

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**МАМАТҚУЛОВ ЗУХРИДИН УРМОНОВИЧ**

**МАҲАЛЛИЙ ЎСИМЛИК ХОМАШЁЛАРИ АСОСИДА ЎТ ҲАЙДОВЧИ**  
**ДОРИ ВОСИТАСИННИНГ ТЕХНОЛОГИЯСИ, ФАРМАКОЛОГИК**  
**ТАДҚИҚОТЛАРИ ВА БФҚ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**15.00.01 – дори технологияси**

**14.00.17 – фармакология ва клиник фармакология**

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)**  
**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент 2025**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Content of the abstract of doctoral dissertation (DSc)**

**Маматкулов Зухридин Урмонович**

Маҳаллий ўсимлик хомашёлари асосида ўт хайдовчи дори воситасининг технологияси, фармакологик тадқиқотлари ва БФҚ ишлаб чиқиш..... 3

**Маматкулов Зухридин Урмонович**

Технология, фармакологические исследования желчегонного лекарственного средства на основе местного растительного сырья и разработка БАД ..... 29

**Mamatkulov Zukhridin Urmonovich**

Technology, pharmacological research of a choleric drug based on local plant materials and development of dietary supplements..... 57

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 61

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**МАМАТҚУЛОВ ЗУХРИДИН УРМОНОВИЧ**

**МАҲАЛЛИЙ ЎСИМЛИК ХОМАШЁЛАРИ АСОСИДА ЎТ ҲАЙДОВЧИ**  
**ДОРИ ВОСИТАСИННИНГ ТЕХНОЛОГИЯСИ, ФАРМАКОЛОГИК**  
**ТАДҚИҚОТЛАРИ ВА БФҚ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**15.00.01 – дори технологияси**

**14.00.17 – фармакология ва клиник фармакология**

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)**  
**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент 2025**

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.1.DSc/Far42 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 маслаҳатчилар:** **Ризаев Камал Саидқабарович**  
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

**Расмий оппонентлар:** **Олимов Немат Қаюмович**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

**Дамнинова Лола Турғунулатовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Халилов Равшанжон Муратжонович**  
техника фанлари доктори, катта илмий ходим

**Ўтақчи ташкилот:** **Тожикистон миллий университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «5» март соат 13<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтди (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz.).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (68 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2025 йил «17» февраль кuni тарқатилди.  
(2025 йил «17» февраль даги 68 рақамли реестр баённомаси).



**А.Ф. Дусматов**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси ўринбосари, ф.ф.д., профессор

**Ё.С. Қариёва**

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

*Урманова*

**Ф.Ф. Урманова**

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

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг эътирофига кўра, сўнги йигирма йил ичида жигар ва ўт йўлларининг турли патологияларига, айниқса сурункали касалликларига чалинганлар сони 2,8 млрд дан ортган. Ўт йўллари касалликлари ҳаддан ташқари кўп овқат ейиш, шунингдек, кам ҳаракат қилиш натижасида ўт димланиб қолиши, ўт йўлларининг яллиғланиши, сафро ишлаб чиқарилиши ва айланишининг бузилиши натижасида юзага келади. Шу муносабат билан бундай касалликларни олдини олиш ва даволаш мақсадида аҳолини маҳаллий доривор ўсимликлар хомашёларидан ишлаб чиқилган хавфсиз дори воситалари ва биологик фаол қўшимчалар билан таъминлаш, уларнинг самарадорлигини клиник олди тадқиқотлар натижаларига асосан исботлаш муҳим аҳамият касб этади.

Дунё миқёсида кенг қўлланилиб келаётган доривор ўсимликлардан уларнинг терапевтик фаоллигини ошириш мақсадида турли композициялар яратиш, таркибидаги биологик фаол моддаларни тўлиқ ажратиб олиб, клиниколди тадқиқотларни амалга ошириш, ушбу БФМ асосида турли шаклдаги дори воситалар ва биологик фаол қўшимчаларни яратиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада маҳаллий доривор ўсимликлардан фиточой, экстрактлар ҳамда қўллаш учун қулай бошқа дори шакллари технологиясини ишлаб чиқиш, стандартлаш ишларини амалга ошириш, турғунлигини таъминлаш, фармакологик тадқиқотлар асосида самарадорлигини исботлаш бўйича тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Республикамизда соғлиқни сақлаш тизимда, хусусан фармацевтикада аҳолини саломатлигини ҳимоялаш борасида амалга оширилаётган кенг қўламли ислохотлар натижасида маҳаллий доривор ўсимликларни ҳар томонлама ўрганиб, тиббиёт амалиётида қўллаш мақсадида хавфсиз ва сифатли дори воситалар ва БФҚлар ассортиментини кенгайтириш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг 22-мақсадида «Фармацевтика sanoati маҳсулотлари ишлаб чиқариш ҳажмини 3 баравар кўпайтириш ва маҳаллий бозорни таъминлаш даражасини 80 фоизга етказиш»<sup>1</sup> каби муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада, маҳаллий фармацевтика корхоналарини иш фаолиятини янада жадаллаштириш, безарар, импорт ўрнини босувчи дори воситаси ва биологик фаол қўшимчалар таркибини танлаш ҳамда технологиясини ишлаб чиқиш, фармакологик фаоллигини исботлаш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 апрелдаги «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-4670-сон, 2020 йил

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони.

26 ноябрдаги «Доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш, уларнинг уруғчилигини йўлга қўйишни ривожлантириш бўйича илмий тадқиқотлар кўламини кенгайтиришга оид чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-4901-сон, 2022 йил 20 майдаги «Доривор ўсимликларни маданий ҳолда етиштириш ва қайта ишлаш ҳамда даволашда улардан кенг фойдаланишни ташкил этиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-251-сон қарорлари ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 21 январдаги «2022-2026 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини жадал ривожлантиришга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-55-сон фармони ҳамда мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожлантиришнинг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур илмий тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг IV. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>2</sup>.** Доривор ўсимлик хомашёсидан дори воситаларини ишлаб чиқариш, махсус фармакологик тестлар ёрдамида самарадорлигини аниқлаш, безарарлигини исботлаш, сифат ва миқдор кўрсаткичларини белгилашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of chemistry and technology (Чехия), University of Belgrad (Сербия), Karadeniz Technical University (Туркия), University of Split (Хорватия); Pharmaceutical and Food safety Bureau (Япония), Center for Clinical Research and Genomics, Institute Of Oriental Medicine (Хитой Халқ Республикаси), Пятигорск давлат фармацевтика академияси, Умумий ва экспериментал биология институти (Россия Федерацияси); Токсикология институти (Россия Федерацияси), Тиббий маҳсулотлар экспертизаси илмий марказида (Россия Федерацияси) олиб борилмоқда.

Доривор ўсимликларнинг кимёвий таркиблари, хусусан полифенолли бирикмаларининг таҳлили олиб бориш, ўсимлик хомашёсидан олинган препаратларнинг фармакотерапевтик фаоллигини аниқлаш, уларни халқаро меъёрий ҳужжатлар талабларига мувофиқ стандартлаш, озукага қўшимчаларнинг таснифи, таркиби ва технологиясиин ишлаб чиқишга оид жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: юқори самарали суюқлик хроматографияси усулида наъматак турларининг асосий биологик фаол моддалари аниқланган ҳамда антиоксидант таъсири исботланган (University of chemistry and technology, Чехия); индуктив боғланган плазмали масс-спектрометрия усулида наъматак ўсимлигининг элементли таркиби аниқланган (University of Belgrad, Сербия); доривор ўсимликларнинг кимёвий таркиби, хусусан

---

<sup>2</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: [www.medline.ru](http://www.medline.ru), [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru), [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru), [mntk.ru](http://mntk.ru), [www.retinajournal.com](http://www.retinajournal.com), [www.djo.harvard.edu](http://www.djo.harvard.edu), [webofscience.com](http://webofscience.com), [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com), [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com), [www.pediatrics.org](http://www.pediatrics.org), [www.oxfordjournals.org](http://www.oxfordjournals.org) манбалар асосида кўриб чиқилган.

полифеноллар тури ва миқдори аниқланган (Karadeniz Technical University, Туркия); бўймадорон, мойчечак, бўзночи ўсимликларнинг полифеноллари аниқланган ҳамда уларнинг антиоксидант ва антибактериал фаоллиги исботланган (University of Split, Хорватия); озуқага қўшимчаларнинг турлари аниқланган (Pharmaceutical and Food safety Bureau, Япония); аҳоли ўртасида самарали биологик фаол қўшимчаларни соғлом овқатланиш учун қўллаш белгиланган (Center for Clinical Research and Genomics, Institute Of Oriental Medicine, Хитой Халқ Республикаси); организмни ташқи муҳит омилларига мослашувчанлигини ошириш хусусиятга эга бўлган озуқага қўшимчалар технологияси яратилган (Пятигорск фармацевтика академияси, Умумий ва экспериментал биология институти, Россия Федерацияси); клиник олди тадқиқотларда ўсимлик препаратлари ва БФҚларнинг самарадорлиги ва безарарлиги аниқланган (Токсикология институти, Россия Федерацияси); наъматак ўсимлиги хомашёсини сақлаган йиғманидан янги дори шаклини технологияси яратилган (Тиббий маҳсулотлар экспертизаси илмий маркази, Россия Федерацияси).

Жаҳонда ўсимлик хомашёларидан фойдаланиб, дори препаратлар ва озуқага биологик фаол қўшимчаларни яратиш, уларни тиббиёт амалиётига татбиқ этиш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, биологик фаол моддаларни сифат ва миқдор таҳлилини замонавий инструментал усулларни қўллаган ҳолда қиёсий ўрганиш, турли экстрактларни олиш усуллари ишлаб чиқиш, уларни стандартлаш, турғунлигини таъминлаш, безарарлиги ва терапевтик самарадорлигини исботлаш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ўт ҳайдовчи хусусиятга эга маҳаллий ўсимлик хомашёлари маккажўхори оналик гулининг устунчаси билан оғизчаси, оддий бўймадорон ўти, итбурун наъматак мевалари, майда гулли тоғрайхон ўти ўсимликларини фармакогностик ўрганиш, таркибидаги биофаол моддаларни аниқлаш, улардан дори шакллари ва БФҚ лар олишда Х.Х.Холматов, М.Усуббоев, Х.М.Комилов, Ё.С.Кариева, Ш.Н.Шодмонова, Г.М.Турееваларнинг шунингдек, маҳаллий ўсимликлар асосида олинган гепатопротектор ва ўт ҳайдовчи дори воситаларини фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш, тиббиёт амалиётига жорий этиш борасидаги Х.У.Алиев, Р.Т.Туляганов, М.Ж.Аллаева, Н.А.Абдурахмонова каби ўзбек олимларининг илмий тадқиқотлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида ўт ҳайдовчи хусусиятга эга ўсимликлар асосида дори воситаларини технологиясини ишлаб чиқиш, сифат меъёрларини белгилаш, терапевтик фаоллиги ва безарарлигини ўрганиш, таъсир этиш механизмини белгилаш ва тиббиёт амалиётига қўллаш учун тавсиялар бериш бўйича тадқиқотлар қуйидаги олимлар томонидан олиб борилган: А.И.Абрамова, А.А.Аливердиева, Е.Алексеева, А.А.Алифанов, В.В.Амасов, Е.Е.Лесиовская, Т.Н.Саватеева-Любимова, Н.П.Рукавицына, Е.И.Саканян, О.В.Евдокимова, Т.М.Зубайдова, В.М.Мохов, Камышников В.С., В.Ф.Корсун, С.М.Николаев, Е.В.Корсун, Apurva B., V.Shulzova, N.Chmelarova, Libor M., J.Hajslova, Ivana G.M., Danijela S., Ivica L., Luka K., Sonja S.M., Visnja K., Rezzan A., Yasutada

A., Misa M., Paul H., Guth, Eli E., Jonathan D. Kaunitz Ozan E.T., Huseyin S., Oktay, Y., Nimet B., Tlili N., Wang Z.Y., Liu J.G., Li H. va бошқалар.

Мазкур диссертация иши ўт ҳайдовчи хусусиятга эга 4 хил доривор ўсимлик (маккажўхори оналик гулининг устунчаси билан оғизчаси, оддий бўмадорон ўти, итбурун наъматок мевалари, майда гулли тоғрайхон ўти) хомашёсини скрининги асосида мўътадил таркибли йиғма ишлаб чиқиш, унинг асосида курук экстракт кўринишидаги дори воситаси ҳамда фиточой ва капсула шаклидаги биологик фаол қўшимчаларни технологияларини яратиш, сифат ва миқдор кўрсаткичларини белгилаш, клиниколди тадқиқотларни амалга ошириш ҳамда тиббиёт амалиётида қўллашга тавсия этиш бўйича биринчи илмий тадқиқот ҳисобланади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Маҳаллий доривор ўсимлик ва координацион бирикмалар асосида оригинал дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** маҳаллий доривор ўсимлик (маккажўхори оналик гулининг устунчаси билан оғизчаси, оддий бўмадорон ўти, итбурун наъматок мевалари, майда гулли тоғрайхон) хомашёлари асосида ўт ҳайдовчи янги таркибдаги дори воситаси ва БФҚни технологиясини ишлаб чиқиш ҳамда уларни фармакологик хусусиятларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Ўзбекистон Республикаси ҳудудидаги доривор ўсимликларга оид адабий манбаларни ўрганиш, улардан олинган препаратларни маҳаллий фармацевтик бозордаги ҳолатини таҳлил қилиш ва фармакологик скрининг асосида ўт ҳайдовчи ўсимлик хомашёларидан иборат йиғма нисбатини илмий асослаш;

тажрибаларни математик режалаштириш усулидан фойдаланган ҳолда маккажўхори оналик гулининг устунчаси билан оғизчаси, оддий бўмадорон ўти, итбурун наъматок мевалари, майда гулли тоғрайхон ўсимликларидан олинган йиғмадан флавоноидларни тўлиқ ажратиб олишга таъсир этувчи омилларни аниқлаш асосида субстанция олиш учун муқобил экстракция шароитлари танлаш;

олинган субстанция таркибидаги флавоноидлар, аминокислоталар, витаминлар, макро- ва микроэлементлар миқдорларини аниқлаш;

янги маҳаллий «STIGMACHOLE-ZEA» дори воситасининг ўткир токсик гепатитда (тетрахлорметанли) цитоллиз, жигар-ҳужайра етишмовчилигини коррекциялашда самарадорлигини карсил ва аллохол препаратлари билан қиёсий баҳолаш;

«STIGMACHOLE-ZEA» дори воситасининг ўт ҳосил бўлишига таъсирини экспериментал ўткир токсик гепатитда аллохол препарати билан солиштирма баҳолаш;

«STIGMACHOLE-ZEA» дори воситасининг турли флогогенлар таъсирида яллиғланишга қарши фаоллигини ҳамда спазмолитик таъсирини ўрганиш;

янги ўт хайдовчи йиғма, қуруқ экстракт асосида капсула шаклидаги БФҚ ҳамда фиточой таркибини танлаш ҳамда технологиясини ишлаб чиқиш ва уларни меъёрий ҳужжатлар талаблари асосида стандартлаш ҳамда ишлаб чиқилган БФҚ ларни сифат назоратини ўтказиш.

ишлаб чиқилган дори воситаси ва биологик фаол қўшимчаларнинг яроқлилик муддатини белгилаш ҳамда «STIGMACHOLE» капсуласи учун «Эрувчанлик» синовини ўтказиш шароитларини ишлаб чиқиш;

тавсия этилаётган субстанцияни тиббиётда қўллашга ва ишлаб чиқаришга рухсат олиш учун меъёрий - техник ҳужжатларни тайёрлаш ҳамда ЎзР ССВ «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги маркази» Давлат муассасасига тақдим этиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида ўт хайдовчи хусусиятга эга маҳаллий ўсимлик хомашёлари маккажўхори оналик гулининг устунчаси билан оғизчаси, оддий бўмадарон ўти, итбурун наъматак мевалари, майда гулли тоғрайҳон ўти, шунингдек, «STIGMACHOLE-ZEA» қуруқ экстракти, «STIGMACHOLE-TEA» ва «STIGMACHOLE» БФҚлар ҳамда тажриба лаборатория ҳайвонлари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** маҳаллий ўсимлик хомашёлари асосида олинган дори воситаси ва БФҚларнинг таркибини танлаш, технологиясини ишлаб чиқиш, сифат меъёрларини белгилаш, сақлаш муддатларини аниқлаш, клиник олди синовларини ўтказишдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот ишларини олиб боришда замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари (юқори самарали суюқлик хромографияси, индуктив боғланган плазмали масс-спектрометрия), қуриштириш усуллари, шунингдек, технологик ва фармакологик, токсикологик, биокимёвий усуллардан ҳамда математик статистик қайта ишлашда ва математик моделлаштиришда қўлланиладиган компьютер дастурларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистонда ўсадиган доривор ўсимликлар маккажўхори оналик гулининг устунчаси билан оғизчаси, оддий бўймадарон ўти, итбурун наъматак мевалари, майда гулли тоғрайҳон ўти асосида ўт хайдовчи йиғманинг рационал таркиби скрининг тадқиқотлар натижалари асосида ишлаб чиқилган;

илк бор математик режалаштириш усулидан фойдаланган ҳолда маҳаллий ўсимлик хомашёлари асосидаги йиғмадан флавоноидларни тўлиқ ажралиб чиқишини таъминлайдиган омилларни белгилаб, «STIGMACHOLE-ZEA» қуруқ экстрактини олишнинг мўътадил технологияси ишлаб чиқилган;

«STIGMACHOLE-ZEA» қуруқ экстрактини аминокислотали, витаминли ҳамда элемент таркиби аниқланиб, ушбу биологик фаол моддаларнинг манбаи сифатида қаралиши мумкинлиги исботланган;

«STIGMACHOLE-ZEA» сувли ҳамда 40% ва 70% спиртли экстрактларнинг IV синф - кам захарли гуруҳга мансублиги ҳамда улардан «STIGMACHOLE-ZEA» 40% ли этил спиртта олинган экстрактнинг ўт ажралиб чиқишига таъсири назорат гуруҳи ва бошқа экстрактларга нисбатан ортганлиги аниқланган;

тетрахлорметан билан чақирилган жигарни ўткир токсик гепатитда «STIGMACHOLE-ZEA» субстанциясининг ривожланган аланинтрансфераза ферментлар фаоллигини, гипербилирубинемия, гипопроteinемия ҳолатларини меъёрлаштириши натижасида холестаза, цитоллиз, жигар-хужайра етишмовчилиги каби синдромларни бартараф этиши исботланган;

«STIGMACHOLE-ZEA» субстанциясининг тетрахлорметанли ўткир токсик гепатит кечимида ўт секрецияси тезлигини ошириши, ўт кислота, холестерин ва ишқорий фосфатаза миқдорини камайтириши сабабли Аллохол препарати сингари холеретик таъсир кўрсатиши исботланган;

ўт ҳайдовчи таъсирига эга қуруқ экстракт асосида илмий асосланган «STIGMACHOLE» капсула шаклидаги БФҚ таркиби танланган ва технологияси ишлаб чиқилган;

«STIGMACHOLE» капсуласи учун *in vitro* тажрибаларида биофармацевтик тадқиқотларни ўтказиш учун «Эрувчанлик» синови шароитлари аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

«STIGMACHOLE-TEA» фиточой ва «STIGMACHOLE» капсула кўринишидаги биологик фаол кўшимчаларнинг сифат меъёрлари аниқланган;

«STIGMACHOLE-ZEA» қуруқ экстракти, «STIGMACHOLE-TEA» фиточой ва «STIGMACHOLE» капсула шаклидаги биологик фаол кўшимчалари учун меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган;

«STIGMACHOLE-ZEA» қуруқ экстракти, «STIGMACHOLE-TEA» фиточой ва «STIGMACHOLE» капсуласининг сақланиш шароити ва яроқлилик муддатлари белгиланган;

маҳаллий доривор ўсимликлар асосидаги йиғмадан олинган «STIGMACHOLE-ZEA» қуруқ экстракти учун ЎзР ФА Ўсимлик моддалар кимёси институти билан ҳамкорликда тажриба-саноат регламенти ишлаб чиқилган ва тасдиқланган;

«STIGMACHOLE-ZEA» субстанцияси карсил, аллохол препаратлари сингари жигар гепатоцит хужайраларини рағбатлантирувчи таъсирга эга бўлиб, жигар шикастланишида ривожланадиган цитолитик, холестатик, жигар-хужайра етишмовчилиги синдромларини бартараф этиши, унинг гепатобиллар хужайраларига ижобий таъсири натижасида гепатоцитлардан ўтнинг ажралишини ошириши исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотда олинган натижаларнинг ишончлилиги даражаси замонавий математик-статистик таҳлил усуллари, технологик, физик-кимёвий, биофармацевтик ва клиник олди тадқиқотлардан фойдаланилганлиги билан изоҳланади. Олиб борилган тадқиқот натижалари тажриба саноат шароитида синовдан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий ўсимликлар хомашёлари (маккажўхори оналик гулининг устунчаси билан оғизчаси, оддий бўймадарон ўти, итбурун наматак мевалари, майда гулли тоғрайхон ўти) йиғмасидан «STIGMACHOLE-ZEA» курук экстрактини олиш ва ёғсимон моддалардан тозалашнинг илмий асосланган технологияси ишлаб чиқилганлиги, «STIGMACHOLE-TEA» фиточой ва «STIGMACHOLE» капсула шаклидаги БФҚларни яратилганлиги, шунингдек уларни замонавий физик-кимёвий таҳлил усулларида фойдаланган ҳолда сифат меъёрлари белгиланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти «STIGMACHOLE-ZEA» курук экстрактинининг фармакологик самарадорлиги исботланганлиги ҳамда ЎзР ФА академик С.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалар кимёси институти билан ҳамкорликда уни тиббиёт амалиётига жорий этиш имконини берадиган меъёрий ҳужжатлар, шунингдек, «STIGMACHOLE-TEA» фиточой ва «STIGMACHOLE» капсула шаклидаги БФҚларни ишлаб чиқариш учун Техник шартлар ва Технологик йўриқномалар ишлаб чиқилиб, тасдиқланганлиги билан изоҳланади. Ушбу дори воситаси ва БФҚларни ишлаб чиқариш хорижий давлатлардан импорт қилинадиган маҳсулот ҳажмини камайтириш, ҳамда маҳаллий ассортиментни кенгайтиришга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижарининг жорий қилиниши.** Маҳаллий ўсимлик хомашёлари асосида ўт ҳайдовчи дори воситасининг технологияси, фармакологик тадқиқотлари ва БФҚ ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«STIGMACHOLE-ZEA» субстанцияси учун Вақтинча фармакопоя мақоласи ЎзР ССВ ҳузуридаги «Фармацевтика маҳсулотлари хавфсизлиги Маркази» Давлат муассасаси томонидан тасдиқланган (ВФС 42 Уз-5469-2024). Натижада, ўт ҳайдовчи таъсирга эга маҳаллий дори воситалари ассортиментини кенгайтириш имконини берган;

«STIGMACHOLE-TEA» фиточой шаклидаги биологик фаол кўшимча учун Техник шартлар (Ts 24442623-003:2023) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 24442623-003:2023) Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитаси томонидан тасдиқланган. Натижада, «NARPAU VITA ZONE» МЧЖда ўт ҳайдовчи таъсирга эга БФҚни ишлаб чиқариш имконини берган;

«STIGMACHOLE» капсула шаклидаги биологик фаол кўшимча учун Техник шартлар (Ts 24442623-002:2023) ҳамда уни ишлаб чиқариш бўйича Технологик йўриқнома (ТИ 24442623-002:2023) Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги қўмитаси томонидан тасдиқланган. Натижада халқ таботати ва замонавий тиббиётда ўт ҳайдовчи тизимини рағбатлантирувчи биофаол кўшимчаларни турларини кўпайтириш имкониятини берган;

«STIGMACHOLE-ZEA» курук экстракти учун тажриба саноат регламенти ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (ОПР 42 Уз-5469-2024). Мазкур ҳужжатнинг тасдиқланиши натижасида ўт ҳайдовчи дори воситаси учун меъёрий ҳужжатларни ўрнатилган тартибда ишлаб чиқилиши ва рўйхатга олиниши таъминланган;

Ўтказилган клиник олди синовлар натижасида «STIGMACHOLE-ZEA» курук экстрактининг ўткир захарли эмаслиги ҳамда специфик фармакологик фаоллиги бўйича солиштирма препаратдан кам эмаслиги исботланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 октябрдаги 8н-3/280-сон хати). Натижада ишончли ўт ҳайдовчи фаолликга эга безарар дори воситани ишлаб чиқариш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 18 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий таълим ва фан инновациялар вазирлиги ҳузуридаги ОАК нинг докторлик диссертациялари (DSc) асосида илмий натижалари чоп этилишига тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола жумладан, 6 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркибига кириш олтита боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 199 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида илмий тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотларнинг мақсади, вазифалари, объекти ҳамда предмети тавсифланган, республика фан ва технологияларни ривожлантириш устувор йўналишларнинг мослиги кўрсатиб берилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари ёритилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация ва турлари бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Дори воситалар ва биологик фаол қўшимчалар олишда доривор ўсимликлардан фойдаланиш истиқболлари» деб номланган биринчи бобда халқ табobati ва тиббиётда ўт йўллари касалликларини даволашда қўлланиладиган доривор ўсимликларни ўрганиш, Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозоридаги ўт ҳайдовчи дори воситаларининг таҳлили, доривор ўсимлик хомашёларидан дори воситалари ва БФҚ лар олишнинг аҳамияти, капсула дори шаклларининг замонавий истиқболлари ва афзалликлари ҳамда уларнинг жигар ва ўт йўллари касалликларни олдини олиш ҳамда даволашдаги аҳамияти бўйича барча материаллар тизимлаштирилиб, умумлаштирилган, бу эса тадқиқотнинг

мақсад ва вазифалари тўғрисида аниқ далилларни шакллантиришга имкон берган.

Тўпланган маълумотлар асосида диссертация тадқиқотининг вазифаси ўт хайдовчи йиғма асосида олинган янги қуруқ экстракт ва БФҚларни технологияси ишлаб чиқиш ва фармакологик хусусиятларини ўрганиш зарурлиги кўрсатилган.

Диссертациянинг «**Илмий тадқиқотда қўлланилган материаллар ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобда тадқиқот объектлари, тадқиқотларда қўлланилган асосий ва ёрдамчи моддалар, асбоблар, асбоб-ускуналар, физик-кимёвий таҳлил усуллари келтирилган. Олинган таҳлил маълумотларига биноан, «STIGMACHOLE-ZEA» қуруқ экстракти ва унинг асосида олинган капсулаларни таркибидаги флавоноидлар, аминокислоталар, витаминлар, макро ва микроэлементларни миқдорини аниқлашда ЮССХ усулларидан фойдаланилган.

«STIGMACHOLE-ZEA» сувли, 40% ва 70%ли спиртли экстрактларининг ўткир захарлилиги, сафро хайдовчи хусусияти ҳамда ўткир тетрахлорметанли зарарланиш моделида ўт ажралиши ва ўт таркибини аниқлаш ҳамда танлаб олинган «STIGMACHOLE-ZEA» 40% этанолда олинган қуруқ экстракти юборилган каламушларнинг қон зардобидеги биокимёвий кўрсаткичларини таҳлил қилинган ҳамда қуруқ экстрактининг яллиғланишга қарши ва спазмолитик таъсирлари ўрганилган.

Таҳлил этилаётган 1,2,3,4 йиғмалар безарарлигини ўрганиш учун тана вазни 19-21 граммли 36 та оқ лаборатория сичқонлари танлаб олинди. Хайвонларни 6 тадан гуруҳларга бўлиниб, лаборатория хайвонларга оғиз орқали 1 мартта 6000 мг/кг ва 10000 мг/кг (0,3 мл ва 0,5 мл) дозаларда юборилди. Хайвонлар тажриба бошлашдан олдин ва кейин 14 сутка давомида доимий назоратда бўлдилар.

Таҳлил этилаётган 1,2,3,4 йиғмаларнинг ўт хайдаш фаоллиги оғирлиги 18-20 грамм бўлган оқ лаборатория сичқонларида ўрганилди. Тажрибадан 30 соат олдин хайвонлар овқатдан чеклантирилди. Ўрганилаётган препаратлар 10 мл/кг дозада оғиз орқали юборилди.

3-йиғмадан олинган «STIGMACHOLE-ZEA» сувли, 40% ли ва 70% ли этил спирти асосида экстракция қилиб олинган қуруқ экстрактларни ўткир захарлилиги ва специфик фаоллиги 36 та оқ лаборатория сичқонларида ўрганилди.

«STIGMACHOLE-ZEA» сувли, 40% ва 70% ли этил спиртда ажратиб олинган экстрактларнинг сафро хайдовчи фаоллиги турли жинсдаги 20-24 г вазндаги 30 та оқ лаборатория сичқонларда ўрганилди. Тажриба бошланишидан 24 соат олдин хайвонларга овқат бериш тўхтатилди. таққослаш учун олинган наъматак настойкаси (серия 020323; яроқлилиқ муддати 01.03.2025; ишлаб чиқарувчи “Zamona Rano” МЧЖ) 5 мл /кг дозада юборилди. 60 дақиқадан сўнг хайвонларни эфир ёрдамида хушсизлантирилиб, уларнинг қорин бўшлиғи кесилди ва жигар қисми ажратиб олинди.

“STIGMACHOLE-ZEA” сувли ҳамда 40% ва 70 % экстрактларининг ўткир тетрахлометанли зарарланиш моделида ўт ажралиши ва ўт таркибини аниқлаш учун Аллохол (АО Sopharma, Болгария) билан солиштирилган ҳолда 24 та ўртача вазни 160-210 грамм бўлган, оқ наслсиз лаборатория каламушларида ўрганилди. тажриба гуруҳлари экспериментал ўткир токсик гепатит модели 50%-тетрахлорметаннинг ёғли эритмасини 0,5 г/100 г дозада 4 кун давомида тери остига юбориш орқали гепатит чақирилди.

ТХМТЎТ кечимида каламушлар қон зардобидоги тетрахлометанли гепатит моделида «STIGMACHOLE-ZEA» фармакотерапиясининг 6 ва 12-кунида АЛАТ ва АСАТ миқдори, умумий билирубин ҳамда боғланган билирубин миқдорлари, ишқорий фосфатаза ва альбумин миқдорининг ўзгариш динамикаси ўрганилди (“HUMALYZER Primus”, Германия).

Диссертациянинг учунчи боби ««STIGMACHOLE-ZEA» қуруқ экстракт таркибини танлаш ва технологисини ишлаб чиқиш ҳамда фармакологик тадқиқотлар олиб бориш» деб номланиб, фармакологик текширувлар учун қуйидаги компонентлардан ташкил этган турли нисбатлардаги 4 та синов йиғмалари тадқиқ қилинди: маккажўхори устунчаси билан оғизчаси, итбурун наъматак мевалари, майда гулли тоғрайхон ўти, оддий бўймадорон ўти.

Олиб борилган фармакологик тажрибалар натижасида 1,2 ва 4 йиғмага қараганда 3 йиғма дамламаси назорат гуруҳига нисбатан сафро оғирлигини 4.48 баробарга оширди. Олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

1, 2, 3, 4-йиғмаларининг ўт ҳайдаш фаоллигини ўрганиш натижалари (M±m; n=6)

Гуруҳ	Ҳайвонлар сони	Ажралган сафро, мг
Назорат	6	7,58 ± 0,59
1-йиғма	6	25,22 ± 3,03 <sup>x</sup>
2-йиғма	6	22,17 ± 2,33 <sup>x</sup>
3-йиғма	6	33,97 ± 3,16 <sup>xy</sup>
4-йиғма	6	26,38 ± 2,08 <sup>x</sup>

Изоҳ: x-назорат кўрсаткичлари билан таққослаганда P < 0.05 да ишонч индексидаги фарқ; У - P < 0.05 да ишонч индексининг 3-йиғма кўрсаткичлари билан таққослагандаги фарқи.

Фармакологик изланишлар асосида ишлаб чиқилган 1, 2, 3, 4-йиғмаларининг ўзига хос фаоллигини ўрганиш шуни кўрсатдики, 3-йиғма (маккажўхори устунчаси билан оғизчаси (*Zea mays stylis cum stigmatis*) - 40 қисм; итбурун наъматак мевалари (*Rosae fructus*) - 20 қисм; майда гулли тоғрайхон ўти (*Origanum tythanthum herba*) - 20 қисм; оддий бўймадорон ўти (*Achilleae millefolii herba*) – 20 қисм) ўт ҳайдаш фаоллиги юқори эканлиги тажрибаларда илмий жиҳатдан исботланиб, 3-йиғма асосида қуруқ экстрактлар олиш технологиясини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар ўтказилган.

Ўсимлик хомашёлари 2:1:1:1 нисбатларда аралаштирилиб пичокли тегирмонда майдаланди ва тешиклари диаметри ўлчами 3 мм бўлган элақдан ўтказилди. Майдаланган хомашёлардан 3 хил усулда «STIGMACHOLE-ZEA» қуруқ экстракти олинди. 1-усулда 1 кг йиғмадан сув буғи ёрдамида қуруқ концентрант экстракти олиниб, уни Даниянинг Ангидро

маркали пуркаб курутиш ускунасида умумий хом ашёга нисбатан 5,0% унум билан куруқ экстракт олинди. 2-усулда 1 кг йиғмадан 40%ли этил спирти ёрдамида экстракция қилиниб умумий хом ашёга нисбатан 4,0% унум билан куруқ экстракт олинди.

3-усулда 1 кг йиғмадан 70% этил спирти билан экстракция қилиниб, умумий хом ашёга нисбатан 4,2% унум билан куруқ экстракт олинган.

3-йиғмадан олинган «STIGMACHOLE-ZEA» сувли, 40% ли ва 70% ли этил спирти асосида экстракция қилиб олинган куруқ экстрактларни ўткир захарлилиги ва специфик фаоллиги ўрганилди. «STIGMACHOLE-ZEA» сувли, 40% ли, 70% ли, этил спирти асосида олинган экстрактларни ўткир захарлигини ўрганиш натижалари 2-жадвалда келтирилди.

2-жадвал

**«STIGMACHOLE ZEA» сувли, 40% ли ва 70% ли этил спиртта олинган куруқ экстрактни ўткир захарлилигини ўрганиш**

Сувли экстракт									
Ҳайвонлар сони	Вазн, г	Доза	Юборилиш йўли	Ўлим ҳолати	Ҳайвонлар сони	Вазн, г	Доза	Юборилиш йўли	Ўлим ҳолати
		мл/кг					мл/кг		
1	19	6000	Оғиз орқали	йўқ	1	20	10000	Оғиз орқали	йўқ
2	20				2	19			
3	21				3	19			
4	20				4	19			
5	19				5	20			
6	21				6	19			
LD <sub>50</sub>					>10000мг/кг				
40% ли спиртли экстракт									
Ҳайвонлар сони	Вазн, г	Доза	Юборилиш йўли	Ўлим ҳолати	Ҳайвонлар сони	Вазн, г	Доза	Юборилиш йўли	Ўлим ҳолати
		мл/кг					мл/кг		
1	21	6000	Оғиз орқали	йўқ	1	20	10000	Оғиз орқали	йўқ
2	20				2	20			
3	19				3	19			
4	20				4	19			
5	21				5	20			
6	19				6	19			
LD <sub>50</sub>					>10000мг/кг				
70% ли спиртли экстракт									
Ҳайвонлар сони	Вазн, г	Доза	Юборилиш йўли	Ўлим ҳолати	Ҳайвонлар сони	Вазн, г	Доза	Юборилиш йўли	Ўлим ҳолати
		мл/кг					мл/кг		
1	20	6000	Оғиз орқали	йўқ	1	20	10000	Оғиз орқали	йўқ
2	20				2	19			
3	19				3	19			
4	19				4	20			
5	21				5	19			
6	21				6	19			
LD <sub>50</sub>					>10000мг/кг				

Олинган натижаларга биноан «STIGMACHOLE-ZEA» сувли, 40% ва 70% экстрактларнинг LD<sub>50</sub> кўрсаткичи 10000мг/кгдан юқори бўлиб, IV синф-кам захарли гуруҳга мансублиги аниқланди.

«STIGMACHOLE-ZEA» сувли, 40% ва 70% ли этил спиртта ажратиб олинган экстрактларнинг ўт ажралиб чиқишига таъсири 250 мг/кг дозадаги сувли экстрактни ҳайвон организмига юборилганда назорат гуруҳига нисбатан 2,68, 40% ли спиртли экстракт юборилганда 3,42 мартага, 70% ли

спиртли экстракт таъсирида эса ўт ажралишининг 2,75 мартага ошганлиги аниқланди. 40% ли спиртли экстракт сувли ва 70% ли спиртли экстрактга нисбатан жигар хужайраларидан ўт ажралишига самарали таъсир этди (3-жадвал).

3-жадвал

**Сувли ҳамда 40% ва 70 % ли спиртли экстрактларининг ўт ажралишига таъсир натижалари (M±m; n=6)**

Гуруҳлар	Ўт суюқлиги ва ўт пуфагининг вазни, мг	Ўт пуфагининг қурук вазни, мг	Ажралган ўт суюқлиги, мг
Назорат	11,92±1,26	1,42±0,26	10,50±1,29
Сувли экстракт, 250мг/кг	29,5±1,15*	1,33±0,20	28,17±1,21*
40 % ли спиртли экстракт, 250 мг/кг	37,17±2,68*	1,25±0,24	35,91±2,64*
70 % ли спиртли экстракт, 250 мг/кг	30,5±2,46*	1,67±0,20	28,83±2,51*
Наъматак настойкаси	29,92±1,42*	1,50±0,22	26,42±1,37*

Эслатма \*- Назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик-  $P < 0,05$

«STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёсидан флавоноидларни ажратиб олишнинг мақбул шароитларини тажрибаларни математик режалаштиришнинг Бокс-Уилсон усули орқали аниқланди. «STIGMACHOLE-ZEA» йиғмасида ўт ҳайдовчи таъсирни асосан флавоноидлар берганлиги сабабли, режалаштиришнинг кўрсаткичи сифатида фазаларнинг биринчи таъсир вақтидаги хомашёда сақланишига нисбатан флавоноидларнинг унуми лютеолинга нисбатан олинди. Тажрибалар учун 0,5 кг дан хомашёни олиб, 40% ли этил спиртида экстракция жараёнига таъсир этувчи омилларни ўзгартирган ҳолда бир марта экстракция қилиб олиб борилди. Омилларга поғона чегаралари, жумладан, юқори, пастки ва улар орасидаги ўзаро фарқ қуйидагича белгилаб олинди (4-жадвал).

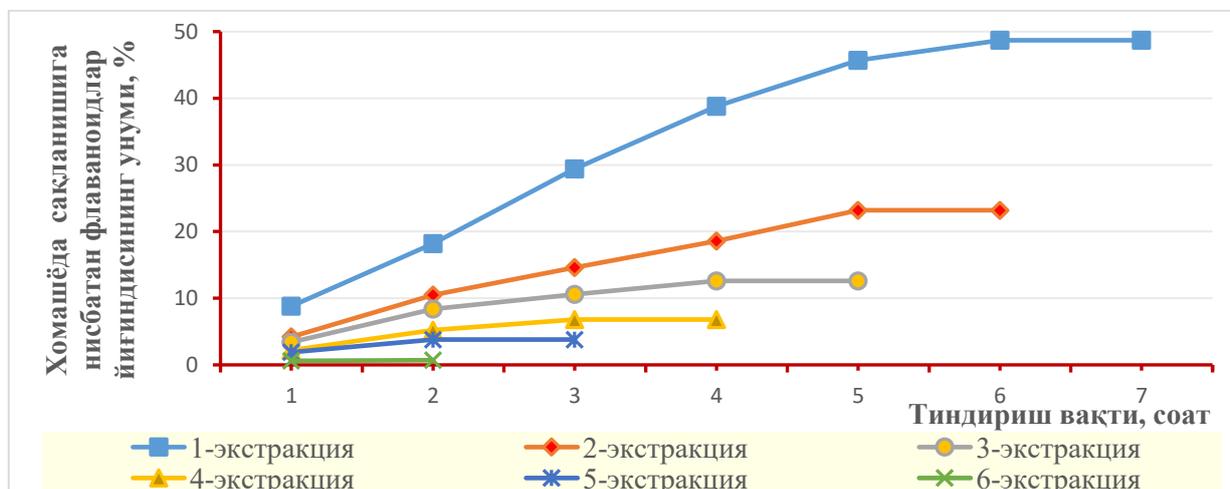
4-жадвал

**Таъсир қилувчи омилларнинг кўрсаткичлари**

Таъсир қилувчи омилларнинг поғона чегаралари	Таъсир қилувчи омиллар			
	X <sub>1</sub> жараёни бориш вақти, соат	X <sub>2</sub> хомашё майдалиқ даражаси, мм	X <sub>3</sub> жараёни олиб бориш ҳарорати, °C	X <sub>4</sub> хомашё ва эритувчи нисбати
Юқори поғона	7	7	60	1:6
Ўрта поғона	5	5	50	1:5
Пастки поғона	3	3	40	1:4
Чегаралар фарқи	2	2	10	1

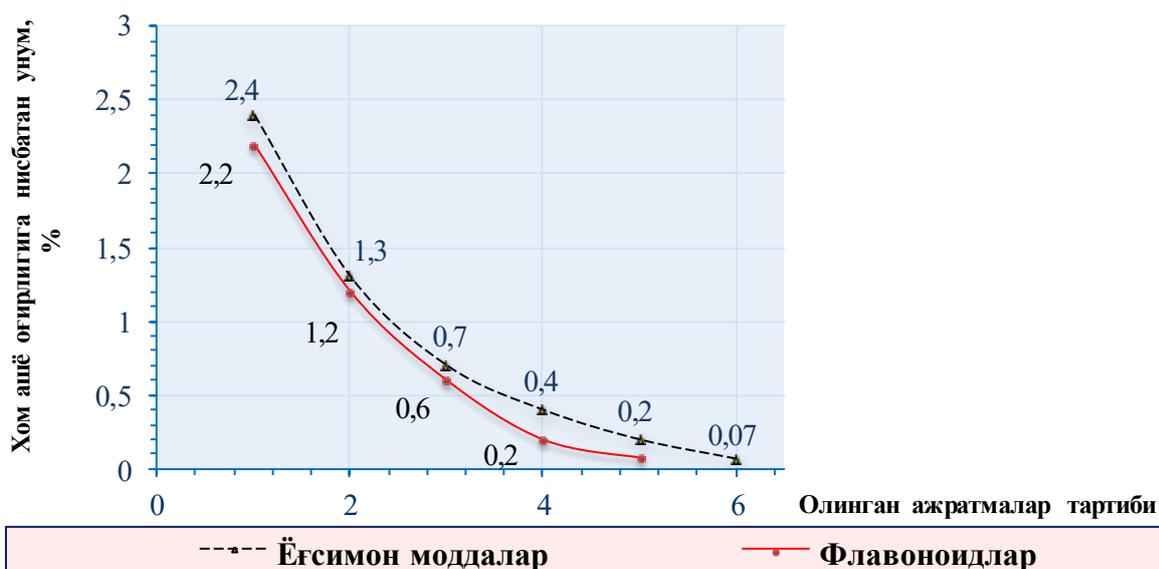
Аниқланган омиллар таъсири остида «STIGMACHOLE-ZEA» йиғмасида флавоноидларни экстракциясининг динамикаси аниқланди. Бунинг учун 7 мм майдалиқдаги хомашёдан 0,5 кг дан олиб 5 л ҳажмли эга 6 та экстракторга солиб 3 л 40% ли этил спирти қуйилди. Экстракция жараёни хона ҳароратида ҳар бир экстракторда 1 соат фарқ билан олиб борилди. Қуйиб олинган экстрактларда флавоноидлар миқдори аниқланди ва биринчи экстракция вақти белгилаб олинди. Иккинчи қуйиб олиш муддатини аниқлаш учун 6 та экстракторда 0,5 кг солинган хомашёлар биринчи экстракция

жараёни учун аниқланган шароитда экстракция қилинди. Биринчи экстракт қуйиб олинганч экстракторларга 3 л янги 40% ли этил спирти солинди ва аввалги тажрибалар каби экстракция давомийлиги бир соат фарқи билан тиндириб қўйилди. Қуйиб олинган экстрактларда флавоноидлар миқдори аниқланди ва биринчи экстракция вақти белгилаб олинди. Шу тартибда 3-, 4-, 5-, 6-, 7-экстрактларнинг қуйиб олиш вақтлари аниқланди (1-расм).



**1-расм. Вақт ўтиши билан «STIGMACHOLE-ZEA» йиғмасидан флавоноидлар унуми**

1-расмда келтирилган тажриба натижалари асосида «STIGMACHOLE-ZEA» йиғмасидан флавоноидларни экстракцияси беш марта амалга ошириш лозим деган хулосага келинди. Бунда биринчи экстракт қуйиб олиш муддати 6 соат, иккинчиси – 4, учинчиси – 3, тўртинчи ва бешинчиси – 2 соатдан кам бўлмаслиги керак. Танлаб олинган шароитлар асосида 40% ли этил спиртида беш марта экстракция жараёни олиб борилди ва флавоноидлар унуми 94,2% дан кам эмаслиги аниқланди. Бу экстракция жараёни учун мақбул кўрсаткич ҳисобланади.



**2-расм. «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан олинган экстрактни ёғсимон моддалардан хлороформ билан тозалаш ва тозаланган куб қолдиқдан флавоноидларни экстракция қилиш динамикаси**

Ўт ҳайдовчи «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёсидан олинган экстрактни гидрофоб ва гидрофил табиатли ёт моддалардан тозалашнинг динамикасини ўрганиш мақсадида олиб борилган тадқиқот натижалари, 40% ли этил спиртида олинган экстрактни қуюлтириб уни 1:1 нисбатда сув билан суюлтирилгач, уни хлороформ билан беш марта экстракция қилиш етарли эканлигини кўрсатди (2-расм).

«STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан олинган флавоноидларни қуритиш вакуумсиз ва вакуумли шароитда, инфрақизил нур таъсири остида, ҳавони мажбурий шамоллатиш ва пуркаб қуритиш каби шароитларда ишловчи қурилмалар олиб борилди. 5-усулда олинган қуруқ экстрактнинг намлик улуши бошқа кўрилган турга нисбатан камлиги, мазкур турнинг яна бир устунлиги деб баҳолаш мумкин ва «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан олинган флавоноидларни қуритиш учун пуркаб қуритиш қурилмаси танлаб олинди (5-жадвал).

5-жадвал

**Қуритиш турининг «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан қуруқ экстракт унуми ва маҳсулотнинг намлик кўрсаткичига таъсири**

Намуналар тартиби	Хомашё оғирлигига нисбатан қуруқ экстракт унуми, %	Қуритиш жараёнига сарфланган вақт, соат	Элақдан ўтмаган қуруқ экстракт миқдори, %	Қуруқ экстрактнинг намлик улуши
1	5,42	22	15,25	8,75
2	5,05	11	7,67	4,15
3	5,65	9	9,50	6,76
4	4,93	5	5,82	5,35
5	4,25	0,5	-	3,62

«STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан олинган флавоноидларни пуркаб қуритиш қурилмасида қуритишнинг мақбул шароитларини танлаб олиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, қуритиш воситасининг киришдаги ҳарорати ошиши билан қуруқ экстрактнинг намлик улуши камаяди. Олинган натижалар асосида «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан олинган флавоноидларни пуркаб қуритиш қурилмасида қуритишда қуритиш воситасининг киришдаги ҳарорати 190 °С, чиқишдаги ҳарорати 75 °С этиб белгиланди (6-жадвал).

6-жадвал

**Қуритиш воситасининг ҳароратнинг «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан қуруқ экстракт унуми ва маҳсулотнинг намлик кўрсаткичига таъсири**

Қуритиш воситасининг ҳарорати, °С		Қуруқ экстрактнинг намлик улуши, %	Хомашё оғирлигига нисбатан қуруқ экстракт унуми, %
киришда	чиқишда		
160	65	7,9	3,05
170	70	7,6	3,22
175	70	6,4	4,57
185	75	4,4	4,30
190	75	3,8	4,24
200	85	2,4	3,36

Тадқиқотларимизни қуритилаётган эритмани пуркаб қуритиш қурилмасига қандай тезлик билан узатиш лозимлиги аниқлаш бўйича олиб

борилган тадқиқот натижалари, қуритилаётган эритмани қурилмага узатиш тезлиги 5 л/соат бўлганда қуруқ экстракт унуми энг юқори эканлигини кўрсатди (7-жадвал).

7-жадвал

**Қуритилаётган эритмани пуркаб қуритиш жиҳозига узатиш тезлигининг «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан қуруқ экстракт унуми ва маҳсулотнинг намлик кўрсаткичига таъсири**

Қуритилаётган эритмани пуркаб қуритиш қурилмасига узатиш тезлиги, л/соат	Қуруқ экстрактнинг намлик улуши, %	Хомашё оғирлигига нисбатан қуруқ экстракт унуми, %
2	1,7	3,46
3	2,3	3,65
4	3,4	3,80
5	3,7	4,26
6	8,2	4,02

Қуритилаётган эритмада қуруқ қолдиғи миқдори қанча бўлиши лозимлиги аниқлаш бўйича олиб борилган тажриба натижалари 8-жадвалда келтирилган бўлиб, «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан олинган флавоноидларни пуркаб қуритиш жиҳозидида қуритишда қуритилаётган эритманинг таркибидаги қуруқ моддалар улуши 15 % бўлиши кераклиги танлаб олинди.

8-жадвал

**Қуритилаётган эритма таркибидаги қуруқ моддалар миқдорининг «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан қуруқ экстракт унуми ва маҳсулотнинг намлик кўрсаткичига таъсири**

Қуритилаётган эритманинг таркибидаги қуруқ моддалар миқдорининг улуши, %	Қуруқ экстрактнинг намлик улуши, %	Хом ашё оғирлигига нисбатан қуруқ экстракт унуми, %	Қуруқ экстрактнинг ранги
5	6,5	3,65	Оч жигарранг
10	3,6	4,28	Оч жигарранг
15	2,8	4,25	Оч жигарранг
20	2,4	3,86	Жигарранг
25	1,9	3,52	Тўқ жигарранг

9-жадвал

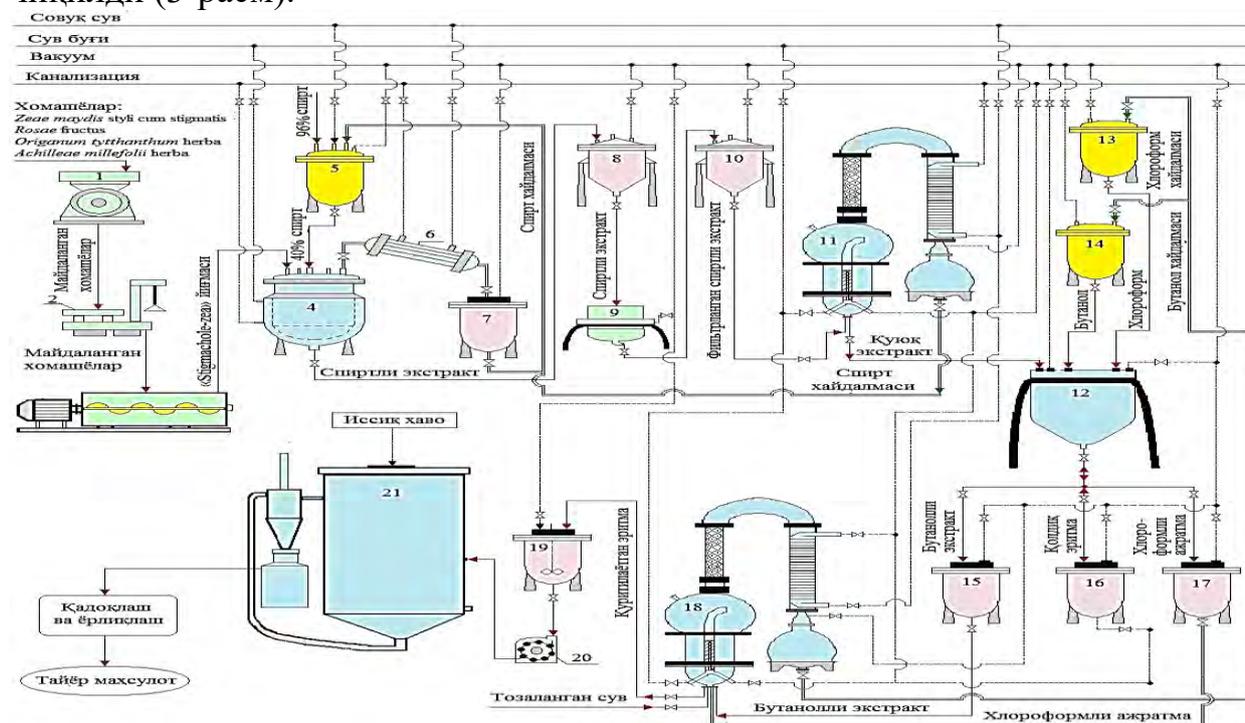
**Қуритилаётган эритмани қурилма форсункасига узатишдаги босимининг «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан қуруқ экстракт унуми ва маҳсулотнинг намлик кўрсаткичига таъсири**

Қуритилаётган эритмани форсункага узатишдаги босими, МПа	Қуруқ экстрактнинг намлик улуши, %	Хомашё оғирлигига нисбатан қуруқ экстракт унуми, %
0,05	5,8	3,67
0,10	3,6	4,23
0,15	2,9	4,25
0,20	2,3	3,82

Қуритилаётган эритмани форсункага узатишдаги босимини ўрганиш мақсадида олиб борилган тадқиқот натижалари асосида «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан олинган флавоноидларни сувли эритмасини пуркаб қуритиш жиҳозига узатишдаги босимини 0,1 МПа паст эмас ва 0,15 МПа

юкори бўлмаса қуритиш жараёни самарали кечади деган хулосага келинди (9-жадвал).

Олинган натижалар асосида «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан ўт ҳайдовчи хусусиятга эга қуруқ экстракт олиш технологияси ишлаб чиқилди (3-расм).



1-тегирмон, 2-торози, 3-аралаштиргич, 4-экстрактор, 5, 13, 14-ўлчов сигимлари, 6-иссиқлик алмасувчи жиҳоз, 7, 8, 10, 15, 16, 17, 19 - йиғич сигимлар, 9-филтр, 11, 18-буглатиш ускуналари, 12-реактор, 20-насос, 21-пуркаб қуритиш ускунаси.

**3-расм. «STIGMACHOLE-ZEA» йиғма хомашёдан ўт ҳайдовчи хусусиятга эга қуруқ экстракт ишлаб чиқаришнинг жиҳозли технологик схемаси**

Пуркаб қуритиш (21) ускунасининг йиғичидаги 2,15 кг қуруқ экстракт меъёрий-техник ҳужжатлар талабига мослиги текширилади, сифат назоратидан ўтгач қадоқланади, ёрликланади ва сақлаш учун омборга топширилади. Ишлаб чиқилган технология 5 сериядаги қуруқ экстракт олиш билан текширилди. Натижада сифат жиҳатидан деярли бир ҳиллиги аниқланди. Қуруқ экстрактлар таркибида флавоноидлар миқдори 2,4% дан 2,8% оралиғда эканлиги кузатилди. Қуруқ экстракт унуми хомашё оғирлигига нисбатан 4,0 - 4,6 % ва қуруқ экстрактлардаги намлик улуши 2,8 - 3,5% ни ташкил қилди. Бу эса ишлаб чиқилган технологияни рентабел эканлигини кўрсатади.

40% ли қуруқ экстрактнинг самарадорлиги исботланганлиги сабабли, навбатдаги тажрибаларда унинг таркибидаги макро ва микроэлементларни индуктив боғланган плазма масс-спектрометрия усули ёрдамида-Agilent Technologies компаниясининг ICP-MS AT 7700 SX № JP14303170 асбобида аниқланди. «STIGMACHOLE-ZEA» қуруқ экстракти таркибида инсон ҳаёти учун муҳим бўлган кальций-5700 мг/кг, фосфор-4200 мг/кг, калий-32000 мг/кг, натрий-430 мг/кг, бор-1,08 мг/кг, рух-49,0 мг/кг, темир-190 мг/кг, магний-2700 мг/кг ва турли хил миқдордаги бошқа бир қатор

микроэлементлар мавжудки булар «STIGMACHOLE-ZEA» куруқ экстрактини фармакологик жиҳатдан самарадорлиги юқори эканлигидан далолат берди.

Илк бор, «STIGMACHOLE-ZEA» куруқ экстракти таркибидаги сувда эрувчи витаминларни идентификация қилиш учун ЮССХ усулидан фойдаланилди. Натижада танланган шароитларда куруқ экстракт таркибидаги витаминларнинг ушланиш вақти асосида чўкки баландлиги аниқланди. Бунда ушланиш вақtlари тиамин гидрохлорид (B<sub>1</sub>) – 9.143 дақиқа, рибофлавин (B<sub>2</sub>) – 14.597 дақиқа, пиридоксин (B<sub>6</sub>) – 11.399 дақиқа, витамин B<sub>9</sub> – 13.302 дақиқа, аскорбин кислота (C) – 5.005 дақиқани ташкил қилди. Унга кўра тиамин гидрохлорид (B<sub>1</sub>) 0,0104 мг, рибофлавин (B<sub>2</sub>) 0,1136 мг, пиридоксин (B<sub>6</sub>) 0,3994 мг, никотинамид (PP) 0,0144 мг, витамин B<sub>9</sub> 1,3764 мг, аскорбин кислота (C) 1,6923 мг ташкил қилди.

«STIGMACHOLE-ZEA» куруқ экстракти таркибидаги аминокислоталар Agilent Technologies 1200 хроматографидан фойдаланиб аниқланди. Ҳар бир идентификация қилинган аминокислоталарни миқдори аминокислоталар йиғиндисига нисбатан мг/г да 10-жадвалда келтирилди.

10-жадвал

**Аминокислоталар миқдорини ЮССХ усулида аниқлашнинг метрологик таҳлили**

№	Аминокислота умумий массаси, мг/г	Метрологик таҳлил натижалари
1.	83,80965	$X_{\text{ўрт}}=83,80965$ $S^2=0,00144$ $S=0,03799$ $\Delta x=0,04723$ $\nu_e=0,20460$
2.	83,80955	
3.	83,80945	
4.	83,80975	
5.	83,80985	

Олиб борилган тадқиқотларга биноан, жами 22 та аминокислота борлиги аниқланди. Аминокислоталарнинг миқдорини камайиши бўйича қуйидагича жойлаштирилди (мг/г): Clu(15,03) >Acp(5,41) >Pro(7,85) > Thz(7,74) >His(5,93) >Ma(5,88) >Leu(5,48) >Met(3,10) >Arg(2,43) >Lis(2,29) >Val (2,01) >Ile(1,90) >Sis(1,39) >Gly(1,14) >Tyr(0,88) >Ser(0,52) Phe(0,23) ва х.к.

«STIGMACHOLE-ZEA» субстанцияси таркибидаги флавоноидларни аниқлашни ЮССХ усули ишлаб чиқилди. Лютеолин миқдори 2,2626%, ўртача хатолик эса лютеолинга нисбатан 0,44% ни ташкил қилди (11-жадвал).

11-жадвал

**“STIGMACHOLE - ZEA” субстанцияси таркибидаги лютеолин миқдорини аниқлаш натижаларининг метрологик тавсифи**

№	X%	X <sub>ўрт</sub>	S <sup>2</sup>	S	S <sub>x</sub>	t(95%,4)	ΔX	ΔX <sub>ўрт</sub>	Э,%	Е,% ўрт
1	2,2700	2,2626	6380x10 <sup>-4</sup>	7988x10 <sup>-2</sup>	3572x10 <sup>-2</sup>	2,78	2221x10 <sup>-1</sup>	9931x10 <sup>-2</sup>	0,98	0,44
2	2,2680									
3	2,2650									
4	2,2600									
5	2,2500									

Стандартланган «STIGMACHOLE-ZEA» 40% ли спиртли экстрактнинг тетрахлометан таъсирида жигарнинг ўткир токсик зарарланиш моделида зарарланган жигар ҳужайраларининг тикланишига таъсири гепатопротектор

карсил ва аллохол препаратлари билан солиштирилиб ўрганилганда, тетрахлорметан таъсирида кучайган жигарнинг холестаза, цитолиз ва жигар-хужайра етишмовчилиги синдромларини солиштирма препаратлар сингари бартараф этганлиги олинган натижалар асосида ўз исботини топди (12-жадвал). Хусусан, ўрганилаётган субстанция даволашнинг 6-кунида АлАТ ва АсАТ миқдорини назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан максимал 66,36% ва 52,4% га, аллохол ҳам айнан шу даврда уларнинг фаоллигини мос равишда максимал 68,68% ва 46,01% га оширганлиги, карсил препарати фармакотерапиясида бундай ижобий ўзгаришлар тажрибанинг 12-кунида (63,4% ва 44,92%) кузатилганлиги аниқланди.

12-жадвал

**ТХМЎТ кечимида каламушлар қон зардобиди АлАТ ва АсАТ фаолликларига таъсири, n=6**

Гуруҳлар	Ферментлар фаоллиги ва даволаш муддатлари			
	АЛТ, У/л		АСТ, У/л	
	6 кун	12 кун	6 кун	12 кун
Интакт	46,68±4,61	52,93±6,18	93,59±9,81	86,58±9,27
ТХМЎТ+H <sub>2</sub> O	140,56±10,40 <sup>x</sup>	121,62±15,19 <sup>x</sup>	171,95±12,13 <sup>x</sup>	146,93±22,03 <sup>x</sup>
ТХМЎТ+ «STIGMACHOLE-ZEA»	47,28±8,95 <sup>x,y</sup>	51,72±7,99 <sup>x,y</sup>	81,63±19,81 <sup>x,y</sup>	99,75±11,00 <sup>x,y</sup>
ТХМЎТ+карсил	59,38±7,14 <sup>x,y</sup>	44,51±2,70 <sup>x,y</sup>	113,14±8,27 <sup>x,y</sup>	80,93±8,31 <sup>x,y</sup>
ТХМЎТ+Аллохол	44,03±7,13	47,51±8,12	92,83±8,94	94,75±10,08

Изоҳ: x – фарқ интакт каламушлар кўрсаткичларига нисбатан (P<0,05), y – интакт гуруҳга нисбатан (P<0,05)

Демак, ўрганилаётган «STIGMACHOLE-ZEA» субстанцияси ТХМЎТ кечимида каламушлар қон зардобиди аланинтрансфераза ферменти АлАТ фаоллигига карсилдан самарали ва аллохолга тенг таъсир кўрсатди. Қон зардобиди АсАТ фаоллигига эса солиштирилган гепатопротектор препаратларига кўра самарали таъсир этгани аниқланди.

13-жадвал

**ТХМЎТТ кечимида каламушлар қон зардобиди билирубин миқдорининг тажрибанинг 12-кунидаги ўзгариш динамикаси, n=6**

Кўрсаткичлар	ТBil, mmol/l	DBil, mmol/l
Интакт	0,61±0,04	0,15±0,02
ТХМЎТТ+H <sub>2</sub> O	2,54±0,10 <sup>x</sup>	0,34±0,04 <sup>x</sup>
ТХМЎТТ+«STIGMACHOLE-ZEA»	0,42±0,10 <sup>x,y</sup>	0,15±0,03 <sup>x,y,z</sup>
ТХМЎТТ+карсил	0,52±0,11 <sup>x,y</sup>	0,17±0,04 <sup>x</sup>
ТХМЎТТ+Аллохол	0,53±0,14	0,14±0,03 <sup>x</sup>

Изоҳ: x – интакт каламушлар кўрсаткичларига нисбатан (P<0,05), y – даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан (P<0,05), z – таққослаш гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан (ЎТТ+карсил) (P<0,05).

Шунингдек, ТХМЎТТ кечимида каламушлар қон зардобиди тетрахлорметан таъсирида ошган умумий билирубин ва боғланган билирубин миқдорлари «STIGMACHOLE-ZEA» фармакотерапиясининг 12-кунида қон зардобиди билирубинга самаралироқ таъсир кўрсатиб, назоратга нисбатан умумий билирубин миқдорини 83,46% га, боғланган билирубинни эса 55,88% га оширди (13-жадвал). Карсил ва аллохол препаратлари бу кўрсаткичларга бир хил таъсир кўрсатди (79,53%; 50% ва 79,13%; 58,82%). ТХМЎТТ

кечимида тетрахлорметан таъсирида камайган қон зардобидаги умумий ва боғланган билирубин миқдори дори воситалари билан даволаш натижасида интакт кўрсаткичлар даражасида самарали таъсир этди.

Маълумки, ишқорий фосфатаза (ИФ) жигар ўт йўллари деворларида бўлиб, унинг жигарда, ўт йулларида миқдорининг ошиб кетиши жигар, ўт йўлларида муаммоларга ва жигар деструкциясига ёки сафро ўтишининг бузилишига олиб келади. Қонда ALP (Alkaline phosphatase) фаоллигининг ошиши натижасида ўт йўлларининг жигардан ташқари обструкцияси, яъни холестаза ривожланади. Шунингдек холестаза ўт йўлларининг шикастланиши, жумладан жигарнинг гепатобиллиар шикастланиши ва майда ўт йўлларида сафро ташилишининг бузилиши оқибатида келиб чиқади. Шу сабабли, навбатдаги тажрибаларда ТХМЎТГ кечимида «STIGMACHOLE-ZEA» субстанциясининг қон зардобидаги ишқорий фосфатаза динамикасининг ўзгариши орқали холестаза жараёнига таъсири ўрганилганда, фармакотерапиянинг 6-кунида ишқорий фосфатаза фаоллиги назорат гуруҳига нисбатан 32,43% га, холеретик аллохол ва карсил препаратлари таъсирида 39,44% ва 40,77% га камайганлиги аниқланди (14-жадвал).

14-жадвал

**Ўткир токсик гепатитли каламушлар қон зардобида ишқорий фосфатаза фаоллиги фармакотерапия динамикаси,  $M \pm m$ ,  $n=6-7$**

Гуруҳлар	Фермент фаоллиги ва фармакотерапия муддати	
	ALP, U/l	
	6 кун	12 кун
Интакт	257,02±13,73	225,19±10,18
ТХМЎТГ+H <sub>2</sub> O	379,90±26,89 <sup>а</sup>	351,91±35,37 <sup>а</sup>
ТХМЎТГ+«STIGMACHOLE-ZEA»	256,70±25,52 <sup>а,б,в</sup>	255,05±6,29 <sup>б,в</sup>
ТХМЎТГ+Аллохол	230,09±25,10 <sup>а,б,в</sup>	131,12±34,34 <sup>б,в</sup>
ТХМЎТГ+Карсил	225,03±34,52 <sup>а,б</sup>	197,17±13,03 <sup>а,б</sup>

Изох: а – фарқ интакт каламушлар кўрсаткичларига нисбатан ( $P < 0,05$ ), б – даволанмаган гуруҳга нисбатан ( $P < 0,05$ ), в – таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан (ЎТГ+Аллохол) ( $P < 0,05$ ).

Худди шунингдек, ЎТГ кечимида қон зардобидаги камайган альбумин миқдори ҳам «STIGMACHOLE-ZEA» субстанцияси таъсирида назорат кўрсаткичларига нисбатан тажрибанинг 6-кунида максимал 96,02% га, Карсил - 87,42% га оширган бўлса, Аллохол эса тажрибанинг 12-кунида самарали (81,94%) таъсир этди (15-жадвал).

Демак, «STIGMACHOLE-ZEA» карсилга нисбатан ЎТГ таъсирида камайган қондаги альбумин миқдорига самарали таъсир кўрсатиб, гепатоцитларда синтетик жараёнларни фаоллаштирар экан, деган хулосага келиш мумкин.

Юқорида олинган натижалар асосида хулоса қилиш мумкинки, «STIGMACHOLE-ZEA» субстанцияси карсил, аллохол препаратлари сингари жигар гепатоцит хужайраларини рағбатлантирувчи таъсирга эга бўлиб, жигар шикастланишида ривожланадиган цитолитик, холестатик, жигар-хужайра етишмовчилиги синдромларини бартараф этади, унинг гепатобилляр хужайраларига ижобий таъсири натижасида гепатоцитлардан сафронинг ажралишини ошишига асос бўлади.

**ТХМЎТГ кечими фармакотерапияси таъсирида альбумин миқдорининг ўзгариш динамикаси**

Гуруҳлар	Альбумин миқдори (г/л) ва фармакотерапия муддати	
	6 кун	12 кун
Интакт	3,61±0,25	3,28±0,45
ТХМЎТГ+H <sub>2</sub> O	1,51±0,16 <sup>a</sup>	1,55±0,34 <sup>a</sup>
ТХМЎТГ+«STIGMACHOLE-ZEA»	2,96±0,31 <sup>a,б,в</sup>	2,61±0,28 <sup>б,в</sup>
ТХМЎТГ+карсил	2,83±0,13 <sup>a,б</sup>	2,52±0,34 <sup>a,б</sup>
ТХМЎТГ+Аллохол	2,68±0,28	2,82±0,34

Изоҳ: а – фарқ интакт каламушлар кўрсаткичларига нисбатан ( $P<0,05$ ), б – даволанмаган гуруҳга нисбатан ( $P<0,05$ ), в – таққослаш гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан (ЎТГ+Карсил) ( $P<0,05$ ).

«STIGMACHOLE-ZEA» субстанцияси ва аллохол дори воситалари ТХМЎТГ кечимида камайган ўт суюқлиги миқдорини назорат гуруҳига нисбатан 19,96 ва 25,3 мг.га, ўт пуфагининг қуруқ вазнини ҳам ишонарли ( $P<0,05$ ) даражада оширди.

Шунингдек, ўрганилаётган субстанциянинг тетрахлорметан таъсирида камайган ўт таркибидаги ўт кислота ва холестерин миқдорини 40,8% ( $P<0,05$ ) ва 25,4% ( $P>0,05$ ) га ошириб, холатохолестеринли коэффициент ўртача 32,6±5,8 ни ташкил этди. Аллохол таъсирида бў натижа 41,9% ( $P<0,05$ ) ни ташкил этди (16-жадвал).

**«STIGMACHOLE-ZEA» 40% ли спиртли экстрактивнинг тетрахлорметан таъсирида ЎТГ моделида ўт ажралишига таъсири ( $M\pm m; n=6$ )**

Гуруҳ	Ўт, мл	Ўт кислотаси, мг	Холестерин, мг	ХХК
Интакт	2,41±0,13	10,74±0,64	0,367±0,04	30,8±3,1
Назорат +ЎТГ	1,05±0,08*	4,72±0,74*	0,181±0,01*	26,5±4,2
Қуруқ экстракт+ЎТГ	1,52±0,13***	6,64±0,58***	0,227±0,03*	32,6±5,8
Аллохол+ЎТГ	1,49±0,08***	6,90±0,45***	0,167±0,02*	41,8±8,9

Эслатма \*- Интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик-  $P<0,05$

\*\* Назорат ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан аниқлик-  $P<0,05$

Юқоридаги маълумотларга асосланиб хулоса қилиш мумкинки, ўрганилаётган субстанция аллохол препарати сингари холеретик таъсирга эга бўлиб, жигар ҳужайраларининг секреторлик функциясини кучайтиради.

Шунинг учун «STIGMACHOLE-ZEA» субстанциясини холецистит, холангит, сафро ҳосил бўлиши билан кечувчи гепатит хасталикларини комплекс даволаш фармакотерапиясида қўллашга тавсия этиш мумкин.

Навбатдаги тажрибаларда «STIGMACHOLE-ZEA» қуруқ экстрактини гистамин, барий хлорид таъсиридаги ичак спазмига спазмолитик таъсир кўрсатмаслиги ҳамда декстран таъсиридаги асептик яллиғланишга қарши самарали таъсир этмаслиги аниқланди.

««STIGMACHOLE» капсула шаклидаги биологик фаол қўшимча технологиясини ишлаб чиқиш» деб номланган тўртинчи бобда қуруқ экстрактивнинг технологик хоссаларини яхшилаш ва капсула шаклини яратиш учун ёрдамчи моддалардан фойдаланиб, нам донадорлаш усулида масса тайёрлаш белгиланди. «STIGMACHOLE» капсула шаклидаги БФҚни ишлаб

чиқишда рационал таркибни танлаш, технологиясини ишлаб чиқиш ва сифат кўрсаткичларини аниқлаш усуллари келтирилган. Шунингдек, «STIGMACHOLE» капсуласи учун *in vitro* тажрибаларида биофармацевтик тадқиқотларни ўтказиш учун «Эрувчанлик» синови шароитлари белгиланган.

17-жадвал

**«STIGMACHOLE» капсуласи учун муайян таркибини танлаш учун ўрганилган таркиблар**

№	Таркиб учун ўрганилган ингредиентлар	Таркиблар, мг									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Асосий фармацевтик ингредиент</b>											
1.	«STIGMACHOLE-ZEA» куруқ экстракти	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
<b>Ёрдамчи моддалар</b>											
1.	Микрокристаллик целлюлоза (МКЦ)	-	40	-	-	-	-	70	50	-	-
2.	Лактоза моногидрат	-	-	40	66	26	60	-	40	-	56
3.	Магний карбонат	60	26	-	30	-	36	-	-	60	-
4.	Картошка крахмали	36	30	56	-	70	-	26	6	36	40
5.	Калций стеарат	-	-	4	4	4	-	-	4	-	-
6.	Магний стеарат	4	4	-	-	-	4	4	-	4	4
7.	Этил спирти 70%	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-
8.	Этил спирти 90%	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+
<b>Битта капсула учун масса миқдори, мг</b>		400	400	400	400	400	400	400	400	400	400

Дастлаб куруқ экстрактнинг технологик хоссалари аниқланди ҳамда куруқ экстракт ўта майда заррачалардан ташкил топгани (-250 +125 мкм ли ўлчамда массани 45,10% ни ташкил этиши), сочилувчанлиги ( $1,33 \cdot 10^{-3}$  кг/с), сочилувчан зичлиги ( $443,2$  кг/м<sup>3</sup>) ва табиий оғиш бурчагига ҳам (52,00 градус) салбий эканлиги исботланди. Яъни капсула шаклини яратишда ёрдамчи моддалардан фойдаланган ҳолда нам донадорлаш усулини қўллашни тақозо этди.

Ёрдамчи моддалардан: МКЦ, магний гидрокарбонат, лактоза моногидрат, картошка крахмали, калий ва магний стеаратлар асосида ўзаро тури ва миқдори билан фарқланувчи таркиблар асосида изланишлар олиб борилди (17-жадвал).

Фармакологик изланишлар натижасида «STIGMACHOLE» капсула таркибидаги биофаол модданинг миқдори 300 мг ни ташкил этиши ва унинг таркибига ёрдамчи моддаларни киритилишини инобатга олган ҳолда 10 та таркиб асосида масса тайёрланди. Боғловчи модда сифатида тозаланган сув, турли қувватлардаги 70% ва 90% этил спиртидан ҳамда 3 ва 5% ли крахмал шилимшиғидан фойдаланилди. Ушбу таркиблар бўйича олинган массаларнинг технологик хоссалари 18-жадвалда келтирилди.

Натижаларга кўра 7-таркиб бўйича тайёрланган капсула массасини технологик хоссалари бошқа массаларга нисбатан ижобий кўрсаткичга эга бўлганлиги сабабли кейинги тадқиқотлар учун танлаб олинди.

Олиб борилган тадқиқотлар асосида «STIGMACHOLE» капсулаларининг қуйидаги технологияси ишлаб чиқилди: бунда субстанция ҳамда тўлдирувчи моддалар элакдан ўтказиб эланди ва бир хил масса ҳосил бўлгунча аралаштирилди. Мўътадил масса ҳосил бўлгунча 70% спирт билан пуркалди. Намланган массани қуритгич жавонида 40-50<sup>0</sup>С ҳароратда оптимал намлик қолгунча қуритилди ва донадорланди. Қуритилган доначаларнинг тешигининг диаметри 1000 мкм бўлган элак орқали ўтказиш йўли билан донача ҳолига келтирилди. Ҳосил бўлган доначаларга ҳисобланган микдордаги МКЦ ва магний стеарат аралашмаси билан упаланди ва тортилди. Ҳосил бўлган масса 0,4 г дан 0 размерли капсулаларга қадоқланди.

18-жадвал

**Турли таркиблар бўйича тайёрланган «STIGMACHOLE» капсула массаларининг технологик хоссаларини натижалари**

№	Ўрганилган технологик кўрсаткичлар	Ўрганилаётган таркиблар									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	Фракцион таркиби: мкм, % -250 +125 -125	83,8 16,2	86,9 13,1	90,6 9,4	91,9 8,1	93,5 6,5	91,7 8,3	97,6 2,4	89,4 10,6	84,4 15,6	79,9 20,1
2.	Сочилувчанлик, 10 <sup>-3</sup> кг/с	3,70	3,93	4,75	5,09	5,20	5,02	5,24	4,55	3,65	3,05
3.	Сочилувчан зичлик, кг/м <sup>3</sup>	370,0	485,5	514,8	585,2	605,1	570,3	616,5	500,6	418,9	350,6
4.	Қолдик намлик, %	10,1	8,6	6,9	5,2	4,8	5,5	4,04	7,3	9,7	10,6
5.	Табиий оғиш бурчаги	42,5	40,2	39,0	38,3	36,4	38,78	35,06	39,5	41,05	44,5
6.	Парчаланиши, дақиқа	14,5	12,7	12,15	10,87	11,45	11,70	10,1	12,3	13,46	15,5

Диссертация ишининг бешинчи боби ««STIGMACHOLE-TEA» фиточой биологик фаол қўшимча технологиясини ишлаб чиқиш»га бағишланган.

**Фиточой технологияси.** Хомашёни бирламчи қайта ишлаш жараёнида катта аҳамият уни тўғри қуритишга берилиб қуйидагилар ўрганилди: қуритиш учун таркибида эфир мойи сақловчи майдагулли тоғрайхон ўти эфир мойини учиб кетишини камайтириш мақсадида қалин 10-15 см қатламда 30-40<sup>0</sup>С ҳароратда қуритилиши тавсия этилди; оддий бўймодарон ўти хомашёси таркибида эфир мойилари билан бирга хинаголид ва гермакранолид сесквитерпен лактонларни ҳамда алкалоидлар сақлаши сабабли 50<sup>0</sup> С ҳароратда қуритилди; таркибида ошловчи моддалар, витаминлар ва минерал моддаларни сақлайдиган маккажўхори оналик гулининг устунчаси ва оғизчаси нозик хомашё ҳисобланади, шунинг учун уларни қалинлиги 1 см дан ошмаган қатлам ҳосил қилиб, очик ҳавода, сояда 40<sup>0</sup> С гача бўлган ҳароратда қуритилди. Таркибида аскорбин кислотасини сақлайдиган ўсимликларни 80-90<sup>0</sup> С ҳароратда қуритиш тавсия этилди.

Фиточой тайёрлашнинг асосий технологик жараён босқичларида - майдалаш, элаш, аралаштириш ва сифат назорати каби тадбирлар амалга оширилади. Фиточойни ишлаб чиқишда хомашёларнинг майдалик даражасининг унинг технологик хоссаларига таъсири ўрганилди. Бунда хомашёнинг сув шимиш коэффициентини, солиштирма оғирлик, хажмий масса, сочилувчан масса хомашё заррачалари ичидаги ғоваклилиги, хомашё қатламининг эркин ҳажми каби кўрсаткичлари бўйича таҳлил қилинди. Бунда фиточой таркибига кирувчи хомашёнинг майдалик даражасини ортиши унинг юзасининг катталашшига тўғри пропорционал бўлиб, у эса хомашёнинг сув шимиш коэффициентининг ошишига сабаб бўлганлигини инobatга олиб, 1-2 мм ўлчамдаги хомашё мақсадга мувофиқ деб топилди.

“STIGMACHOLE-TEA” ўт ҳайдовчи фиточойнинг ташқи кўриниши, ҳиди ва таъми, намлиги, умумий кули, хлорид кислотасида эримайдиган кули, майдалик даражаси, ёт аралашмалар, зараркунандалар билан зарарланганлиги, қадоқ таркибининг оғирлиги (1 пакет), оғир металллар ва доривор ўсимлик хомашёсининг микробиологик тозаллиги каби сон кўрсаткичлари талаб даражасида ва меъёрий ҳужжатлар мажмуаси тузилишида ушбу маълумотлар қўлланилди.

**«Дори воситаси ва биологик фаол қўшимчаларнинг сақлаш муддатини аниқлаш»** деб номланган олтинчи бобида «STIGMACHOLE-ZEA» дори воситаси ва «STIGMACHOLE-TEA» фиточойи ҳамда «STIGMACHOLE» капсула шаклидаги биологик фаол қўшимчаларининг турғунлиги табиий усулида ўрганилди ва 24 ой давомида ўз хоссаларини ўзгартирмаганлигини инobatга олиб, уларнинг сақланиш муддатлари 2 йил деб белгиланди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Ўзбекистон Республикаси ҳудудидаги доривор ўсимликларга оид адабий манбаларни ўрганиш ва улардан олинадиган препаратларнинг маҳаллий фармацевтик бозордаги ҳолатини таҳлил қилиш асосида олинган ўт ҳайдовчи дори воситалари тўғрисидаги маълумотлар тўпланиши натижасида, ушбу гуруҳ дори воситалари маҳаллий фармацевтика бозори асосан импорт препаратлар ҳисобига тўлдирилиши исботланди.

2. Биринчи марта республикада саноат захираси етарли бўлган ўт ҳайдовчи восита сифатида кенг фойдаланиладиган ўсимликлардан: маккажўхори устунчаси билан оғизчаси, наъматак мевалари, майда гулли тоғрайхон ўти, оддий бўймадарон ўтининг ўт ҳайдовчи таъсирини ўрганиш борасида фармакологик скрининг-тестлар ўтказилиб, натижада 4 та компонентли йиғмани ўт ҳайдаш хусусиятлари илмий исботланди ва унинг асосида қуруқ экстракт олишнинг самарали технологик жараёнлари яратилди. Қуруқ экстракт асосида дори шакллари ишлаб чиқариш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш мақсадга мувофиқлиги белгиланди.

3. Маккажўхори устунчаси билан оғизчаси, наъматак мевалари, майда гулли тоғрайхон ўти, оддий бўймадарон ўти йиғмасидан тажрибаларни

математик режалаштиришнинг Бокс-Уилсон усулидан фойдаланган ҳолда қуруқ экстракт олиш технологияси, экстракция жараёнига экстрагент табиати, хомашёнинг майдалик даражаси, ҳарорати, вақти, экстрагент концентрацияси ҳамда қуритиш жараёнига боғлиқлиги аниқланди ва олинган қуруқ экстрактнинг сифатини баҳолаш ишлари амалга оширилди.

4. Илк бор ўт ҳайдовчи таъсирга эга «STIGMACHOLE-ZEA» қуруқ экстракти таркибидаги биологик фаол бирикмалар фитокимёвий аниқланди, экстракт ва капсула таркибидаги асосий биологик фаол модда - лютеолинга нисбатан флавоноидлар йиғиндиси юқори самарали суюқлик хроматографияси усулида аниқлаш тавсия этилди.

Қуруқ экстрактнинг элемент таркиби индуктив боғланган плазмали масс-спектрометри усулида таҳлил қилинди, натижада 34 та макро- ва микроэлементлар борлиги аниқланди. Шунингдек, экстракт таркибида витаминлар (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР, В<sub>9</sub>), аскорбин кислотаси мавжудлиги, бунда, сувда эрувчи витаминлардан витамин В<sub>9</sub> ва витамин С миқдори, қолган сувда эрийдиган витаминларга нисбатан кўплиги белгиланди ҳамда ЮССХ усулида аниқланган 20 та аминокислотадан 8 таси алмашинмайдиганлар гуруҳига кириши исботланди.

5. Тетрахлорметан билан чақирилган жигарни ўткир шикастланишида «STIGMACHOLE-ZEA» субстанциясининг ривожланган аланинтрансфераза ферментлар фаоллигини, гипербилирубинемия, гипопроteinемия ҳолатларини меъёрлаштириши натижасида холестаза, цитолиз, жигар-хужайра этишмовчилиги каби синдромларни бартараф этиши белгиланди

6. «STIGMACHOLE-ZEA» субстанциясининг тетрахлорметанли ўткир токсик гепатит кечимида ўт секрецияси тезлигини ошириши, ўт кислота, холестерин ва ишқорий фосфатаза миқдорини камайтириши сабабли Аллохол препарати сингари холерик таъсир кўрсатиши исботланди.

7. «STIGMACHOLE-ZEA» субстанциясининг кам захарлилиги, ичакнинг гистаминли ва барий хлорид билан келтириб чиқарадиган қисқариш ва яллиғланишга қарши фаолликларига самарали таъсир этмаслиги белгиланди.

8. Биринчи марта ўт ҳайдовчи таъсирга эга қуруқ экстракт асосида «STIGMACHOLE» капсуласининг мўътадил таркиби ва самарали технологияси ишлаб чиқилди. Шу билан бирга, йиғма асосида «STIGMACHOLE-TEA» фильтр-пакетчали чойи шаклидаги БФҚнинг сифат меъёрлари белгиланиб, маҳаллий фармацевтик корхона «NARPAY VITA ZONE» МЧЖда ишлаб чиқаришга жорий этилди.

9. «STIGMACHOLE» капсуласи учун «Эриш» тестини ўтказиш шароитлари ишлаб чиқилди. «STIGMACHOLE-ZEA» субстанцияси, «STIGMACHOLE» капсулалари ва «STIGMACHOLE-TEA» фильтр-пакетчали чойи учун қадоқлаш материаллари асосланди ҳамда яроқлилик муддатлари 2 йил деб белгиланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 04/30.12.2019. Far.32.01.  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**МАМАТКУЛОВ ЗУХРИДИН УРМОНОВИЧ**

**ТЕХНОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
ЖЕЛЧЕГОННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ  
МЕСТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И РАЗРАБОТКА БАД**

**15.00.01 – технология лекарств**

**14.00.17 – фармакология и клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

**Ташкент -2025**

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за номером B2024.1.DSc/Far42.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net.uz](http://www.ziyo.net.uz)).

Научный консультант:	<b>Ризаев Камал Саидкабарович</b> доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
Официальные оппоненты	<b>Олимов Немат Каюмович</b> доктор фармацевтических наук, профессор <b>Даминова Лола Тургункулатовна</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Халилов Равшанжон Муратжонович</b> доктор технических наук, старший научный сотрудник
Ведущая организация:	<b>Таджикский национальный университет</b>

Защита диссертации состоится « 5 » марта 2025 г в 13<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.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: [www.info@pharmi.uz](mailto:www.info@pharmi.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 68 ) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан « 17 » февраля 2025 года

(Реестр протокола № 68 от « 17 » февраля 2025 года)



**А.Ф. Дусматов**  
Заместитель председателя Научного совета, и.о. председателя учёных заседаний, д.фарм.н., профессор

**Ё.С. Кариева**  
Учёный секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, д.фарм.н., профессор

*Урманова*  
**Ф.Ф. Урманова**  
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, д.фарм.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние двадцать лет число людей с различными патологиями печени и желчевыводящих путей, особенно хроническими заболеваниями, превысило 2,8 миллиарда. Заболевания желчевыводящих путей провоцируются чрезмерным употреблением пищи, а также застоем желчи из-за малоподвижного образа жизни, воспалением желчевыводящих путей, нарушением выработки и циркуляции желчи. В связи с этим, в целях профилактики и лечения подобных заболеваний важно обеспечить население безопасными лекарственными препаратами и биологически активными добавками, разработанными из сырья местных лекарственных растений, доказать их эффективность, основываясь на результатах доклинических испытаний.

С целью повышения терапевтической активности лекарственных растений, широко используемых в мире, проводятся научные исследования по созданию различных композиций, полному выделению биологически активных веществ из их состава и проведению доклинических исследований, созданию различных форм лекарственных средств и биологически активных добавок на основе этих БАВ. В связи с этим, особое внимание уделяется исследованиям по разработке фиточаев, экстрактов и технологии других удобных для применения лекарственных форм из отечественных лекарственных растений, осуществлению работ по стандартизации, обеспечению стабильности, доказательству их эффективности на основе фармакологических исследований.

В результате масштабных реформ, проводимых в системе здравоохранения республики, в частности в фармацевтическом секторе, с целью охраны здоровья населения достигаются определенные результаты по всестороннему изучению местных лекарственных растений и их применению в медицинской практике, по расширению ассортимента безопасных и высококачественных лекарственных средств и биологически активных добавок. В 22-ой цели Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы установлены такие важные задачи, как «Увеличение объёма производства продукции фармацевтической промышленности в три раза и доведение уровня обеспечения внутреннего рынка отечественными лекарственными средствами до 80% ...»<sup>1</sup>. В связи с этим, большое значение приобретает дальнейшее развитие отечественных фармацевтических предприятий, разработка состава и технологии безопасных, импортозамещающих лекарственных средств и биологически активных добавок, а также доказательство их фармакологической активности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-4670 от 10 апреля 2020 года «О мерах по охране,

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 28.01.2022 г. № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы»

культурному выращиванию, переработке дикорастущих лекарственных растений и рациональному использованию имеющихся ресурсов», ПП-4901 от 26 ноября 2020 года «О мерах по расширению масштаба научных исследований о выращивании и переработке лекарственных растений, развитии налаживания их семеноводства», ПП-251 от 20 мая 2022 года «О мерах по организации культурного выращивания, переработки и широкого использования лекарственных растений в лечении», Указом Президента Республики Узбекистан УП-55 от 21 января 2022 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2022 - 2026 годах», 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».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>2</sup>.** Научные исследования, направленные на производство лекарственных средств из лекарственного растительного сырья, определение их эффективности с помощью специальных фармакологических тестов, доказательство их безвредности, определение качественных и количественных показателей, проводятся ведущими научными центрами мира и высшими учебными заведениями, такими как: University of chemistry and technology (Чехия), University of Belgrad (Сербия), Karadeniz Technical University (Турция), University of Split (Хорватия); Pharmaceutical and Food safety Bureau (Япония), Center for Clinical Research and Genomics, Institute Of Oriental Medicine (Китайская Народная Республика), Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Институт общей и экспериментальной биологии (Российская Федерация); Институт токсикологии (Российская Федерация), Научный центр экспертизы изделий медицинского назначения (Российская Федерация).

В результате проведенных в мировом масштабе исследований по анализу химического состава лекарственных растений, в частности по определению полифенольных соединений, изучению фармакотерапевтической активности препаратов, полученных из растительного сырья, их стандартизации в соответствии с требованиями международных нормативных документов, классификации, разработке состава и технологии биологически активных добавок, получен ряд научных результатов, в том числе: методом высокоэффективной жидкостной хроматографии выявлены основные биологически активные вещества видов шиповника и доказана антиоксидантная активность данного сырья (University of chemistry and technology, Чехия); методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой определён элементный состав растения

---

<sup>2</sup> Обзор зарубежных исследований по теме диссертации проведён на основе источников: [www.medline.ru](http://www.medline.ru), [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru), [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru), [mntk.ru](http://mntk.ru), [www.retinajournal.com](http://www.retinajournal.com), [www.djo.harvard.edu](http://www.djo.harvard.edu), [webofscience.com](http://webofscience.com), [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com), [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com), [www.pediatrics.org](http://www.pediatrics.org), [www.oxfordjournals.org](http://www.oxfordjournals.org)

шиповник (University of Belgrad, Сербия); определен химический состав некоторых лекарственных растений, в частности вид и количество полифенолов (Karadeniz Technical University, Турция); идентифицированы полифенолы растений тысячелистник обыкновенный, ромашка, бессмертник, доказана их антиоксидантная и антибактериальная активность (University of Split, Хорватия); определены виды пищевых добавок (Pharmaceutical and Food safety Bureau, Япония); предписано использование эффективных биологически активных добавок среди населения для здорового питания (Center for Clinical Research and Genomics, Institute Of Oriental Medicine, Китайская Народная Республика); создана технология пищевых добавок, обладающих свойством повышать приспособляемость организма к внешним факторам окружающей среды (Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Институт общей и экспериментальной биологии, Российская Федерация); предварительными клиническими исследованиями определена эффективность и безвредность растительных препаратов и БАД (Институт токсикологии, Российская Федерация); создана технология новой лекарственной формы на основе сбора, содержащего сырьё шиповника (Научный центр экспертизы изделий медицинского назначения, Российская Федерация).

В мире ведутся исследования по созданию лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище из растительного сырья, их применению в медицинской практике по имеющимся приоритетным направлениям, сравнительному изучению качественного и количественного анализа биологически активных веществ с использованием современных инструментальных методов, разработке способов получения различных экстрактов, их стандартизации, обеспечению стабильности, безопасности и доказательству их терапевтической эффективности.

**Степень изученности проблемы.** Важное значение имеют научные исследования по фармакогностическому изучению местного растительного сырья, обладающего желчегонными свойствами, такого как столбик с рыльцами кукурузы, трава тысячелистника обыкновенного, плоды шиповника собачьего, трава душицы мелкоцветной, определению содержащихся в них биологически активных веществ, получению из них лекарственных форм и БАД, проведенные такими учеными как Х.Х.Холматов, М.Усуббаев, Х.М.Комилов, Ё.С.Кариева, Ш.Н.Шодмонова, Г.М.Туреева, а также исследования Х.У.Алиева, Р.Т.Туляганова, М.Ж.Аллаевой, Н.А.Абдурахмоновой по определению фармако-токсикологических свойств гепатопротекторных и желчегонных препаратов, полученных на основе местных растений, и внедрению их в медицинскую практику.

В мировом масштабе исследованиями по разработке технологии производства лекарственных средств на основе растений, обладающих желчегонным действием, установлению стандартов качества, изучению терапевтической активности и безопасности, определению механизма действия и разработке рекомендаций по их применению в медицинской

практике занимались следующие ученые: А.И.Абрамова, А.А.Аливердиева, Е.Алексеева, А.А.Алифанов, В.В.Амасов, Е.Е.Лесиовская, Т.Н.Саватеева-Любимова, Н.П.Рукавицына, Е.И.Саканян, О.В.Евдокимова, Т.М.Зубайдова, В.М.Мохов, Камышников В.С., В.Ф.Корсун, С.М.Николаев, Е.В.Корсун, Apurva B., V.Shulzova, N.Chmelarova, Libor M., J.Hajslova, Ivana G.M., Danijela S., Ivica L., Luka K., Sonja S.M., Visnja K., Rezzan A., Yasutada A., Misa M., Paul H., Guth, Eli E., Jonathan D. Kaunitz Ozan E.T., Huseyin S., Oktay, Y., Nimet B., Tlili N., Wang Z.Y., Liu J.G., Li H. и другие.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по разработке сбора оптимального состава, основанного на скрининге 4 видов лекарственного растительного сырья (столбиков с рыльцами кукурузы, травы тысячелистника обыкновенного, плодов шиповника собачьего, травы душицы мелкоцветной) с желчегонными свойствами, созданию технологий получения лекарственного препарата в виде сухого экстракта и биологически активных добавок в виде фиточая и капсулы на основе данного сбора, определению качественных и количественных показателей, проведению доклинических исследований и выработке рекомендаций для их применения в медицинской практике.

**Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертация была выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте в соответствии с планом научно-исследовательской работы «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных препаратов на основе местных лекарственных растений и координационных соединений».

**Целью исследования** является разработка технологии получения желчегонного лекарственного средства нового состава и БАД на основе местного лекарственного растительного сырья (столбиков с рыльцами кукурузы, травы тысячелистника обыкновенного, плодов шиповника, травы душицы мелкоцветной), а также определение их фармакологических свойств.

**Задачи исследования:**

изучение литературных источников по лекарственным растениям на территории Республики Узбекистан, анализ состояния препаратов, полученных из них, на местном фармацевтическом рынке и научное обоснование соотношения компонентов в сборе из желчегонного растительного сырья на основе фармакологического скрининга;

выбор оптимальных условий экстракции для получения субстанции на основе определения факторов, влияющих на полное извлечение флавоноидов из сбора, полученного из столбика с рыльцем кукурузы, травы тысячелистника обыкновенного, плодов шиповника собачьего, душицы мелкоцветковой, с использованием метода математического планирования экспериментов;

определение содержания флавоноидов, аминокислот, витаминов, макро- и микроэлементов в составе полученной субстанции;

сравнительная оценка эффективности нового отечественного препарата «STIGMACHOLE-ZEA» с препаратами Карсил и Аллохол в коррекции цитолиза и печеночно-клеточной недостаточности при остром токсическом гепатите (тетрахлорметаном);

сравнительная оценка влияния на образование желчи при экспериментальном остром токсическом гепатите препарата «STIGMACHOLE-ZEA» с препаратом Аллохол;

изучение противовоспалительной активности и спазмолитического действия лекарственного препарата «STIGMACHOLE-ZEA» при действии различных флогенов;

выбор состава и разработка технологии БАД в форме капсул и фиточая, на основе нового желчегонного сбора и сухого экстракта, а также контроль их качества согласно требованиям нормативных документов;

определение срока годности разработанного лекарственного средства и биологически активных добавок, а также разработка условий проведения теста «Растворение» для капсул «STIGMACHOLE»;

подготовка нормативно-технической документации для получения разрешения на применение рекомендуемой субстанции в медицине и её производство, а также представление их в государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» Министерства здравоохранения РУз.

**Объектом исследования** является сырьё местных лекарственных растений - столбики и рыльцами кукурузы, трава тысячелистника обыкновенного, плоды шиповника собачьего, трава душицы мелкоцветной, а также сухой экстракт «STIGMACHOLE-ZEA», биологически активные добавки «STIGMACHOLE-TEA» и «STIGMACHOLE» капсулы и экспериментальные лабораторные животные.

**Предметом исследования** является выбор состава лекарственного средства и БАД, полученных на основе местного растительного сырья, разработка технологии, установление показателей качества, определение сроков хранения и проведение доклинических испытаний.

**Методы исследования.** Методы исследования. При проведении исследовательских работ использовались современные физико-химические методы анализа (высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой), методы сушки, а также технологические, фармакологические, токсикологические и биохимические методы, а также компьютерные программы, применяемые для математической статистической обработки и математического моделирования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые, основываясь на результатах скрининговых исследований, разработан рациональный состав желчегонного сбора на основе сырья лекарственных растений, произрастающих в Узбекистане - столбиков с рыльцами кукурузы, травы тысячелистника обыкновенного, плодов шиповника собачьего, травы душицы мелкоцветной;

впервые с использованием метода математического планирования разработана оптимальная технология получения сухого экстракта "STIGMACHOLE-ZEA" путем определения факторов, обеспечивающих полное извлечение флавоноидов из сбора на основе местного растительного сырья;

определен аминокислотный, витаминный и элементный состав сухого экстракта "STIGMACHOLE-ZEA" и доказано, что его можно рассматривать в качестве источника этих биологически активных веществ;

установлено, что водный, 40% и 70%-ные спиртовые экстракты "STIGMACHOLE-ZEA" относятся к IV классу - малотоксичных веществ, также доказано, что влияние экстракта «STIGMACHOLE-ZEA», полученного с использованием 40% этилового спирта, на желчеотделение было повышенным по сравнению с контрольной группой и другими экстрактами;

доказано, что субстанция «STIGMACHOLE-ZEA» при остром токсическом гепатите печени, вызванном тетрахлорметаном, в результате нормализации активности ферментов аланинтрансферазы, гипербилирубинемии, гипопроteinемии устраняет такие синдромы, как холестаза, цитолиз, печеночно-клеточная недостаточность;

доказано, что субстанция «STIGMACHOLE-ZEA» обладает холеретическим действием, идентичным с действием препарата Аллохол, вследствие того, что при тетрахлорметановом остром токсическом гепатите данная субстанция увеличивает скорость секреции желчи и уменьшает количество желчной кислоты, холестерина и щелочной фосфатазы;

выбран состав и разработана научно обоснованная технология БАД в форме капсул «STIGMACHOLE» на основе сухого экстракта желчегонного действия;

в экспериментах *in vitro* для капсул «STIGMACHOLE» определены условия проведения теста «Растворение» для проведения биофармацевтических исследований.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем: определены стандарты качества биологически активных добавок-фиточая «STIGMACHOLE-TEA» и капсул «STIGMACHOLE»;

разработаны и утверждены нормативные документы на биологически активные добавки в форме сухого экстракта «STIGMACHOLE-ZEA», фиточая «STIGMACHOLE-TEA» и капсул «STIGMACHOLE»;

установлены условия хранения и сроки годности сухого экстракта «STIGMACHOLE-ZEA», фиточая «STIGMACHOLE-TEA» и капсул «STIGMACHOLE»;

в сотрудничестве с Институтом химии растительных веществ АН РУз разработан и утверждён опытно-промышленный регламент на сухой экстракт, полученный из сбора на основе местных лекарственных растений;

доказано, что субстанция «STIGMACHOLE-ZEA» оказывает идентичное с препаратами Карсил и Аллохол стимулирующее действие на клетки печени - гепатоциты, устраняет цитолитический, холестатический синдромы, синдром печеночно-клеточной недостаточности, которые

развиваются при повреждении печени, увеличивает выделение желчи из гепатоцитов в результате его положительного воздействия на клетки гепатобилиарной зоны.

**Достоверность результатов исследования.** Достоверность результатов, полученных в ходе исследования, была подтверждена с использованием математических, статистических, технологических, физико-химических, биофармацевтических и доклинических методов исследования с использованием современных методов статистического анализа. Результаты исследования были апробированы в опытно-промышленных условиях.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования объясняется разработкой научно обоснованной технологии получения сухого экстракта «STIGMACHOLE-ZEA» из сбора местного растительного сырья (столбиков с рыльцами кукурузы, травы тысячелистника обыкновенного, плодов шиповника собачьего, травы душицы мелкоцветной) и его очистки от жироподобных веществ, а также установлением норм качества биологически активных добавок - фиточая «STIGMACHOLE-TEA» и капсул «STIGMACHOLE» с использованием современных методов физико-химического анализа.

Практическая значимость результатов исследования заключается в доказанной фармакологической эффективности сухого экстракта «STIGMACHOLE-ZEA», а также в разработке и утверждении, в сотрудничестве с Институтом химии растительных веществ имени академика С.Юнусова АН РУз, нормативных документов, позволяющих внедрить его в медицинскую практику. Кроме того, разработаны и утверждены Технические условия и Технологические инструкции для производства БАД в форме фиточая «STIGMACHOLE-TEA» и капсул «STIGMACHOLE». Производство этого лекарственного средства и БАД способствует уменьшению объемов импортируемой продукции из зарубежных стран, а также расширению ассортимента отечественной продукции.

**Внедрение результатов исследования.** На основании результатов научного исследования по разработке технологии лекарственного средства желчегонного действия на основе местного растительного сырья, фармакологических исследований и разработке биологически активных добавок:

Государственным учреждением «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан утверждена временная фармакопейная статья на субстанцию «STIGMACHOLE-ZEA» (ВФС 42 Уз-5469-2024). В результате получена возможность увеличить ассортимент отечественных лекарственных препаратов желчегонного действия;

Комитетом по санитарно-эпидемиологическому благополучию и охране общественного здоровья Республики Узбекистан утверждены Технические условия (Ту 24442623-003:2023) и технологическая инструкция по производству (Ти 24442623-003:2023) биологически активной добавки

«STIGMACHOLE-TEA» в форме фиточая. В результате получена возможность производства БАД желчегонного действия на ООО «NARPAU VITA ZONE»;

Комитетом по санитарно-эпидемиологическому благополучию и охране общественного здоровья Республики Узбекистан утверждены Технические условия (Ту 24442623-002:2023) и технологическая инструкция по производству (Ти 24442623-002:2023) биологически активной добавки «STIGMACHOLE» в форме капсул. В результате получена возможность увеличить ассортимент расширения ассортимента БАД стимулирующих работу желчевыводящих путей и применяемых в народной и современной медицине;

разработан и утверждён опытно-промышленный регламент на сухой экстракт «STIGMACHOLE-ZEA» (ОПР 42 Уз-5469-2024). В результате утверждения данного документа, в установленном порядке обеспечена разработка и регистрация нормативных документов на желчегонный препарат;

в результате проведённых доклинических исследований доказано, что сухой экстракт «STIGMACHOLE-ZEA» является безвредным по показателю острой токсичности, а также, по специфической фармакологической активности не уступает препарату сравнения (письмо Министерства здравоохранения № 8н-3/280 от 15 октября 2018 года). Это дало возможность производить надёжный и безопасный препарат, обладающий желчегонной активностью.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждались на 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертационной работы опубликованы 18 научных работ, из них 12 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (DSc), в том числе 6 статей опубликовано в республиканских и 6 статей в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, шести глав, вывода, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 199 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена степень изученности проблемы, научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения по

внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации, названная **«Перспективы использования лекарственных растений при получении лекарственных препаратов и биологически активных добавок»**, включает в себя изучение лекарственных растений, применяемых при лечении заболеваний желчевыводящих путей в народной медицине, анализ лекарственных препаратов растительного происхождения на фармацевтическом рынке Республики Узбекистан, важность получения лекарственных средств и биологически активных добавок из лекарственного растительного сырья, систематизированы и обобщены материалы о современных перспективах и преимуществах капсулированных лекарственных форм и их значении в профилактике и лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей, что позволило сформулировать четкие фактические данные о целях и задачах исследования.

На основании собранных данных показана необходимость разработки технологии и изучения фармакологических свойств новых сухих экстрактов и БАД, полученных на основе желчегонного сбора.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Материалы и методы, использованные в научных исследованиях»**, представлены объекты исследования, основные и вспомогательные вещества, используемые в научных исследованиях, инструменты, оборудование, методы физико-химического анализа. По результатам анализа, полученного методом ВЭЖХ, было определено содержание флавоноидов, аминокислот, витаминов, макро- и микроэлементов, содержащихся в сухом экстракте «STIGMACHOLE-ZEA» и капсулах, полученных на его основе.

Были изучены такие показатели как, острая токсичность и желчегонные свойства, водного, 40% и 70%-ного спиртовых экстрактов «STIGMACHOLE-ZEA», а также их влияние на выделение желчи и состав желчи при остром тетрахлорметановом отравлении. Также, изучены противовоспалительные и спазмолитические свойства выбранного сухого экстракта «STIGMACHOLE-ZEA», полученного экстракцией 40%-ным этанолом и проанализированы биохимические показатели сыворотки крови крыс, которым был введён этот экстракт.

Для определения безопасности анализируемых сборов № 1,2,3,4, были отобраны 36 шт. белых лабораторных мышей с массой тела 19-21 гр. Животные были разделены на группы по 6 штук и каждому из них пероральным путём, однократно был введен образец в дозировке- 6000 мг/кг и 10000 мг/кг (0,3 мл ва 0,5 мл). Животные были под постоянным наблюдением до начала эксперимента и после, в течение 14 суток.

Определение желчегонной активности анализируемых сборов № 1,2,3,4, проводилось на белых лабораторных мышях с массой тела 18-20 гр. За 30 часов до начала эксперимента животные были ограничены в пище. Образцы изучаемых препаратов были введены перорально в дозировке- 10 мл/кг.

Острая токсичность и специфическая активность водного, 40% и 70%-ного спиртовых экстрактов «STIGMACHOLE-ZEA», полученных из сбора №3, были изучены на 36 белых лабораторных мышах.

Желчегонная активность водного, 40% и 70%-ного спиртовых экстрактов «STIGMACHOLE-ZEA», были изучены на 30 белых лабораторных мышах разного пола с массой тела 20-24 г. За 24 часа до начала эксперимента была прекращена подача пищи животным. В качестве препарата сравнения была использована настойка шиповника (серия 020323; срок годности 01.03.2025; производитель ООО «Zamona Rano») в дозировке 5 мл/кг. Через 60 минут от начала эксперимента, животные были приведены в бессознательное состояние с помощью эфира, далее извлекали печень путем разрезания брюшной полости.

Для сравнения воздействия на выделение желчи, а также её состав водного, 40% и 70%-ного спиртовых экстрактов «STIGMACHOLE-ZEA» с препаратом Аллохол (АО Sopharma, Болгария), были выбраны 24 шт. белых беспородных крыс со средним весом 160-210 грамм. Для создания экспериментальной модели острого токсического гепатита, гепатит был вызван введением под кожу масляного раствора 50%-тетрахлорметана в дозировке 0,5 г/100 г в течение 4 дней.

На 6 и 12 дни фармакотерапии «STIGMACHOLE-ZEA» при остром тетрахлорметановом гепатите, на модели сыворотки крови крыс изучена динамика изменения количества щелочной фосфатазы и альбумина, общего и связанного билирубина, показатели АлАТ и АсАТ («HUMALYZER Primus», Германия).

В третьей главе диссертации, названной «**Подбор состава и разработка технологии получения сухого экстракта «STIGMACHOLE-ZEA» и проведение фармакологических исследований**», были изучены 4 экспериментальных сбора в различных пропорциях, состоящих из таких компонентов как: столбики с рыльцами кукурузы, трава тысячелистника обыкновенного, плоды шиповника собачьего, трава душицы мелкоцветной.

В результате проведённых фармакологических исследований, настой сбора №3, в отличие от сборов №1, 2 и 4, увеличил в 4.48 раз тяжесть желчи по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты исследования желчегонной активности сборов № 1, 2, 3, 4 ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )

Группа	Количество животных	Выделенная желчь, мг
Контроль	6	7,58 ± 0,59
1- сбор	6	25,22 ± 3,03 <sup>x</sup>
2- сбор	6	22,17 ± 2,33 <sup>x</sup>
3- сбор	6	33,97 ± 3,16 <sup>xy</sup>
4- сбор	6	26,38 ± 2,08 <sup>x</sup>

Примечание: x- разница в доверительном индексе  $P < 0.05$  при сравнении с контрольными значениями; y – разница при сравнении показателей сбора №3 с доверительным индексом при  $P < 0.05$ .

Исследование специфической активности сборов № 1, 2, 3, 4, разработанных в результате фармакологических исследований показали, что сбор №3 (столбики с рыльцами кукурузы (*Zea mays styli cum stigmatis*) - 40 частей; плоды шиповника собачьего (*Rosae fructus*) - 20 частей; трава душицы мелкоцветной (*Origanum tythanthum herba*) - 20 частей; трава тысячелистника обыкновенного (*Achilleae millefolii herba*) – 20 частей) обладает высоким желчегонным действием, что было научно доказано, и явилось основанием для разработки технологии получения сухих экстрактов на основе сбора №3.

Растительное сырье смешивали в соотношении 2:1:1:1, измельчали в мельнице с ножами и просеивали через сито с размером отверстий 3 мм. Из измельчённого сырья получали сухие экстракты тремя методами. При использовании первого метода, из 1 кг сбора был выделен экстракт-концентрат с помощью паров воды. Далее с помощью оборудования распылительной сушки производства Дании марки «Ангидро», был получен сухой экстракт с выходом 5,0% по отношению к массе сырья.

Во 2-ом методе, 1 кг сбора был экстрагирован 40%-ным этиловым спиртом и получен сухой экстракт с выходом 4,0% по отношению к массе сырья.

Таблица 2

**Исследование острой токсичности сухих экстрактов «STIGMACHOLE-ZEA», полученных экстрагированием водой, 40% и 70% этиловым спиртом**

Водный экстракт									
Кол-во животных	Вес, г	Доза	Путь введения	Случаи смерти	Кол-во животных	Вес, г	Доза	Путь введения	Случаи смерти
		мл/кг					мл/кг		
1	19	6000	Перорально	нет	1	20	10000	Перорально	нет
2	20				2	19			
3	21				3	19			
4	20				4	19			
5	19				5	20			
6	21				6	19			
LD <sub>50</sub>					>10000мг/кг				
Экстракт, полученный экстрагированием 40% этанолом									
Кол-во животных	Вес, г	Доза	Путь введения	Случаи смерти	Кол-во животных	Вес, г	Доза	Путь введения	Случаи смерти
		мл/кг					мл/кг		
1	21	6000	Перорально	нет	1	20	10000	Перорально	нет
2	20				2	20			
3	19				3	19			
4	20				4	19			
5	21				5	20			
6	19				6	19			
LD <sub>50</sub>					>10000мг/кг				
Экстракт, полученный экстрагированием 70% этанолом									
Кол-во животных	Вес, г	Доза	Путь введения	Случаи смерти	Кол-во животных	Вес, г	Доза	Путь введения	Случаи смерти
		мл/кг					мл/кг		
1	20	6000	Перорально	нет	1	20	10000	Перорально	нет
2	20				2	19			
3	19				3	19			
4	19				4	20			
5	21				5	19			
6	21				6	19			
LD <sub>50</sub>					>10000мг/кг				

В 3-м методе, 1 кг сбора был экстрагирован 70%-ным этиловым спиртом и получен сухой экстракт с выходом 4,2% по отношению к массе сырья.

Согласно результатам исследования, показатель LD<sub>50</sub> сухих экстрактов «STIGMACHOLE-ZEA», полученных экстрагированием водой, 40% и 70% этиловым спиртом, выше 10000 мг/кг, что даёт нам сделать вывод что данный экстракт относится к IV классу - малотоксичных веществ.

Установлено влияние экстрактов «STIGMACHOLE-ZEA», полученных экстрагированием водой, 40% и 70% этиловым спиртом, на выделение желчи: при введении в организм животного водного экстракта в дозировке 250 мг/кг установлено увеличение выделения желчи по сравнению с таковым показателем контрольной группы в 2,68 раз; при введении 40%-ного спиртового экстракта в 3,42 раза; при введении 70%-ного спиртового экстракта - в 2,75 раз. 40%-ный спиртовой экстракт оказывал эффективное воздействие на отделение желчи от клеток печени по сравнению с водным и 70%-ным спиртовым экстрактом (таблица 3).

Таблица 3

Результаты исследования влияния на выделение желчи экстрактов, полученных экстрагированием водой, 40% и 70% этиловым спиртом (M±m; n=6)

Группы	Масса желчи и желчного пузыря, мг	Масса сухого желчного пузыря, мг	Выделенная желчь, мг
Контроль	11,92±1,26	1,42±0,26	10,50±1,29
Водный экстракт, 250 мг/кг	29,5±1,15*	1,33±0,20	28,17±1,21*
40 % спиртовой экстракт, 250 мг/кг	37,17±2,68*	1,25±0,24	35,91±2,64*
70 % спиртовой экстракт, 250 мг/кг	30,5±2,46*	1,67±0,20	28,83±2,51*
Настойка шиповника	29,92±1,42*	1,50±0,22	26,42±1,37*

Напоминание \*- Точность по отношению к показателям контрольных животных -P<0.05

Оптимальные условия для экстракции флавоноидов из сырья сбора «STIGMACHOLE-ZEA» были определены с помощью метода математического планирования экспериментов по Боксу-Уилсону.

Таблица 4

Показатели факторов, влияющих на процесс

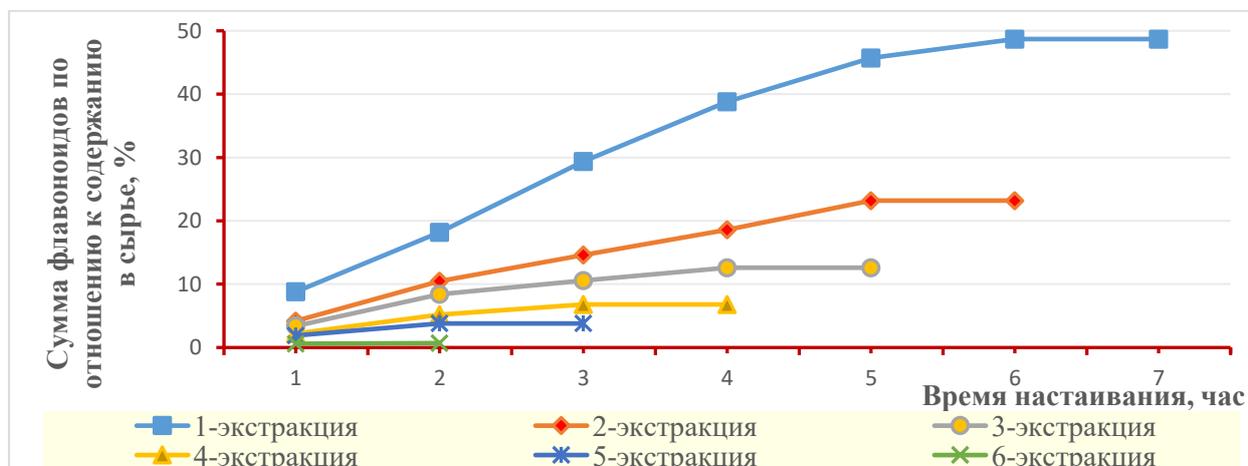
Интервал варьирования факторов, влияющих на процесс	Факторы, влияющие на процесс			
	X <sub>1</sub> Время проведения процесса, час	X <sub>2</sub> Степень измельчённости сырья, мм	X <sub>3</sub> Температура проведения процесса, °C	X <sub>4</sub> Соотношение сырья и экстрагента
Верхний предел	7	7	60	1:6
Средний предел	5	5	50	1:5
Нижний предел	3	3	40	1:4
Интервал варьирования	2	2	10	1

Поскольку желчегонное действие сбора «STIGMACHOLE-ZEA» в значительной степени обеспечивается флавоноидами, в качестве показателя

планирования было выбрано содержание флавоноидов по лютеолину с учетом начального показателя при первом контакте фаз.

Для экспериментов было взвешено по 0,5 кг сырья и при изменении факторов, влияющих на процесс, проводилась экстракция 40% этиловым спиртом. Интервал варьирования факторов, включая верхнюю, нижнюю и среднюю разницу между ними, были определены следующим образом (таблица 4).

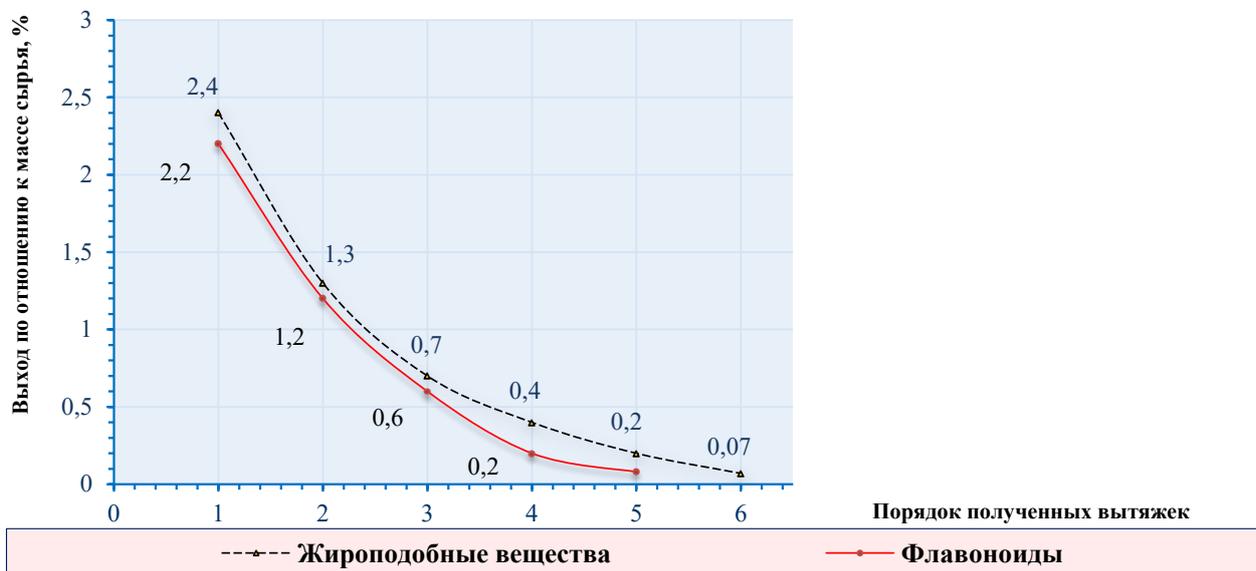
Под влиянием выявленных факторов определялась динамика экстракции флавоноидов в сборе «STIGMACHOLE-ZEA». Для этого в 6 экстракторов объемом 5 л помещали по 0,5 кг сырья с размером частиц 7 мм и заливали 3 л 40% этилового спирта. Процесс экстрагирования проводили при комнатной температуре с разницей в 1 час в каждом экстракторе. В полученных первых вытяжках определяли количество флавоноидов и время первой экстракции. Для определения периода получения второй вытяжки в 6 экстракторах экстрагировали по 0,5 кг сырья при условиях, определенных для первого процесса экстракции. После получения первой вытяжки, в экстракторы было залито 3 л свежего 40%-ного этилового спирта, и, как и в предыдущих экспериментах, экстракция продолжалась с разницей в один час. В полученных вытяжках определяли количество флавоноидов и время первой экстракции. В таком же порядке определяли время извлечения вытяжек экстрактов -3, 4, 5, 6 и 7 (рис. 1).



**Рис.1. Выход суммы флавоноидов из сбора «STIGMACHOLE-ZEA» с течением времени**

На основании результатов эксперимента, представленных на рисунке 1, сделан вывод, что экстракцию флавоноидов из сбора «STIGMACHOLE-ZEA» следует проводить пять раз. В этом случае продолжительность настаивания первого экстракта должна составлять не менее 6 часов, второго – 4, третьего – 3, четвертого и пятого – не менее 2 часов. В соответствии с выбранными условиями было проведено пять процессов экстракции 40%-ным этиловым спиртом, и было обнаружено, что содержание флавоноидов составляет не менее 94,2% от общего количества. Это приемлемый показатель для процесса экстракции.

Результаты исследования, проведенного с целью изучения динамики очистки экстракта из желчегонного сбора из растительного сырья «STIGMACHOLE-ZEA» от посторонних веществ гидрофобного и гидрофильного характера, показали, что после сгущения экстракта, полученного экстрагированием 40%-ным этиловым спиртом и разбавления его водой в соотношении 1:1 его достаточно будет пятикратно экстрагировать хлороформом (рис. 2).



**Рис.2.** Динамика очистки экстракта из сбора «STIGMACHOLE-ZEA» хлороформом от жироподобных веществ и экстракции флавоноидов из очищенного кубового остатка

Сушку флавоноидов выделенных из сбора «STIGMACHOLE-ZEA» проводили в условиях вакуума и разрежения, под воздействием инфракрасного излучения, при использовании оборудования принудительной вентиляции воздуха и распылительной сушки. Низкое содержание влаги в сухом экстракте, полученном по способу 5, по сравнению с другими рассмотренными образцами, можно оценить, как еще одно преимущество этого образца, и для сушки флавоноидов, полученных из сбора «STIGMACHOLE-ZEA», было выбрано распылительное сушильное устройство (таблица 5).

Таблица 5

**Влияние способа сушки на выход сухого экстракта и показатель влаги сбора «STIGMACHOLE-ZEA»**

Порядок образцов	Выход сухого экстракта по отношению к массе сырья, %	Время, затраченное на процесс сушки, час	Количество сухого экстракта не прошедшего через сито, %	Процентное содержание влаги в сухом экстракте
1	5,42	22	15,25	8,75
2	5,05	11	7,67	4,15
3	5,65	9	9,50	6,76
4	4,93	5	5,82	5,35
5	4,25	0,5	-	3,62

Исследования по выбору оптимальных условий сушки флавоноидов, извлечённых из сбора сырья «STIGMACHOLE-ZEA», в устройстве для распылительной сушки показали, что с повышением температуры на входе доля влаги в сухом экстракте уменьшается. Исходя из полученных результатов, было установлено что при сушке флавоноидов извлечённых из сбора сырья «STIGMACHOLE-ZEA» в устройстве распылительной сушки температура сушилки на входе должна составлять 190 °С, а температура на выходе – 75 °С (таблица 6).

Таблица 6

**Влияние температуры сушильного устройства на выход сухого экстракта и показатель влажности сбора «STIGMACHOLE-ZEA»**

Температура сушильного устройства, °С		Показатель влажности сухого экстракта, %	Выход сухого экстракта по отношению к массе сырья, %
На входе	На выходе		
160	65	7,9	3,05
170	70	7,6	3,22
175	70	6,4	4,57
185	75	4,4	4,30
190	75	3,8	4,24
200	85	2,4	3,36

Результаты исследований, проведенных с целью определения того, с какой скоростью необходимо распылять высушиваемый раствор в сушильное устройство, показали, что выход сухого экстракта является самым высоким, когда скорость подачи высушиваемого раствора в устройство составляет 5 л/ч (таблица 7).

Таблица 7

**Влияние скорости передачи высушиваемого раствора на распылительное устройство на выход сухого экстракта и показатель влажности сбора «STIGMACHOLE-ZEA»**

Скорость передачи высушиваемого раствора на прибор распылительной сушки, л/час	Показатель влажности сухого экстракта, %	Выход сухого экстракта по отношению к массе сырья, %
2	1,7	3,46
3	2,3	3,65
4	3,4	3,80
5	3,7	4,26
6	8,2	4,02

Результаты эксперимента по определению того, сколько сухого остатка должно быть в высушиваемом растворе, представлены в таблице 8. При высушивании флавоноидов, извлечённых из сбора сырья «STIGMACHOLE-ZEA» в распылительном устройстве, было установлено, что доля сухих веществ в высушиваемом растворе должна составлять 15%.

Таблица 8

**Влияние количества сухих веществ в составе высушиваемого раствора на выход сухого экстракта и показатель влажности сбора «STIGMACHOLE-ZEA»**

Доля количества сухих веществ в составе высушиваемого раствора, %	Показатель влажности сухого экстракта, %	Выход сухого экстракта по отношению к массе сырья, %	Цвет сухого экстракта
5	6,5	3,65	Светло коричневый
10	3,6	4,28	Светло коричневый
15	2,8	4,25	Светло коричневый
20	2,4	3,86	Коричневый
25	1,9	3,52	Тёмно коричневый

На основании результатов исследования, проведенного с целью изучения влияния давления подачи высушиваемого раствора к форсунке, был сделан вывод о том, что процесс сушки будет эффективен, если давление при транспортировке водного раствора флавоноидов, полученных из сбора «STIGMACHOLE-ZEA» в сушильную установку будет составлять не менее 0,1 МПа и не более 0,15 МПа (таблица 9).

Таблица 9

**Влияние давления подачи высушиваемого раствора к форсунке сушильного аппарата на выход сухого экстракта и показатель влажности сбора «STIGMACHOLE-ZEA»**

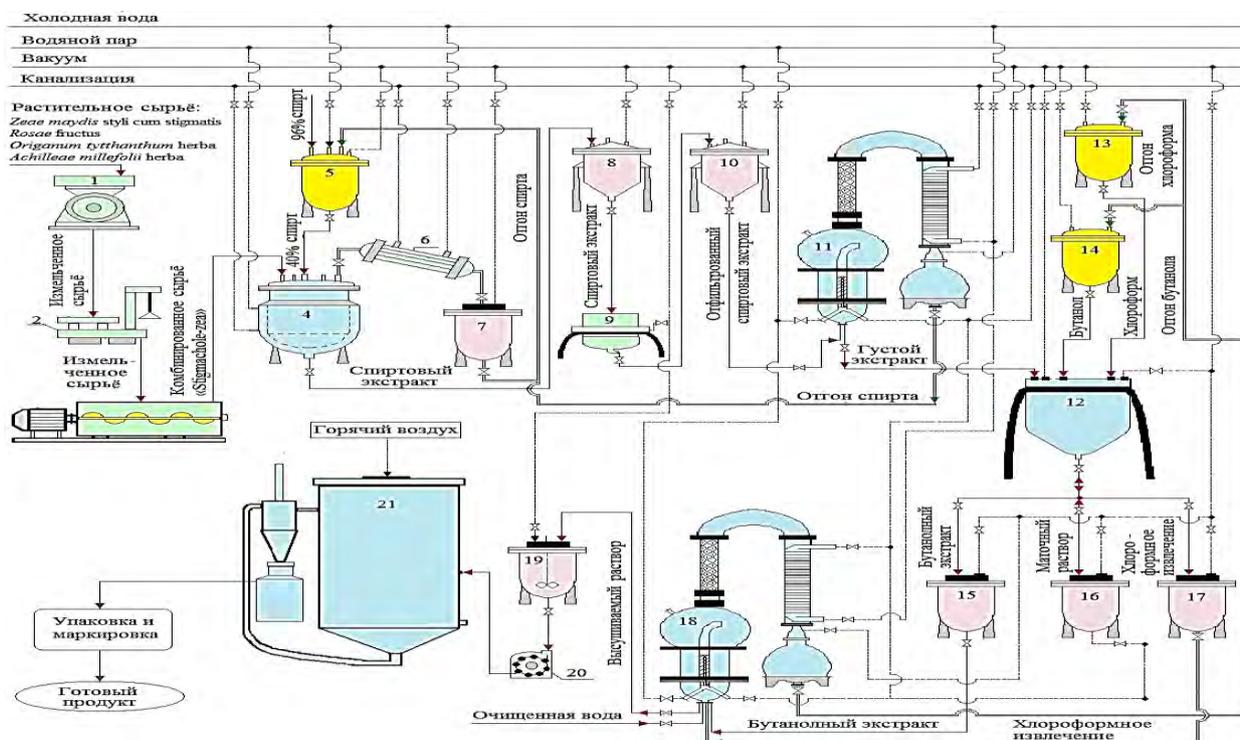
Давление подачи высушиваемого раствора к форсунке, МПа	Показатель влажности сухого экстракта, %	Выход сухого экстракта по отношению к массе сырья, %
0,05	5,8	3,67
0,10	3,6	4,23
0,15	2,9	4,25
0,20	2,3	3,82

На основании полученных результатов была разработана технология получения сухого экстракта желчегонного действия из сбора «STIGMACHOLE-ZEA» (рис. 3).

2,15 кг сухого экстракта в сборнике оборудования распылительной сушки (21) проверяются на соответствие требованиям нормативно-технической документации. После проведения контроля качества упаковываются, маркируются и передаются на склад для хранения. Разработанная технология была проверена путем получения 5-ти серий сухого экстракта и было обнаружено что по качеству они практически одинаковы. Установлено, что содержание флавоноидов в сухих экстрактах составляет от 2,4% до 2,8%. Выход сухого экстракта составил 4,0 - 4,6% от массы сырья, а доля влаги в сухих экстрактах составила 2,8 - 3,5%. Это свидетельствует о том, что разработанная технология является рентабельной.

Поскольку эффективность сухого экстракта, полученного экстракцией 40% этанолом была доказана, в последующих экспериментах, с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой определяли содержащиеся в нем макро- и микроэлементы - на приборе ICP-MS at 7700 SX № JP14303170 компании «Agilent Technologies». Было обнаружено, что

сухой экстракт «STIGMACHOLE-ZEA» содержит необходимые для жизнедеятельности человека элементы: кальций - 5700 мг/кг, фосфор - 4200 мг/кг, калий - 32000 мг/кг, натрий - 430 мг/кг, бор - 1,08 мг/кг, цинк - 49,0 мг/кг, железо - 190 мг/кг, магний - 2700 мг/кг и ряд других микроэлементов в различных количествах, которые свидетельствуют о высокой ценности сухого экстракта «STIGMACHOLE-ZEA».



1-мельница, 2-весы, 3-смеситель, 4-экстрактор, 5, 13, 14-измерительные ёмкости, 6-теплообменный аппарат, 7, 8, 10, 15, 16, 17, 19 - сборники, 9-фильтр, 11, 18-паровые установки, 12-реактор, 20-насос, 21-распылительное устройство.

**Рис.3. Аппаратурная технологическая схема производства сухого экстракта желчегонного действия из сбора «STIGMACHOLE-ZEA»**

Впервые, для определения водорастворимых витаминов, содержащихся в сухом экстракте «STIGMACHOLE-ZEA» был использован метод ВЭЖХ. В результате была определена высота пика, основанная на времени удерживания витаминов, содержащихся в сухом экстракте, в выбранных условиях. При этом, время удерживания тиамин гидрохлорида ( $B_1$ ) составило 9,143 минуты, рибофлавина ( $B_2$ ) – 14,597 минуты, пиридоксина ( $B_6$ ) – 11,399 минуты, витамина  $B_9$  – 13,302 минуты, аскорбиновой кислоты (C) – 5,005 минуты. Соответственно, количественное содержание витаминов составило: тиамин гидрохлорид ( $B_1$ ) - 0,0104 мг, рибофлавин ( $B_2$ ) - 0,1136 мг, пиридоксин ( $B_6$ ) - 0,3994 мг, никотинамид (PP) - 0,0144 мг, витамин  $B_9$  - 1,3764 мг, аскорбиновая кислота (C) - 1,6923 мг.

Аминокислоты в сухом экстракте «STIGMACHOLE-ZEA» были идентифицированы с помощью хроматографа «Agilent Technologies 1200». Количество каждой идентифицированной аминокислоты относительно суммы аминокислот в мг/г приведено в таблице 10.

Таблица 10

**Метрологический анализ определения количества аминокислот по методу ВЭЖХ**

№	Общая масса аминокислот, мг/г	Результаты метрологического анализа
1.	83,80965	$X_{cp}=83,80965$ $S^2=0,00144$ $S=0,03799$ $\Delta x=0,04723$ $\nu_e=0,20460$
2.	83,80955	
3.	83,80945	
4.	83,80975	
5.	83,80985	

Согласно проведенному исследованию, было установлено содержание, в общей сложности, 22 аминокислот. Количество аминокислот (мг/г) уменьшается в следующем порядке: Glu(15,03) > Asp(5,41) > Pro(7,85) > Thz(7,74) > His(5,93) > Ma(5,88) > Leu(5,48) > Met(3,10) > Arg(2,43) > Lis(2,29) > Val (2,01) > Ile(1,90) > Sis(1,39) > Gly(1,14) > Tyr(0,88) > Ser(0,52) Phe(0,23) и т.д.

Для определения флавоноидов в субстанции «STIGMACHOLE-ZEA» применен метод ВЭЖХ. Количество лютеолина составило 2,2626%, при этом, средняя погрешность по отношению к лютеолину составила 0,44% (таблица 11).

Таблица 11

**Метрологическая характеристика результатов определения количества лютеолина, содержащегося в субстанции “STIGMACHOLE - ZEA”**

№	X%	$X_{cp}$	$S^2$	S	$S_x$	t(95%,4)	$\Delta X$	$\Delta X_{cp}$	Э, %	E, % <sub>cp</sub>
1	2,2700	2,2626	$6380 \times 10^{-4}$	$7988 \times 10^{-2}$	$3572 \times 10^{-2}$	2,78	$2221 \times 10^{-1}$	$9931 \times 10^{-2}$	0,98	0,44
2	2,2680									
3	2,2650									
4	2,2600									
5	2,2500									

При изучении влияния стандартизованного сухого экстракта «STIGMACHOLE-ZEA», полученного экстракцией 40% этанолом на восстановление поврежденных клеток печени при создании модели острого токсического поражения печени, вызванного тетрахлометаном, в сравнении с гепатопротекторными препаратами Карсил и Аллохол, основываясь на полученных результатах было доказано, что исследуемый препарат устраняет холестаза, цитолиз и синдромы печеночно-клеточной недостаточности, усугубляемые тетрахлометаном наравне с препаратами сравнения (таблица 12).

В частности, было установлено, что исследуемое вещество увеличивало количество АлАТ и АсАТ на 6-й день лечения максимум на 66,36% и 52,4% по сравнению с показателями контрольной группы, Аллохол также повышал их активность за тот же период максимум на 68,68% и 46,01% соответственно, при фармакотерапии препаратом Карсил было установлено, что такие положительные изменения наблюдались на 12-й день эксперимента (63,4% и 44,92%).

Таблица 12

**Влияние на активность ферментов АлАТ и АсАТ в сыворотке крови крыс при тетрахлорметановом остром гепатите (ТХМОГ), n=6**

Группы	Активность ферментов и сроки лечения			
	АЛТ, У/л		АСТ, У/л	
	6 день	12 день	6 день	12 день
Интактная	46,68±4,61	52,93±6,18	93,59±9,81	86,58±9,27
ТХМОГ+H <sub>2</sub> O	140,56±10,40 <sup>x</sup>	121,62±15,19 <sup>x</sup>	171,95±12,13 <sup>x</sup>	146,93±22,03 <sup>x</sup>
ТХМОГ+ «STIGMACHOLE -ZEA»	47,28±8,95 <sup>x,y</sup>	51,72±7,99 <sup>x,y</sup>	81,63±19,81 <sup>x,y</sup>	99,75±11,00 <sup>x,y</sup>
ТХМОГ+Карсил	59,38±7,14 <sup>x,y</sup>	44,51±2,70 <sup>x,y</sup>	113,14±8,27 <sup>x,y</sup>	80,93±8,31 <sup>x,y</sup>
ТХМОГ+Аллохол	44,03±7,13	47,51±8,12	92,83±8,94	94,75±10,08

Примечание: x – разница по отношению к интактным крысам (P<0,05), y – по отношению к интактной группе (P<0,05)

Значит, исследуемая субстанция «STIGMACHOLE-ZEA» при ТХМОГ оказывает более эффективное действие на активность фермента аланинтрансферазы АлАТ в сыворотке крови крыс по сравнению с препаратом Карсил и равное действие с препаратом Аллохол. Также, было обнаружено, что он оказывает более эффективное влияние на активность АсАТ в сыворотке крови по сравнению с аналогичными гепатопротекторными препаратами.

Кроме того, на 12 день фармакотерапии препаратом «STIGMACHOLE-ZEA», у крыс подвергшихся воздействию тетрахлорметана при ТХМОГ, уровни общего билирубина и связанного билирубина в сыворотке крови повышались по сравнению контрольной группой, при этом уровень общего билирубина поднялся на 83,46%, а уровень связанного билирубина – на 55,88% (таблица 13). Препараты Карсил и Аллохол оказали одинаковое влияние на эти показатели (79,53%; 50% и 79,13%; 58,82%). Уровни общего и связанного билирубина в сыворотке крови, сниженные в результате воздействия тетрахлорметана при ТХМОГ, при лечении лекарственными препаратами эффективно повлияли на уровень неизмененных показателей.

Таблица 13

**Динамика изменения количества билирубина в сыворотке крови крыс на 12 день исследования при ТХМОГ, n=6**

Показатели	ТBil, mmol/l	DBil, mmol/l
Интактная	0,61±0,04	0,15±0,02
ТХМОГ +H <sub>2</sub> O	2,54±0,10 <sup>x</sup>	0,34±0,04 <sup>x</sup>
ТХМОГ +«STIGMACHOLE-ZEA»	0,42±0,10 <sup>x,y</sup>	0,15±0,03 <sup>x,y,z</sup>
ТХМОГ+Карсил	0,52±0,11 <sup>x,y</sup>	0,17±0,04 <sup>x</sup>
ТХМОГ +Аллохол	0,53±0,14	0,14±0,03 <sup>x</sup>

Примечание: x – по отношению к показателям интактных крыс (P<0,05), y – по отношению к показателям группы нездоровевших крыс (P<0,05), z – по отношению к показателям крыс сравнительной группы (ОГ+Карсил) (P<0,05).

Известно, что щелочная фосфатаза (ЩФ) присутствует в стенках печеночных желчных протоков, и увеличение ее количества в печени, желчных протоках приводит к проблемам в печени, желчевыводящих путях и разрушению печени или нарушению оттока желчи. В результате повышения

активности ЩФ (щелочной фосфатазы) в крови развивается внепеченочная обструкция желчных протоков, то есть холестаза. Также холестаза вызывается повреждением желчных протоков, включая гепатобилиарное повреждение печени и нарушение транспорта желчи из желчных протоков.

Таблица 14

**Динамика фармакотерапии активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс при остром токсическом гепатите,  $M \pm m$ ,  $n=6-7$**

Группы	Активность фермента и длительность фармакотерапии	
	ALP, УЛ	
	6 день	12 день
Интактная	257,02±13,73	225,19±10,18
ТХМОГ +H <sub>2</sub> O	379,90±26,89 <sup>a</sup>	351,91±35,37 <sup>a</sup>
ТХМОГ +«STIGMACHOLE-ZEA»	256,70±25,52 <sup>a,б,в</sup>	255,05±6,29 <sup>б,в</sup>
ТХМОГ +Аллохол	230,09±25,10 <sup>a,б,в</sup>	131,12±34,34 <sup>б,в</sup>
ТХМОГ +Карсил	225,03±34,52 <sup>a,б</sup>	197,17±13,03 <sup>a,б</sup>

Примечание: а – разница по отношению к интактным крысам ( $P<0,05$ ), б – по отношению к показателям группы нездоровевших крыс ( $P<0,05$ ), в – по отношению к показателям крыс сравнительной группы (ОГ+Аллохол) ( $P<0,05$ ).

Следовательно, в последующих экспериментах было изучено влияние субстанции «STIGMACHOLE-ZEA» на процесс холестаза посредством изменения динамики щелочной фосфатазы в сыворотке крови. На 6-й день фармакотерапии исследуемой субстанцией было обнаружено, что активность щелочной фосфатазы снижена на 32,43% по сравнению с контрольной группой, а также на 39,44% и 40,77% под действием желчегонных препаратов Аллохол и Карсил (таблица 14).

Аналогичным образом, снижение уровня сывороточного альбумина при остром гепатите при воздействии субстанции «STIGMACHOLE-ZEA» резко возросло на 96,02% на 6-й день эксперимента по сравнению с показателями контрольной группы «STIGMACHOLE-ZEA», в то время как Карсил повысил этот показатель - на 87,42%, а Аллохол был эффективен только на 12-й день эксперимента (81,94%) (таблица 15).

Таблица 15

**Динамика изменения количества альбумина при фармакотерапии течения ТХМОГ**

Группы	Количество альбумина (г/л) и длительность фармакотерапии	
	6 день	
	6 день	12 день
Интактная	3,61±0,25	3,28±0,45
ТХМОГ+H <sub>2</sub> O	1,51±0,16 <sup>a</sup>	1,55±0,34 <sup>a</sup>
ТХМОГ+«STIGMACHOLE-ZEA»	2,96±0,31 <sup>a,б,в</sup>	2,61±0,28 <sup>б,в</sup>
ТХМОГ+Карсил	2,83±0,13 <sup>a,б</sup>	2,52±0,34 <sup>a,б</sup>
ТХМОГ+Аллохол	2,68±0,28	2,82±0,34

Примечание: а – разница по отношению к интактным крысам ( $P<0,05$ ), б – по отношению к показателям группы нездоровевших крыс ( $P<0,05$ ), в – по отношению к показателям крыс сравнительной группы (ОГ+Аллохол) ( $P<0,05$ ).

Следовательно, можно сделать вывод, что «STIGMACHOLE-ZEA» эффективно воздействует на сниженное количество альбумина в крови при

остром гепатите, активируя синтетические процессы в гепатоцитах по сравнению с препаратом Карсил.

На основании полученных выше результатов можно сделать вывод, что субстанция «STIGMACHOLE-ZEA», также как препараты Карсил и Аллохол, оказывает стимулирующее действие на клетки гепатоцитов печени, устраняя синдромы цитолитической, холестатической, печеночно-клеточной недостаточности, которые развиваются при поражении печени, в результате его положительного влияния на гепатобиллярную систему, тем самым усиливая выделение желчи из гепатоцитов.

Субстанция «STIGMACHOLE-ZEA» и лекарственное средство Аллохол увеличили количество желчи, уменьшенной при течении ТХМОГ, по отношению к контрольной группе на 19,96 и 25,3 мг. Кроме того, они в значительной степени ( $P < 0,05$ ) увеличили сухую массу желчного пузыря.

Также, исследуемая субстанция увеличила количество пониженной в результате воздействия тетрахлорметана желчной кислоты в составе желчи и холестерина на 40,8% ( $P < 0,05$ ) и 25,4% ( $P > 0,05$ ). При этом холатохолестериновый коэффициент (ХХК) составил в среднем  $32,6 \pm 5,8$ . При воздействии Аллохола этот показатель составил 41,9% ( $P < 0,05$ ) (таблица 16).

Таблица 16

**Влияние 40% этанольного экстракта «STIGMACHOLE-ZEA» на выделение желчи при модели острого гепатита под воздействием тетрахлорметана ( $M \pm m$ ;  $n=6$ )**

Группа	Желчь, мл	Желчная кислота, мг	Холестерин, мг	ХХК
Интактная	$2,41 \pm 0,13$	$10,74 \pm 0,64$	$0,367 \pm 0,04$	$30,8 \pm 3,1$
Контроль +ОГ	$1,05 \pm 0,08^*$	$4,72 \pm 0,74^*$	$0,181 \pm 0,01^*$	$26,5 \pm 4,2$
Сухой экстракт+ОГ	$1,52 \pm 0,13^{*,**}$	$6,64 \pm 0,58^{*,**}$	$0,227 \pm 0,03^*$	$32,6 \pm 5,8$
Аллохол+ОГ	$1,49 \pm 0,08^{*,**}$	$6,90 \pm 0,45^{*,**}$	$0,167 \pm 0,02^*$	$41,8 \pm 8,9$

Напоминание \*- Точность по отношению к показателям интактных животных -  $P < 0,05$ ; \*\* Точность по отношению к показателям контрольных животных -  $P < 0,05$

Исходя из приведенных выше данных, можно сделать вывод, что исследуемое вещество обладает желчегонным действием, подобно препарату Аллохол, усиливающему секреторную функцию клеток печени.

Следовательно, субстанция «STIGMACHOLE-ZEA» может быть рекомендована для применения в составе фармакотерапии комплексного лечения гепатитных заболеваний, сопровождающихся образованием холецистита, холангита, желчекаменной болезни.

В последующих экспериментах было обнаружено, что сухой экстракт «STIGMACHOLE-ZEA» не оказывает спазмолитического действия на кишечник, вызванный гистамином и хлоридом бария, и не оказывает эффективного действия на асептические воспаления, вызванные декстраном.

В четвертой главе диссертации, названной «Разработка технологии биологически активной добавки «STIGMACHOLE» в форме капсул», описано приготовление массы методом влажного гранулирования с использованием вспомогательных веществ для улучшения технологических свойств сухого экстракта и упаковки в капсулы. При разработке БАД в виде

капсул «STIGMACHOLE» представлены методы подбора рационального состава, разработки технологии и определения показателей качества. Кроме того, в экспериментах *in vitro* для биофармацевтических исследований определены условия теста «Растворение» для капсул «STIGMACHOLE».

Таблица 17

Составы, изученные для выбора конкретного состава для капсулы «STIGMACHOLE»

№	Ингредиенты, изученные для подбора состава	Составы, мг									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Основной фармацевтический ингредиент</b>											
1.	«STIGMACHOLE-ZEA» сухой экстракт	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
<b>Вспомогательные вещества</b>											
1.	Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)	-	40	-	-	-	-	70	50	-	-
2.	Лактозы моногидрат	-	-	40	66	26	60	-	40	-	56
3.	Магния карбонат	60	26	-	30	-	36	-	-	60	-
4.	Картофельный крахмал	36	30	56	-	70	-	26	6	36	40
5.	Кальция стеарат	-	-	4	4	4	-	-	4	-	-
6.	Магния стеарат	4	4	-	-	-	4	4	-	4	4
7.	Этиловый спирт 70%	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-
8.	Этиловый спирт 90%	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+
<b>Масса для одной капсулы, мг</b>		400	400	400	400	400	400	400	400	400	400

Первоначально были определены технологические свойства сухого экстракта, и было установлено, что сухой экстракт состоит из очень мелких частиц (45,10% от массы, размером -250 +125 мкм). Также было определено что такие технологические показатели, как: сыпучесть ( $1,33 \cdot 10^{-3}$  кг/с), насыпная плотность (443,2 кг/м<sup>3</sup>), и угол естественного откоса (52,00 градуса) – являются неудовлетворительными. То есть, это предполагало необходимость при разработке капсулированной формы использовать метод влажной грануляции с добавлением вспомогательных веществ.

При подборе вспомогательных веществ исследования проводились на основе различных композиций, различающихся их видом и количеством. Были использованы такие вещества как: МКЦ, магния гидрокарбонат, лактозы моногидрат, картофельный крахмал, стеараты кальция и магния (таблица 17).

В результате фармакологических исследований была приготовлена масса на основе 10 композиций с учетом того, что количество биологически активного вещества в капсуле «STIGMACHOLE» составляет 300 мг и в ее состав включены вспомогательные вещества. В качестве связующего вещества использовали воду очищенную, 70%-ный и 90%-ный этиловый спирт различной крепости и 3%-ный и 5%-ный крахмальный клейстер.

Технологические свойства масс, полученных при этих композициях, представлены в таблице 18.

Таблица 18

**Результаты исследования технологических свойств капсулируемых масс «STIGMACHOLE», приготовленных по различным составам**

№	Изученные технологические показатели	Исследуемые составы									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	Фракционный состав: мкм, % -250 +125 -125	83,8 16,2	86,9 13,1	90,6 9,4	91,9 8,1	93,5 6,5	91,7 8,3	97,6 2,4	89,4 10,6	84,4 15,6	79,9 20,1
2.	Сыпучесть, 10 <sup>-3</sup> кг/с	3,70	3,93	4,75	5,09	5,20	5,02	5,24	4,55	3,65	3,05
3.	Насыпная плотность, кг/м <sup>3</sup>	370,0	485,5	514,8	585,2	605,1	570,3	616,5	500,6	418,9	350,6
4.	Остаточная влажность, %	10,1	8,6	6,9	5,2	4,8	5,5	4,04	7,3	9,7	10,6
5.	Угол естественного откоса	42,5	40,2	39,0	38,3	36,4	38,78	35,06	39,5	41,05	44,5
6.	Распадаемость, мин.	14,5	12,7	12,15	10,87	11,45	11,70	10,1	12,3	13,46	15,5

Согласно полученным результатам, капсулируемая масса, приготовленная по композиции 7, была выбрана для дальнейших исследований в связи с тем, что ее технологические свойства имеют положительный показатель по сравнению с другими массами.

На основе проведенных исследований была разработана следующая технология капсул «STIGMACHOLE»: субстанция и вспомогательные вещества просеивались через сито и перемешивались до образования однородной массы. Далее, просеянную массу опрыскивали 70%-ным спиртом до образования однородно увлажненной массы. Замоченную массу высушивали в сушильном шкафу при температуре 40-50<sup>0</sup>С до достижения оптимальной влажности и гранулировали. Высушенные гранулы просеивали через сито с диаметром отверстий 1000 мкм. Полученные гранулы подвергались опудриванию заранее взвешенным, определённым количеством смеси МКЦ и магния стеарата. Полученную массу расфасовывали по 0,4 г в капсулы размером 0.

Пятая глава диссертационной работы посвящена **«Разработке технологии биологически активной добавки фиточая «STIGMACHOLE-TEA»»**. *Технология фиточая.* В процессе первичной обработки сырья большое значение придавалось его правильной сушке и было определено следующее: было рекомендовано сушить его слоем толщиной 10-15 см при температуре 30-40 °С, чтобы уменьшить испарение эфирного масла содержащегося в сырье душицы мелкоцветной; в сырье тысячелистника обыкновенного помимо эфирных масел содержатся сесквитерпеновые лактоны хиноголид и гермакранолид, а также алкалоиды, по этой причине сушка сырья проводилась при 50 °С; столбики с рыльцами кукурузы содержит в составе дубильные вещества, витамины и минералы, по этой причине их сушили на открытом воздухе, в тени, при температуре до 40 °С, формируя слой толщиной не более 1 см. Растения, имеющие в своем составе

аскорбиновую кислоту, было рекомендовано сушить при температуре 80-90° С.

На этапах основного технологического процесса изготовления фиточая осуществляются такие действия, как измельчение, просеивание, смешивание и контроль качества. При разработке фиточая изучалось влияние степени измельчения сырья на его технологические свойства. При этом анализировались такие показатели сырья, как коэффициент водопоглощения, удельный вес, объёмная масса, пористость частиц сыпучей массы сырья, объём свободного слоя сырья. Принимая во внимание тот факт, что увеличение степени измельченности сырья, входящего в состав фиточая, в точности соответствует увеличению его поверхности сопряжения, что приводит к увеличению коэффициента поглощения воды сырьем. По этой причине было определено, что желательным является сырье с размером частиц 1-2 мм.

Числовые показатели, такие как: внешний вид, запах и вкус, влажность, общая зола, зола нерастворимая в соляной кислоте, степень измельченности, посторонние примеси, зараженность вредителями, вес содержимого упаковки (1 упаковка), содержание тяжелых металлов, и микробиологическая чистота лекарственного растительного сырья соответствуют требованиям, и эти показатели были использованы при составлении нормативных документов.

В главе шестой, озаглавленной **«Определение срока годности лекарственных средств и биологически активных добавок»**, приведены результаты исследования стабильности лекарственного средства «STIGMACHOLE-ZEA», биологически активных добавок – фиточая «STIGMACHOLE-TEA» и капсул «STIGMACHOLE» естественным методом и с учетом того, что они не меняли свои свойства в течение 24 месяцев, был установлен срок их хранения, равный 2 годам.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. В результате сбора данных о лекарственных растениях произрастающих на территории Республики Узбекистан, а также анализа состояния препаратов желчегонного действия, полученных из них на местном фармацевтическом рынке, было доказано, что местный фармацевтический рынок данной группы лекарственных средств состоит в основном из импортируемых лекарственных средств.

2. Впервые в нашей республике были проведены фармакологические скрининг-тесты по изучению желчегонного действия лекарственного растительного сырья, имеющего достаточные промышленные запасы: столбики с рыльцами кукурузы, трава тысячелистника обыкновенного, плоды шиповника собачьего, трава душицы мелкоцветной, в результате чего были научно обоснованы желчегонные свойства 4х компонентного сбора и разработаны эффективные технологические процессы получения сухого экстракта на его основе. Установлена целесообразность производства и внедрения в медицинскую практику лекарственных форм на основе сухого

экстракта.

3. С использованием метода математического планирования экспериментов по Боксу-Уилсону была разработана технология получения сухого экстракта из сбора, состоящего из сырья столбиков с рыльцами кукурузы, травы тысячелистника обыкновенного, плодов шиповника собачьего, травы душицы мелкоцветной, влияние природы экстрагента, степени измельченности сырья, температуры, времени, концентрации экстрагента и метода сушки на процесс экстракции, были проведены работы по оценке качества полученного сухого экстракта.

4. Впервые фитохимическим методом определены биологически активные вещества в сухом экстракте «STIGMACHOLE-ZEA», обладающем желчегонным действием. Основное действующее вещество экстракта и капсул – сумму флавоноидов в пересчёте на лютеолин, рекомендовано идентифицировать методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Элементный состав сухого экстракта определён методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, в результате идентифицированы 34 макро- и микроэлемента. Кроме того, в сухом экстракте определены витамины (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР, В<sub>9</sub>), доказано наличие аскорбиновой кислоты, а также то, что количественное содержание витаминов В<sub>9</sub> и витамина С больше, чем количество других водорастворимых витаминов. Также, методом ВЭЖХ определено 20 аминокислот, и доказано что 8 из них относятся к группе незаменимых аминокислот.

5. Отмечена способность предотвращения субстанцией «STIGMACHOLE-ZEA» таких синдромов, как печеночно-клеточная недостаточность, холестаза, цитолиз, в результате нормализации случаев повышенной активности алантрансферазы, гипербилирубинемии и гипопроteinемии при остром поражении печени, вызванном тетрахлорметаном.

6. Доказано что субстанция «STIGMACHOLE-ZEA» оказывает холерическое действие, сходное с действием препарата Аллохол, благодаря увеличению скорости выделения желчи при остром токсическом гепатите, вызванном тетрахлорметаном, снижению уровня желчных кислот, холестерина и щелочной фосфатазы.

7. Установлена низкая токсичность субстанции «STIGMACHOLE-ZEA», а также установлено, что субстанция не оказывает эффективного воздействия на сократительную активность кишечника, вызванную гистамином и хлоридом бария, и не обладает эффективной противовоспалительной активностью.

8. Впервые на основе сухого экстракта, обладающего желчегонным действием, был разработан оптимальный состав и эффективная технология капсул «STIGMACHOLE». В то же время, были установлены стандарты качества БАД в виде чая в фильтр-пакетиках «STIGMACHOLE-TEA», что послужило его внедрению в производство на местном фармацевтическом

предприятия ООО «NARPAY VITA ZONE».

9. Были разработаны условия для проведения теста «Растворение» для капсул «STIGMACHOLE». Обоснованы упаковочные материалы для субстанции «STIGMACHOLE-ZEA», капсул «STIGMACHOLE» и чая в фильтр-пакетиках «STIGMACHOLE-TEA», срок годности установлен, равным 2 годам.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF  
DOCTOR OF SCIENCE 04/30.12.2019.Far.32.01 AT THE TASHKENT  
PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**MAMATKULOV ZUKHRIDIN URMONOVICH**

**TECHNOLOGY, PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF A  
CHOLERETIC DRUG BASED ON LOCAL PLANT MATERIALS AND  
DEVELOPMENT OF DIETARY SUPPLEMENTS**

**15.00.01 – drug technology**

**14.00.17 – pharmacology and clinical pharmacology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR  
OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (DSc)**

**Tashkent – 2025**

The title of the dissertation of doctor of pharmaceutical sciences (DSc) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2024.1.DSc/Far42.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the web page of the Scientific Council ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) and on the website of "ZiyoNet" information and education portal: [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net).

**Scientific supervisor:** **Rizayev Kamal Saidakbarovich**  
Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher

**Official opponents:** **Olimov Nemat Kayumovich**  
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor

**Daminova Lola Turgunpulatovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Halilov Ravshanjon Murodjonovich**  
Doctor of Technical Sciences, Senior Researcher

**Leading organization:** **National University of Tajikistan**

Defense will take place on "5" March 2025 at 13<sup>00</sup> at the meeting of Scientific Council DSc. 04/30.12.2019 Far. 32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: [www.info@pharmi.uz](mailto:www.info@pharmi.uz)).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Tashkent Pharmaceutical Institute (№ 68). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on "17" 02 2025.  
(Protocol at the register № 68 dated "17" 02 2025)



**A.F. Dusmatov**  
Deputy chairman of the scientific council  
granting scientific degrees, D.Pharm.Sc.,  
Professor

**E.S. Karieva**  
Scientific secretary of scientific council on  
conferment of scientific degrees,  
D.Pharm.Sc., Professor

**F.F. Urmanova**  
Chairman of scientific seminar under  
scientific council on conferment of  
scientific degrees, D.Pharm.Sc., Professor

## INTRODUCTION (abstract of doctor of science dissertation (DSc))

**The aim of the study** is to develop technology and determine the pharmacological properties of a drug of a new composition and a biologically active additive of choleric action, based on the raw materials of local medicinal plants (column and stigma of the pistil of a corn flower, common yarrow grass, canine rose fruits, oregano herb).

**The object of the study** is the raw materials of local medicinal plants - the column and stigma of a corn flower, yarrow grass, canine rose fruits, oregano herb, and also, dry extract «STIGMACHOLE-ZEA», biologically active additives «STIGMACHOLE-TEA» herbal tea and «STIGMACHOLE» capsules and experimental laboratory animals.

**The scientific novelty of the study** is as follows:

for the first time, a rational composition of a choleric effect, based on raw materials of medicinal plants growing in Uzbekistan - columns and stigmas of corn flower, common yarrow grass, canine rose fruits, oregano herb was developed based on the results of screening studies;

for the first time, using the method of mathematical planning, an optimal technology for the production of dry extract «STIGMACHOLE-ZEA» was developed, which determines the factors that ensure the complete isolation of flavonoids from the collection based on local plant raw materials;

the amino acid, vitamin and elemental compositions of the dry extract «STIGMACHOLE-ZEA» were determined and it was proved that the dry extract can be considered as a source of these biologically active substances;

It was found that the aqueous, 40% and 70% alcohol extracts of «STIGMACHOLE-ZEA» belong to group IV - low toxic substances. Among them, the effect of «STIGMACHOLE-ZEA» extract, in which 40% ethyl alcohol was used as an extractant, increased bile excretion in comparison with the control group and other extracts;

the ability of the substance «STIGMACHOLE-ZEA» to prevent such syndromes as: hepatic cell insufficiency, cytolysis and cholestasis, as a result of normalization of cases of hyperbilirubinemia, hypoproteinemia and progressive activity of alanine transferase enzymes in acute toxic hepatitis of the liver caused by carbon tetrachloride;

it has been proven that the substance «STIGMACHOLE-ZEA» has a choleric effect identical to that of the drug Allohol, due to the fact that in tetrachloromethane acute toxic hepatitis, this substance increases the rate of bile secretion and reduces the amount of bile acid, cholesterol and alkaline phosphatase;

the composition was selected and the technology of scientifically based dietary supplements in the form of «STIGMACHOLE» capsules, based on a dry extract of choleric action, was developed;

*in vitro* experiments for «STIGMACHOLE» capsules have determined the conditions for conducting a «solubility» test for its biopharmaceutical research.

**Implementing findings of research.** Based on the results of scientific

research on the development of technology for a choleric drug based on local plant raw materials, pharmacological research and the development of biologically active additives:

The State institution «Center of pharmaceutical safety» under the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan has approved a temporary pharmacopoeia article for the substance «STIGMACHOLE-ZEA» (TPhA 42 Uz-5469-2024). As a result, this allowed us to expand the range of domestic medicines with choleric action;

The Committee of sanitary and epidemiological welfare and public health protection of the Republic of Uzbekistan approved Technical Specifications (Ts 24442623-003:2023) and technological instructions for production (Ti 24442623-003:2023) for the biologically active additive «STIGMACHOLE-TEA» - herbal tea. As a result, this made it possible to produce dietary supplements of choleric action at «NARPAY VITA ZONE» LLC;

The Committee of sanitary and epidemiological welfare and public health protection of the Republic of Uzbekistan has approved Technical Specifications (Ts 24442623-002:2023) and technological instructions for production (Ti 24442623-002:2023) for the biologically active additive "STIGMACHOLE" capsules. As a result, this made it possible to expand the range of dietary supplements used in folk and modern medicine, stimulating the work of the biliary tract;

a pilot industrial regulation for «STIGMACHOLE-ZEA» dry extract (PIR 42 Uz-5469-2024) was developed and approved. As a result of the approval of this document, the development and registration of regulatory documents for the choleric drug has been provided in accordance with the established procedure;

as a result of preclinical studies, it has been proven that the dry extract of «STIGMACHOLE-ZEA» is not toxic in terms of acute toxicity, and also, in terms of specific pharmacological activity, it is not inferior to the comparison drug (letter of the Ministry of Health No. 8H-3/280 dated October 15, 2018). This made it possible to produce a reliable and safe drug with choleric activity.

**Structure and scope of the dissertation.** The structure of the dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusions, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 199 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I часть (I бўлим; I part)**

1. Mamatkulov Z.U., Rizaev K.S., Tillaeva U.M. Analysis of the range of bile drugs in the pharmaceutical market of the Republic of Uzbekistan //World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences. – 2022. – Vol.8. – Issue 9. – P. (ISSN 2454-2229; SJIF=6,129).

2. Mamatkulov Z.U., Rizaev K.S., Tulaganov R.T., Tillaeva U.M. Experimental studies to study the specific activity of the choleric collection //World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences. – 2022. – Vol.8. – Issue 12. – P. 170-171 (ISSN 2454-2229; SJIF=6,129).

3. Маматкулов З.У., Ризаев К.С. «STIGMACHOLE - ZEA» курук экстрактининг таркибидаги элемент таркибини ўрганиш //Farmatsiya.-2024.- №4.-Б.50-53. (15.00.00; 31.03.2023 й.; 335).

4. Маматкулов З.У., Ризаев К.С., Файзуллаева Н.С. «STIGMACHOLE - TEA» ўт хайдовчи фиточой таркиби ва технологиясини мўтадиллаштириш //Фармацевтика журнали. –2024. - №4. -Б. 25-35. (15.00.00., №2).

5. Маматкулов З.У. Ўзбекистонда ўсувчи ўсимликлар асосида ўт хайдовчи таъсирга эга янги дори воситаларини яратиш //Фармацевтика журнали. –2024. -№4. –Б. 36-42. (15.00.00., №2).

6. Маматкулов З.У., Ризаев К.С. «STIGMACHOLE - ZEA» курук экстракти таркибидаги витаминлар таҳлили //Фармацевтика журнали. –2024.- №4. –Б. 66-70. (15.00.00., №2).

7. Маматкулов З.У., Ризаев К.С., Туляганов Р.Т., Мухитдинова К.Ш. Оценка безопасности и фармакологической эффективности фитосбора желчегонного действия //Euroasian journal of medical and natural sciences. – 2024. – Vol.4. – Issue 2. – P.28-32. (ISSN: 2181-287X; ResearchBib=9,1).

8. Mamatkulov Z.U., Rizaev K.S., Bahktiyorov J.G. Technology for obtaining a dry extract with a choleric effect based on the composition «STIGMACHOLE - ZEA»//Euroasian journal of medical and natural sciences. – 2024. – Vol.4. – Issue 9. – P.151-163. (ISSN: 2181-287X; ResearchBib=9,1).

9. Mamatkulov Z.U., Rizaev K.S. Development of a «Dissolution» test for «STIGMACHOLE» capsules //International bulletin of medical sciences and clinical research. – 2024. – Vol.4. – Issue 8. – P.10-13 (ISSN: 2750-3399; ResearchBib=9,2).

10. Маматкулов З.У., Ризаев К.С., Файзуллаев Ж.Ш. «STIGMACHOLE - TEA» курук экстракти таркибидаги аминокислоталар таҳлили //Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. –2024. - №2. –Б. 33-37. (15.00.00., №4).

11. Маматкулов З.У., Ризаев К.С. «STIGMACHOLE - ZEA» субстанцияси таркибидаги флавоноидлар микдорининг таҳлили //Euroasian journal of medical and natural sciences. – 2024. – Vol.5. – Issue 9. – P.262-269. (ISSN: 2181-287X; ResearchBib=9,1).

12. Маматкулов З.У., Ризаев К.С., Султонова Р.Х., Ражапов А.Ж. «STIGMACHOL-ZEA» субстанциясининг холеретик, холекинетик ҳамда спазмолитик таъсирларини экспериментал шароитда ўрганиш //Farmatsiya.-2024.-№5.-Б.18-24. (15.00.00; 31.03.2023 й.; 335).

## II бўлим (II часть; II part)

13. Маматулов З.У., Ризаев К.С., Туляганов Р.Т. Исследование желчегонной активности сбора «STIGMACHOLE - ZEA» //Материалы III международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию Ташкентского фармацевтического института «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». -Ташкент.-2022. С.337-338.

14. Маматулов З.У., Ризаев К.С. Ўзбекистон Республикаси фармацевтика бозоридаги ўт хайдовчи дори воситаларининг тахлили // Тошкент фармацевтика институтининг 85 йиллигига бағишланган «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» III халқаро илмий-амалий анжуман материаллари. –Тошкент, -2022. Б.105-106.

15. Mamatkulov Z.U. Dry extract technology from «STIGMACHOLE – ZEA» composition //Материалы XI международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации». – Шымкент, 2024. – С. 11-14.

16. Маматкулов З.У., Ризаев К.С. Ўт хайдовчи йиғма таркиби ва технологиясини ишлаб чиқиш //«Фармацевтик технологиянинг замонавий ютуқлари ва истиқболлари» мавзусидаги республика илмий-амалий конференция материаллар тўплами. – Тошкент, – 2024. Б.240-242.

17. Маматкулов З.У., Ризаев К.С. «STIGMACHOLE - ZEA» ўт хайдовчи фиточой сифатини баҳолаш //«Фармацевтик кимёда янги дори воситаларини синтез қилиш муаммолари» мавзусидаги республика илмий-амалий конференция материаллар тўплами (Али Юсупович Ибодов хотирасига бағишланган). – Тошкент. – 2024. Б.97.

18. Маматкулов З.У., Ризаев К.С. Ўт хайдовчи таъсирга эга янги дори воситасини яратиш //«Фармацевтик кимёда янги дори воситаларини синтез қилиш муаммолари» мавзусидаги республика илмий-амалий конференция материаллар тўплами (Али Юсупович Ибодов хотирасига бағишланган). – Тошкент. – 2024. Б.98-99.

Авореферат «Фармацевтика» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб,  
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**Босмахона лицензияси:**



**9338**

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 3,75. Адади 100 дона. Буюртма № 5/25.

Гувоҳнома № 851684.  
«Тирографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.