуниз” мойли экстрактнинг таркибидаги кверцетин микдорини аниқлаш // *Ўzbekiston farmatsevtik xabarnomasi* .- Tashkent, 2017.- №2.-29В.

9. Марилова З.А., Азизов И.К. Определение фосфатидилхолина и α -токоферола в масле семян чернушки посевной, произрастающей в Узбекистане // *Фармация - Москва* 2018; 67 (1). –С. 19-23. DOI: 10.29296/25419218-2018-01-04.

II бўлим (II часть, II part)

10. Marifova Z.A., Azizov I.K. Component composition of *Nigella Nigra* essential oils // 7 th International Symposium on the chemistry of Natural compounds. Abstracts - Tashkent, -2007. -P. 341-342.

11. Марилова З.А., Алиев Х.У., Азизов И.К. Изучение противовоспалительной активности масла чернушки посевной (*Oil Nigella sativa*) // Материалы научно- практической конференции “Интеграция образования, науки и производства в фармации”, посвященной 70-летию Ташкентского фармацевтического института. - Ташкент, 2007. -С. 280- 281.

12. Маринова З.А., Азизов И.К. Изучение компонентного состава масла чернушки посевной // Материалы научно- практической конференции “Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации”. - Ташкент, 2008. -С. 281.

13. Маринова З.А., Азизов И.К. К фитохимическому исследованию масла чернушки посевной, выращенной в Узбекистане // Материалы III Республиканской научно-практической конференции “Создание сырьевых лекарственных ресурсов, субстанций, диагностических, лечебно-профилактических средств и их применение в медицине и ветеринарии.” - Самарканд. 2008. -С. 88 - 89.

14. Маринова З.А., Алиев.Х.У., Азизов И.К. “Шуниз” мойли экстрактнинг формалинли яллиғлини жараянига таъсири //“Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” илмий- амалий анжуман материаллари. -Тошкент, 2009. -Б. 328.

15. Маринова З.А., Азизов И.К., Юлдашева Н.П. Определение липидов в масле чернушки посевной (*Nigella sativa* L.), произрастающей в Республике Узбекистан // Материалы международной научно- практической конференции “Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства.” - Шымкент, 2009. - С. 250-252.

16. Азизов И.К., Маринова З.А., Юлдашев О.М. Махаллий седана уруғи мойининг биофаол моддаларини аниқлаш // Баркамол авлод йилига бағишланган “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” илмий - амалий анжуман. - Тошкент, 2010.-Б.178.

17. Маринова З.А., Азизов И.К. “Шуниз” мойли экстрактнинг сон кўрсаткичларини аниқлаш // Баркамол авлод йилига бағишланган “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” илмий – амалий анжуман. - Тошкент, 2010.-Б.179.

18. Маринова З.А., Азизов И.К., Азизов О.Т. “Шуниз” мойли экстрактнинг биофаол моддаларини аниқлаш // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг интеграцияси” илмий – амалий анжуман материаллари. - Тошкент, 2011.-Б.253.

19. Маринова З.А., Азизов И.К. Махаллий экма седана (*Nigella sativa* L.) уруғи мойининг таркибидаги β -стигмастеринни аниқлаш // “Фармацияда фан, таълим, инновация ва ишлаб чиқариш” Республика илмий – амалий анжумани(ҳалқаро иштирокда) материаллари. - Тошкент, 2017.-Б. 49- 50.

20. Marifova Z.A., Azizov I.K. Determination of bioactive substances of “Shuniz” oily extract // Materials of the International Conference “Scientific research of the SCO Countries: synergy and integration”. – Beijing, China, 2018.- Part 1, p. 88 – 93 .

Автореферат « Farmatsevtika jurnali » журналі таҳририяида таҳрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитура рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100. Буюртма №10.
«Тошкент кимё-технология институти» босмахонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.