

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

УМАРОВА ГУЛНОЗА ҚУДРАТИЛЛАЕВНА

ЎЗБЕКИСТОНДА ЎСАДИГАН ЕР БАҒИРЛАГАН ТЕМИРТИКАН
ЎСИМЛИГИНИНГ ФАРМАКОГНОСТИК ТАҲЛИЛИ

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент-2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Умарова Гулноза Қудратиллаевна

Ўзбекистонда ўсадиган ер бағирлаган темиртикан ўсимлигининг фармакогностик таҳлили.....3

Умарова Гулноза Қудратиллаевна

Фармакогностическая характеристика якорцев стелющихся произрастающих в Узбекистане.....21

Umarova Gulnoza Qudratillaevna

Pharmacognostic description of Tribulus terrestris growing in Uzbekistan.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....42

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

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

УМАРОВА ГУЛНОЗА ҚУДРАТИЛЛАЕВНА

ЎЗБЕКИСТОНДА ЎСАДИГАН ЕР БАҒИРЛАГАН ТЕМИРТИКАН
ЎСИМЛИГИНИНГ ФАРМАКОГНОСТИК ТАҲЛИЛИ

15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия

ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент-2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Far.10. рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар: **Комилов Хожиасрор Масудович**
Фармацевтика фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Зайнутдинов Хикматилла Суннатович**
Фармацевтика фанлари доктори, профессор

Бобаев Исомиддин Давронович
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **“Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази” ДУК**

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc. 27.06.2017. Far.32.01 рақамли Илмий кенгашининг «__»_____ 2018 йил соат __ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz.)

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

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

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

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

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун дунёда синтетик дори воситаларини яратиш бўйича эришилган муайян натижаларга қарамасдан, табиий маҳсулотлар, яъни доривор ўсимликлар асосида олинадиган юқори самарали дори воситаларига эҳтиёж ортиб бормоқда. Бунинг асосий сабабларидан бири доривор ўсимлик маҳсулотлари таркибидаги биологик фаол моддаларни инсон организмга яқинлиги, шу йўл билан олинган дори воситаларини организмга безарарлиги ва узоқ вақт қабул қилиш мумкинлиги, аллергия ҳолатни келтириб чиқармаслиги, синтез йўли билан олинган дори воситалардан арзонлиги ва шу ўсимликларни маданийлаштириш мумкинлигидир. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (БЖССТ) нинг эътирофига кўра, дунё аҳолисини 65% доривор ўсимлик маҳсулотлари билан турли касалликлардан даволанмоқда.

Бугунги кунда жаҳонда доривор ўсимликлар асосида олинадиган юқори самарали дори воситалари бўйича илмий тадқиқотларни амалга оширишга жуда катта эътибор қаратилмоқда. Бу борада, жумладан юрак-қон томир тизими касалликлари, иммунитетнинг пасайиб кетиши, аутоиммун ва онкологик хасталиклар, неврозлар ва бошқаларни ортиб боришига даво бўлган самарали ва безарар дори воситалари бўйича тадқиқотлар устувор даражада амалга оширилмоқда. Таъкидлаш керакки, амалга оширилаётган илмий изланишлар стресс, анорексия, жинсий безлар гипофункцияси, атеросклероз касалликларида адаптоген дори воситаларини маҳаллий доривор ўсимликлар асосида ишлаб чиқиш муҳим ўрин тутмоқда.

Мамлакатимиз флорасининг доривор ўсимликларга бойлиги сабабли бугунги кунда улар асосида дори воситаларини ишлаб чиқишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг¹¹ тўртинчи йўналишида “фармацевтика саноатини янада жадал ривожлантириш, аҳоли ва даволаш профилактика муассасаларини арзон, самарали ҳамда сифатли дори воситалари ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш” муҳим вазифа сифатида белгилаб берилган. Шундан келиб чиқан ҳолда ер бағирлаган темиртикан ўсимлигини Ўзбекистон ҳудудида кенг тарқалганлиги ҳамда тиббиёт соҳаси ва халқ таъбирида кенг қўлланилиши мумкинлигини эътиборга олиб, мазкур ўсимлик таркибидаги асосий биологик фаол моддаларнинг кимёвий ва микдорий таркибини аниқлаш, ўсимликнинг асосий таъсир қилувчи моддаси-фуростанол сапонинларнинг сифат ва микдорий таҳлил усуллари ҳамда ўсимлик хом ашёси ва қуруқ экстрактини стандартлаш усуллари ишлаб чиқиш бўйича илмий-тадқиқотларни амалга ошириш зарур.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ги Фармони, 2017 йил 20 апрелдаги

¹¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ги Фармони

ПҚ-2911-сон “Республика фармацевтика саноатини жадал ривожлантириш учун кулай шароитларни яратиш бўйича чора-тадбирлари тўғрисида”, 2017 йил 17 июлдаги ПҚ-3137-сон “Аҳолини дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминлаш тизимини такомиллаштириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”, 2018 йил 23 январдаги ПҚ-3489-сон “Дори воситалари ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқариш ҳамда олиб киришни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида” ва 2018 йил 12 октябрдаги ПҚ-3968-сон “Ўзбекистон Республикасида халқ табobati соҳасини тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида” ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Абу Али ибн Сино ер бағирлаган темиртикан (*Tribulus terrestris* L.) ўсимлигини пешоб ҳайдовчи, организм қувватини оширувчи восита сифатида ва қабзиятда қўллаган. Н.К.Абубакиров, Е.С.Кондратенко, М.Б.Горовиц, Ю.С.Воллернер ва бир қатор олимлар олиб борган илмий изланишлари гликозид сақловчи ўсимликларни сифат ва миқдорий жиҳатдан ўсимликлар ҳаётидаги аҳамиятини очиб берди.

Э.П.Кемертелидзе, П.К.Кинтя, М.П.Томова, Д.Панова, Д. Динчевлар *Tribulus terrestris* L. дан биологик фаол моддаларни ажратиб олиш, уларнинг кимёвий тузилишини ўрганиш, фармакологик активлигини ўрганиш ва улар асосида юқори фаолликка эга дори воситаларини ишлаб чиқиш устида амалий изланишлар олиб боришган. Wo T.S., Shi L.S., Kuo S.C., Saleh N.A.M., Ahmed A.A., Abdalla M.F. ларнинг ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги таркибидан алкалоидлар, флавоноидлар ва бошқа биологик фаол бирикмаларни ажратиб олиш ва ўрганиш устида олиб борган илмий тадқиқотлари ҳам аҳамиятга молик.

Ер бағирлаган темиртикан ўсимлигидан олинган препаратлар чет давлатларда кенг қўлланилади, хусусан: *Extractum Tribuli fluidum* (Россия), «Трибуспонин» (Грузия), Трибестан (Болгария). Ўзбекистонда ўсадиган ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги ҳозирги кунгача ўрганилмаган ва тиббиёт амалиётига жорий қилинмаган. Ушбу диссертация Ўзбекистонда ўсадиган ер бағирлаган темиртикан ўсимлигини фармакогностик ўрганиш юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институти ва Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси акад. С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ, № 6-кх-0-18571 “

Доривор субстанциялар олиш технологиясини ишлаб чиқиш ва саноатга жорий этиш: Tribulus terrestris куруқ экстракти, Passiflora incarnata куруқ экстракти ва метформин-фармацевтика саноати учун” (2014-2015йй.) инновацион лойихаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Ўзбекистонда ўсадиган ер бағирлаган темиртикан ўсимлигининг фармакогностик кўрсаткичларини аниқлаш ва уни тиббиёт амалиётида қўллаш юзасидан меъёрий ҳужжатларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

хом ашё таркибидаги асосий биологик фаол моддаларни аниқлаш мақсадида унинг кимёвий таркибини ўрганиш;

асосий таъсир этувчи моддаларни идентификация қилиш ва миқдорини аниқлаш усулларини таклиф қилиш;

хом ашёнинг чинлиги ва сифатини баҳолашнинг ишончли мезонларини ишлаб чиқиш ва стандартлаш;

хом ашёни сақлаш мумкин бўлган муддатларини амалий асослаш;

хом ашё асосида олинган куруқ экстрактнинг сифат меъёрларини аниқлаш ва стандартлаш;

олинган тадқиқот натижаларни умумлаштириш, доривор ўсимлик хом ашёси ва ундан олинган куруқ экстракт учун меъёрий ҳужжат лойихасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти Ўзбекистонда ўсадиган ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги ер устки қисми ва у асосида олинган куруқ экстракт.

Тадқиқотнинг предмети Ер бағирлаган темиртикан ўсимлигини асосий гуруҳ биологик фаол моддаларни сифати ва миқдорини таҳлил қилиш, ўсимликни асосий таъсир этувчи моддалари (фуростанол сапонинлар) ни ўрганиш. Шунингдек, ўсимлик хом ашёси ва унинг куруқ экстрактини стандартлашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда таҳлилнинг замонавий физик-кимёвий усуллари (қоғоз хроматографияси, юпқа қатлам хроматографияси, УБ- ва ИҚ- спектроскопия, ЮССХ, ГХ, ГХ/МС, индуктив боғланган плазмали масс-спектрометрия, атом – абсорбцион, ПМР ва ЯМР ¹³С спектроскопияси) ва фармакогностик таҳлилнинг анъанавий усулларидан фойдаланилди. Ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги ва у асосида олинган куруқ экстрактнинг стандартлаш мос равишда бешта серияда ва “Доривор ўсимлик маҳсулотлари таҳлил усуллари”, “Экстрактлар” (ХІ ДФ, 1,2 боб) умумий фармакопея мақолалари талабларига мувофиқ олиб борилди.

Тадқиқотнинг илмий янгиликлари қуйидагилардан иборат:

ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги таркибидаги асосий биологик фаол моддаларнинг кимёвий ва миқдорий таркиби аниқланган;

темиртикан ўсимлигининг асосий таъсир қилувчи моддаси-фуростанол сапонинларнинг сифат ва миқдорий таҳлил усуллари ишлаб чиқилган;

ўсимлик хом ашёсининг оптимал сақлаш шароитлари ва яроқлилик муддатлари ишлаб чиқилган;

ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги хом ашёси ва куруқ экстрактини стандартлаш усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси. Ер бағирлаган темиртикан ер устки қисми ва ундан олинган куруқ экстрактнинг сифат меъёрлари аниқланган ва олинган натижалар асосида Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси акад. С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институти билан ҳамкорликда тиббиёт амалиётига тадбиқ этиш учун вақтинчалик фармакопёя мақолалари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Диссертацияда олинган тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий математик ва статистик таҳлил усуллари асосида тасдиқлангани ва валидациялангани ҳамда УБ-, ИҚ-, масс-спектрометрия («ICP-MS AT 7500a» АҚШ), юқори самарали суюқлик хроматография («Agilent 1200» АҚШ), ион алмашувчи суюқлик-коллонкали хроматография (Т 339 Чехия), газ-суюқлик хроматография («Agilent 6890 N» АҚШ), ¹³C ва ¹H ЯМР-спектрометрлик, хромато-масс-спектрометрия нано-LC-MS/MS («CHIP-Q-TOF Agilent 6520» АҚШ) каби замонавий тадқиқот ускуналари ёрдамида олинган натижалар билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти маҳаллий ўсимликлар хом ашёси сон кўрсаткичлари ва анатомик-диагностик белгиларини аниқлаш ҳамда хом ашё асосида муайян таъсирга эга бўлган куруқ экстракт ва дори воситаларини олиш бўйича мавжуд илмий ёндашувларни такомиллаштириш, шунингдек миқдорий таҳлил учун юқори сезгирлик ва аниқликка эга бўлган спектрофотометрик, ГХ-масс-спектрометрлик ва ЮССХ –масс-спектрометрлик усуллари ишлаб чиқилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги хом ашёси асосида куруқ экстракт ишлаб чиқариш ва унинг негизида адаптоген дори воситасини олиш имкониятининг яратилиши, шунингдек мазкур ўсимликдан тайёрланадиган адаптоген дори воситасининг стресс, анорексия, жинсий безлар гипофункцияси, атеросклероз каби касалликларни даволашда қўлланилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистонда ўсадиган ер бағирлаган темиртикан ўсимлигининг фармакогностик таҳлили бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги хом ашёси учун вақтинчалик фармакопёя мақоласи “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази” давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланган (ВФС 42 Уз-3282-2018). Ушбу вақтинчалик фармакопёя мақоласининг ишлаб чиқилиши куруқ экстракт олиш имконини берган;

ўсимликдан олинган куруқ экстракт учун вақтинчалик фармакопёя мақоласи мақоласи “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази” давлат унитар корхонаси

томонидан тасдиқланган (ВФС 42 Уз-3283-2018). Ушбу вақтинчалик фармакопея мақоласининг ишлаб чиқилиши адаптоген дори воситасини олишда хизмат қилган;

темиртикан ўсимлигидан олинадиган адаптоген дори воситасини ишлаб чиқишга жорий этиш учун “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази” давлат унитар корхонаси гувоҳномаси олинган (DV/M 02002/02/18). Натижада мазкур ўсимликдан тайёрланадиган адаптоген дори воситасини ишлаб чиқишнинг меъёрий-ҳуқуқий асоси яратилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 9 та республика илмий амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан 11 та республика ва 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, амалий тадқиқотларнинг учта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг биринчи бобида Ўзбекистонда ўсадиган ер бағирлаган темиртикан тўғрисида умумий маълумотларни ўз ичига олган адабиётлар шарҳи келтирилган. Бу ерда сапонинларнинг қисқача тавсифи ва классификацияси, ҳамда уларнинг тиббий-биологик аҳамияти берилган, ер бағирлаган темиртиканнинг кимёвий таркиби ҳақида маълумот, ер бағирлаган темиртиканнинг тиббиётда ва халқ хўжалигида қўлланишига мисоллар келтирилган. Шунингдек ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги адаптоген ва умумстимулловчи дори препарати олишда иштирок этишини инобатга олиб, Республикамизда адаптоген ва умумстимулловчи дори воситалари ассортиментининг таҳлили келтирилган.

«Ер бағирлаган темиртикан ер устки қисми кимёвий таркибини ўрганиш» номли диссертациянинг иккинчи бобида ҳом ашёнинг кимёвий

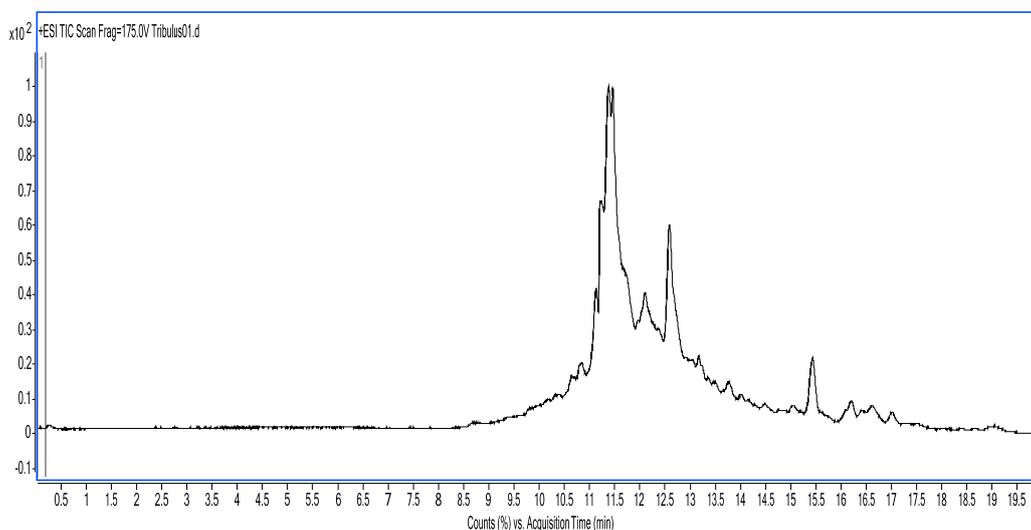
таркибини ўрганиш, ўсимликдаги биологик фаол моддаларнинг асосий гуруҳларини ва миқдорини аниқлаш юзасидан маълумотлар баён қилинган.

Ер бағирлаган темиртикан ер устки қисми кимёвий таркибини ўрганиш ва идентификациялаш учун, хлороформ билан ёғсизлантирилган хом ашё 80% спирт билан экстракция қилинди (5 марта). Олинган ажратмалар бирлаштирилиб ротор буғлатгичда қуюлтирилди. Қуюлтирилганидан кейин спиртли экстракт сув билан аралаштирилиб (1:2), бутанол билан ишлов берилди. Бутанол фракцияси вакуумда ҳайдаб ажратилгандан сўнг жигар рангли қуруқ экстракт олинди.

Экстрактни силикагель билан тўлдирилган колонкада хроматография қилиниб, кетма-кет хлороформ ва турли нисбатдаги хлороформ-метанол аралашмаси билан ювиб олинди. Ажратилган фракциялар хлороформ-метанол-сув системасида қоғозли хроматография қилинганда (61:32:7), Rf лари 0,68; 0,70; 0,88; 0,92 бўлган сапонинлар аниқланди.

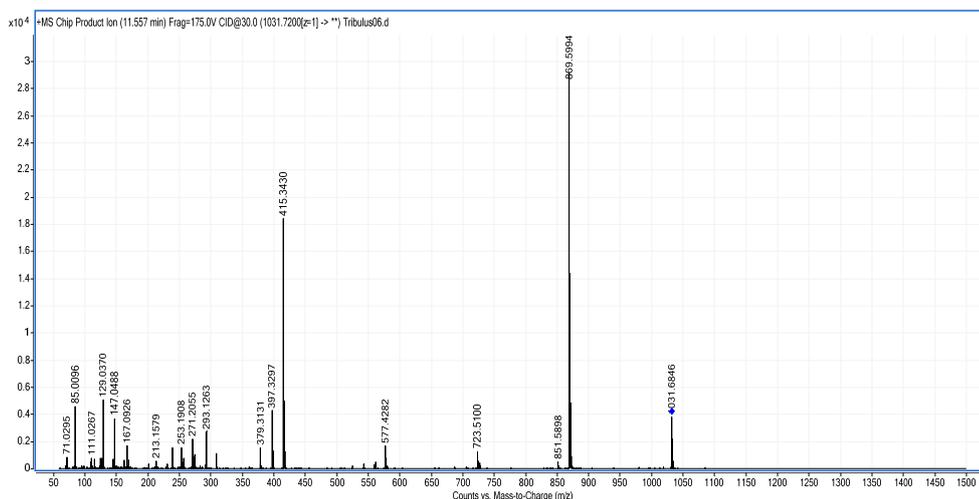
Ажратиб олинган стероид гликозидларнинг ИҚ-спектрларида спирокетал гуруҳ учун хос бўлган 850, 870, 905, 930 ва 990 cm^{-1} даги ютилиш спектрлари мавжуд эмас. Айти пайтда 895 cm^{-1} да кам интенсивликдаги спектр қайд этилди. Бу маълумот ажратиб олинган стероид гликозидлар фурустанол қатори сапонинларига киришини кўрсатади.

Фурустан қатор стероид сапонинларни ва уларнинг тузилишини аниқлаш учун хромато-масс-спектроскопия таҳлилидан фойдаланилди (1-расм).



1-расм. Ер бағирлаган темиртикан бутанолли фракцияси хроматограммаси

Олинган маълумотлар таҳлил қилинганда масс-спектрларда тигогенин ва диосгенин учун хос бўлган ион сигналлари мавжуд бўлган 5 та бирикма мавжудлиги аниқланди. 2-расмда бутанол фракциясининг асосий моддаси учун Targets MS/MS-спектри кўрсатилган.



2-расм. Ер бағирлаган темиртикан бутанол фракцияси асосий моддасини Targets MS/MS –спектри

Спектрдан кўринишича, колонкада ушланиш вақти 11,55 дақиқа бўлган асосий модда учун m/z 1031.68 бўлган 14,4% интенсивликдаги дегидратланган молекуляр ион сигнали ва m/z 869,59; 723,51; 577,42; 415,34 ва 271,34 бўлган, турли интенсивликдаги иккиламчи бўлакланган ионларнинг сигналлари аниқланган.

Масс-спектрларнинг таҳлили натижасида яна 4 та шунга ўхшаш бирикма аниқланди. Хроматографик колонкада ушланиш вақти ва масс-спектрометрик парчаланиш тўғрисида маълумот 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

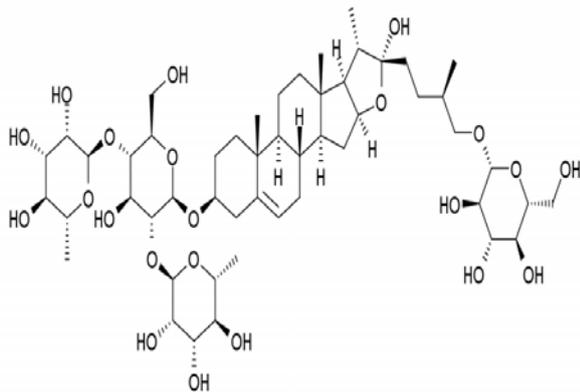
Ер бағирлаган тамиртикан бутанолли фракциясининг хромато-масс-спектрометрик таҳлил маълумотлари ва нано-ЮССХ да колонкада ушланиш вақтлари

Вақт	Молекуляр ион (M^+)	Молекуляр ион (M^+)- H_2O	Иккиламчи ионлар				
			m/z ва (I, %)				
Дақиқа	m/z	m/z ва (I, %)	m/z ва (I, %)				
10,20	1065,66	1047,68 (45,8)	885,58 (100)	739,51 (4,2)	593,42 (8,3)	431,34 (49,1)	275,10 (6,7)
11,09	1088,73	1065,73 (73,3)	903,61 (11,4)	741,53 (14,3)	579,44 (68,6)	417,34 (100)	273,22 (70,5)
11,47	1051,73	1033,73 (19,0)	871,60 (100)	725,58 (7,1)	579,48 (5,5)	417,36 (46,0)	273,21 (6,3)
11,55	1049,68	1031,68 (14,4)	869,59 (100)	723,51 (4,2)	577,42 (5,9)	415,34 (64,4)	271,22 (7,6)

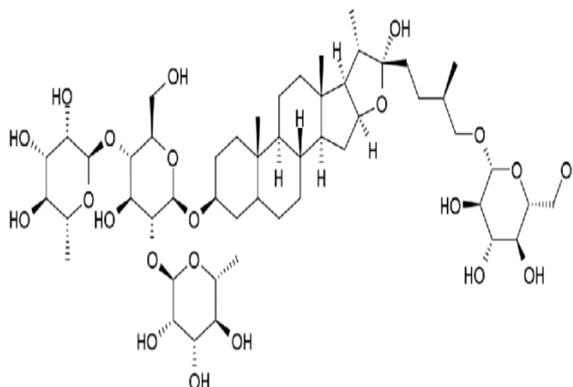
Жадвалдан кўринишича, иккиламчи фрагмент ион сигналлари бир-бирдан дегидратланган рамнозанинг ($m/z=146,07$) ёки дегидратланган

глюкозанинг ($m/z=162,1$) кўрсаткичига тенг бўлган m/z даражасига фаркланади.

Шу усул билан, моддалар ва уларнинг гидролиз маҳсулотларининг спектрал маълумотларини ўрганиш асосида I модда фуростанол қаторининг сапонин моддаси - протодиосцин (3,4-расм), II модда эса дигидропротодиосцин деб идентификация қилинди, чунки дегидратланган молекуляр ион (m/z 1033,73); ҳамда кейинги парчаланишда ҳосил бўлган бўлаклари, m/z 417,36 билан, сапогенинда углероднинг 5 ва 6 атомлари орасидаги қўш боғ тўйинганлигини ва масс-спектрада m/z 417,36 эканлигини кўрсатди (1-жадвал, 3-қатор).

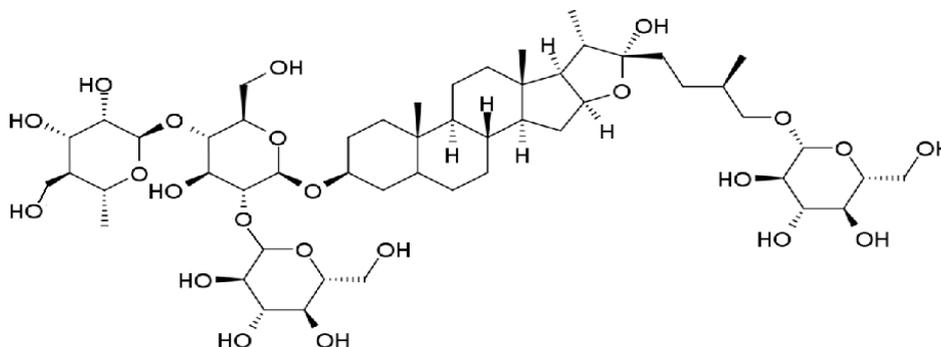


3-расм. Протодиосцин



4-расм. Дигидропротодиосцин

Хромато-масс-спектрометрик таҳлил (1-жадвал) колонкада ушланиш вақти 11,09 дақиқа бўлган III модда ҳам фуростан қаторининг дигидросапогенинли ҳосиласи эканлигини тасдиқлайди. Шунингдек этиш лозимки, унинг масс-спектрида фақат тўртта дегидратланган глюкозалар учун фрагмент ион сигналлари кузатилди, ушбу маълумот кислотали гидролиз маҳсулотларнинг таҳлил натижалари билан ҳам тасдиқланди. Шундан келиб чиқиб, илк бора *Tribulus terrestris* L дан ажратиб олган фуростан қаторининг янги сапонин моддаси бўлган трибулозид учун қуйидаги тузилиш формуласи таклиф этилди (5-расм.):



5-расм. Трибулозиднинг тузилиши

Биологик фаол моддаларни идентификация қилишда маълум сифат реакциялари ва хроматографик таҳлил усулларидан фойдаланилди. Уларнинг

миқдорий таҳлили Давлат фармакопеяси XI талаблари бўйича ўтказилди (2-жадвал).

2- жадвал

Ер бағирлаган темиртикан ўсимлигининг кимёвий таркиби

Биологик фаол моддалар	Идентификация қилинган бирикмалар
Моносахаридлар	глюкоза, галактоза, арабиноза, фруктоза
Витаминлар	Аскорбин кислота
Ошловчи моддалар	Конденсацияланувчи ва гидролизланувчи
Алкалоидлар	Феруламид, трибулустерин
Флавоноидлар	Рутин, кверцетин, лютеолин, рамнетин, кемпферол
Фуростанол сапонинлар	Протодиосцин, дигидропротодиосцин, трибулозид
Индивидуал ҳолда ажратиб олинган бошқа моддалар	1D-4-О-метил-инозит

Ер бағирлаган темиртикан ер устки қисми элемент таркиби масс-спектрометриқ усулда таҳлил қилинганда 52 та кимёвий элемент борлиги аниқланди.

Аниқланган элементлар улар миқдорининг камайиш тартибида қуйидаги кетма-кетликда жойлаштириш мумкин:

Na>Sr>Cr>Mn>Al>Ag>Ti>Ni>Zn>V>Cu>Ba>Se>K>Ca>Br>Rb>Mg>Ga>S>Mo>Li=W>I>As>Pb>Co=P=B>Pd>Fe=Sn>U>Be>Cd=Zr>Hg>Au>Cs>Sc>Y>Ge>Tl>Nb>Ru>Sb>Os>Pt>Rh>Bi>In=Ir.

Ер устки қисмида оксил ҳамда эркин ва боғланган аминокислоталарнинг миқдори спектрофотометриқ усул билан аниқланди. Хом ашёдаги оксилнинг миқдори 9,98% ни ташкил этди.

Ер устки қисми аминокислоталар таркибини текшириш натижасида, 16 та аминокислоталар мавжудлиги аниқланди, улардан тўққизтаси алмашинмайдиган аминокислоталар деб ҳисобланади (3-жадвал).

Ер бағирлаган темиртикан ер устки қисми аминокислоталар таркиби

Аминокислота номи	Аминокислоталар миқдори,%	
	Эркин	Боғланган
Аргинин*	2,62	2,56
Лизин*	1,63	1,87
Гистидин*	1,48	2,26
Фенилаланин*	5,97	9,88
Тирозин	1,55	3,21
Лейцин*	2,00	3,72
Изолейцин*	1,93	3,33
Метионин*	1,98	3,48
Валин*	0,29	0,32
Аланин	1,35	1,99
Глицин	3,99	6,19
Пролин	1,47	2,15
Глутамин	1,40	2,06
Серин	1,14	1,66
Треонин*	0,79	1,37
Аспарагин	3,48	5,80
Аминокислоталарнинг умумий йиғиндиси	33,07	51,95
Изох: *алмашинмайдиган аминокислоталар		

Ер бағирлаган темиртикан ер устки қисми полисахаридларининг идентификацияси уларни фракцияларга ажратилгандан кейин ўтказилди. Ўсимлик полисахаридлари компонентлари ажратиб олинди: сувда эрувчан полисахаридлар(13,45%), пектин моддалари (5,87%) ва гемицеллюлоза (7,15%). Уларнинг моносахарид таркиби аниқланди.

Ажратиб олинган полисахаридларни ИҚ-спектроскопик усул билан таҳлил қилинди. Полисахаридларда моносахаридларнинг сифат ва миқдор таркиби ЮССХ усулида ўрганилди. СЭПС, ПМ ва ГМЦ ларнинг моносахарид таркиби асосан глюкоза, арабиноза, галактоза қодиқлари, кам миқдорда рамноза ва ксилоза қолдиқларидан иборатлиги кўрсатилди.

Умумий липидлар силикагель сақлаган колонкали хроматография усули билан алоҳида гуруҳларга ажратилди. Бунда нейтрал липидлар хлороформ билан, гликолипидлар – ацетон билан ва фосфолипидлар – метанол билан элюатланди. Уларнинг миқдори умумий вазнидан мос ҳолда: 58.7 %, 32.6 % ва 8.7% ни ташкил этди (4-жадвал).

Хом ашёдаги умумий липидлар таркиби

Липидларнинг умумий ҳажми, Г	Липидлар гуруҳи					
	Нейтрал липидлар		Гликолипидлар		Фосфолипидлар	
	Г	%	Г	%	Г	%
1.065	0.625	58.7	0.348	32.6	0.092	8.7

Хом ашёни стандартлаш бўйича методик ёндошувлар ва тажриба маълумотлари «**Ер бағирлаган темиртикан ўсимлигини стандартлаш**» деб номланган диссертация ишининг учинчи бобида ўз аксини топган.

Хом ашёнинг чинлиги унинг ташқи ва анатомик-диагностик белгиларини ўрганиш, асосий таъсир этувчи моддаларни сифат реакциялари натижалари бўйича аниқланди.

Анатомик диагностик таҳлил учун МБИ – 3 ва Vilam «Ломо» микроскопларидан фойдаланилди. Ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги баргидан препарат тайёрланиб микроскоп остида кўрилди. Баргнинг юза томонидан қаралганда устки эпидермис хужайра деворлари бироз эгри-бугри эканлиги, баргнинг остки эпидермис хужайра деворлари эса кўпроқ эгри-бугри бўлиб, баъзи жойларда тасбеҳсимон қалинлашган. Баргнинг пастки томонида ва барг пластинаси четида узун оддий тукчалар учрайди. Улар бирлашган жойида эпидермис хужайралари радиал жойлашиб, розеткани ҳосил қилади. Баргнинг мезофилл хужайраларида кўп сонли йирик друзлар учрайди.

Ўтказилган тадқиқот натижасида ер бағирлаган темиртикан хом ашёсини идентификациялаш учун зарур бўлган морфологик–анатомик диагностик белгилар аниқланди.

Ер бағирлаган темиртикан ўсимлигининг специфик фаоллигини белгиловчи биологик фаол моддалар мажмуи фуростанол сапонинлар эканлигини инобатга олиб, хом ашёни стандартлаш шу моддалар йиғиндисини аниқлаш билан олиб борилди.

Чинлигини аниқлаш учун ўсимликдан ажратма олиниб, ажратмадан 0,2 мли капилляр найча ёрдамида ўлчами 10x10 см бўлган «Merck» хроматографик пластинкасининг старт чизиғига томизилиб, пластина ҳавода 10 дақиқа давомида қуритилди ва эритувчилар хлороформ-метанол-сув (61:32:7) аралашмаси бўлган хроматографик камерага туширилди. Эритувчилар старт чизиғи финиш чизиғига етганда, уни камерадан олиб, 10 дақиқа давомида ҳавода қуритилди. п-диметиламинобензальдегиднинг 4 моль/л метанолдаги 1% эритмаси пуркалди ва 60°C ҳароратда 2-3 дақиқа давомида қуритиш шкафида қиздирилганда, тўртта пушти доғ пайдо бўлиши ажратма таркибида фуростанол сапонинлари мавжудлигидан далолат берди.

Фуростанол сапонинларнинг миқдори спектрофотометрик усулда аниқланди. Олинган маълумотлардан келиб чиқиб, хом ашёда фуростанол сапонинларнинг миқдори 2,5% дан кам бўлмаслиги белгиланди.

Асосий таъсир кўрсатувчи моддалар билан бир қаторда ер бағирлаган темиртикан ер устки қисми сифатини белгилаб берувчи сон кўрсаткичлари (намлик, умумий кул ва хлорид кислотанинг 10% ли эритмасида эримайдиган кул, майдаланганлик даражаси ва аралашмалар миқдори) ҳам аниқланди.

Хом ашёнинг барқарорлиги унинг 3 йил давомида табиий сақланиши шароитида ўрганилди. Сақлаш давомида хом ашёнинг ташқи белгилари ва сон кўрсаткичлари 2,5 йил давомида жиддий ўзгармади. Шунинг учун ер бағирлаган темиртиканнинг ер усти қисмини тайёрланган пайтидан бошлаб 2 йил давомида ишлатиш тавсия этилди.

Шунингдек, ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги микробиологик тозалиги нуқтаи назаридан ўсимлик хом ашёсига қўйиладиган талабларга тўла мос келиши кўрсатилган. Ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги радионуклеидлар ва пестицид қолдиқ миқдори аниқланди. Тадқиқот натижалари хом ашёнинг экологик тозалиги ва қўллашда хавфсизлигини кўрсатди.

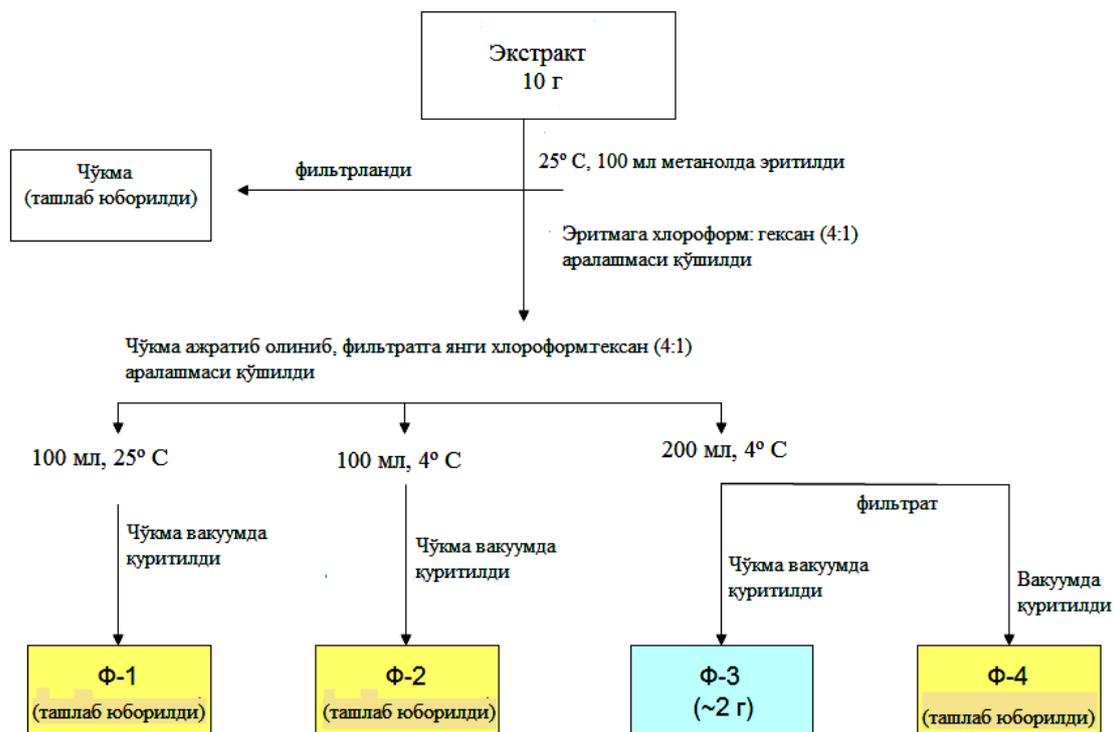
Ўтказилган тадқиқотлар натижасида таклиф этилган хом ашёнинг чинлиги, миқдори ва сифатининг илмий асосланган тавсифлари ва хусусиятлари ишлаб чиқилди. Олинган маълумотлар асосида ЎзРФА, акад.С.Ю.Юнусов номидаги ўсимлик моддалар кимёси институти билан ҳамкорликда ер бағирлаган темиртикан ўсимлиги ер устки қисми учун ВФМ ишлаб чиқилди ва ЎзР ССВнинг «Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланди.

«Ер бағирлаган темиртикан ер устки қисмидан олинган қуруқ экстрактни стандартлаш» номли диссертациянинг тўртинчи бобида қуруқ экстракт сифатини белгиловчи меъёрларни аниқлаш, таҳлил усулларини валидациялаш натижалари келтирилган.

Ер бағирлаган темиртикан қуруқ экстракти фуростанол гликозидлар йиғиндисининг п-диметиламинобензальдегид билан реакцияси орқали ёки стандарт намуна-протодиосцин билан солиштирилиб стандартланади. Ер бағирлаган темиртикан қуруқ экстрактининг асосий таъсир этувчи моддаси фуростанол сапонин-протодиосцин ҳисобланади (3-расм). Шундан келиб чиқиб, фуростанол сапонинлар йиғиндисининг миқдори протодиосцинга нисбатан аниқланди.

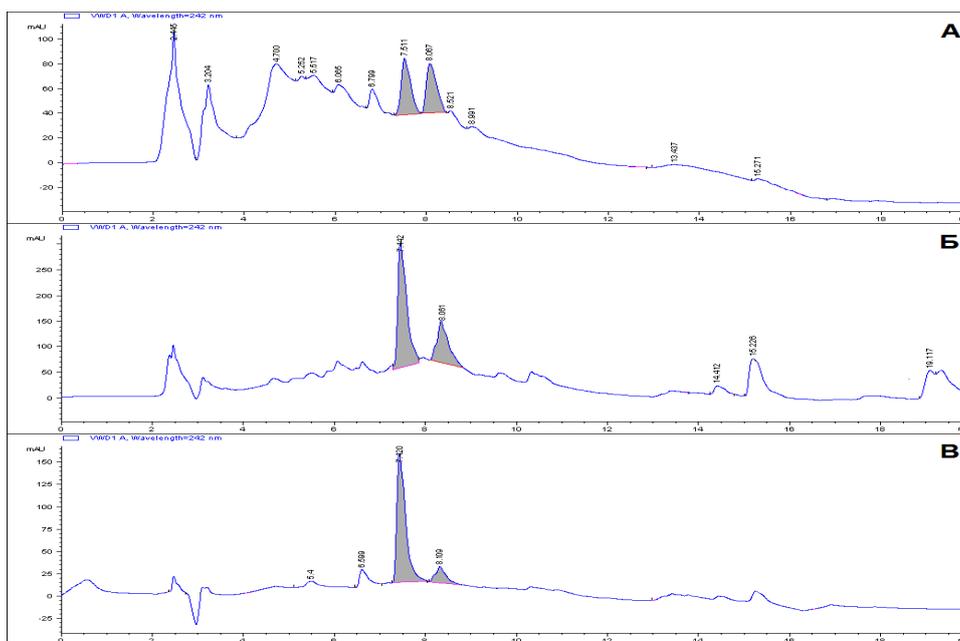
Протодиосциннинг давлат стандарт намунаси қиммат бўлиб, уни топиш қийин. Шунинг учун биз фуростанол сапонинлар йиғиндисини стандартлаш учун протодиосциннинг лаборатория намунасини таклиф қилдик. Протодиосцинни ажратиб олиш учун бошланғич материал сифатида ўсимликни 80% ли спирт билан экстракция қилиб олинган қуруқ экстракти ишлатилди. Лаборатория стандартини ҳосил қилиш учун қуруқ экстракт эритувчиларнинг турли тизимларида эрувчанлиги жиҳатидан тозаланди.

Фуростанол гликозидлари билан бойитилган фракция қайтар-фазали сорбент C₁₈ бўлган картридж билан флеш-хроматографиядан ўтказилди (6-расм.).



6-расм. *Tribulus terrestris* (L.) экстрактини фракцияларга ажратиш

ЮССХ ёрдамида ўтказилган (7-расм.) кейинги тадқиқотлар лаборатория стандарт намунасида протодиосциннинг миқдори 64,5% ташкил этишини кўрсатди.



7-расм. *T. terrestris* экстрактини ЮССХ ёрдамида фракцияларга ажралишини назорат қилиш

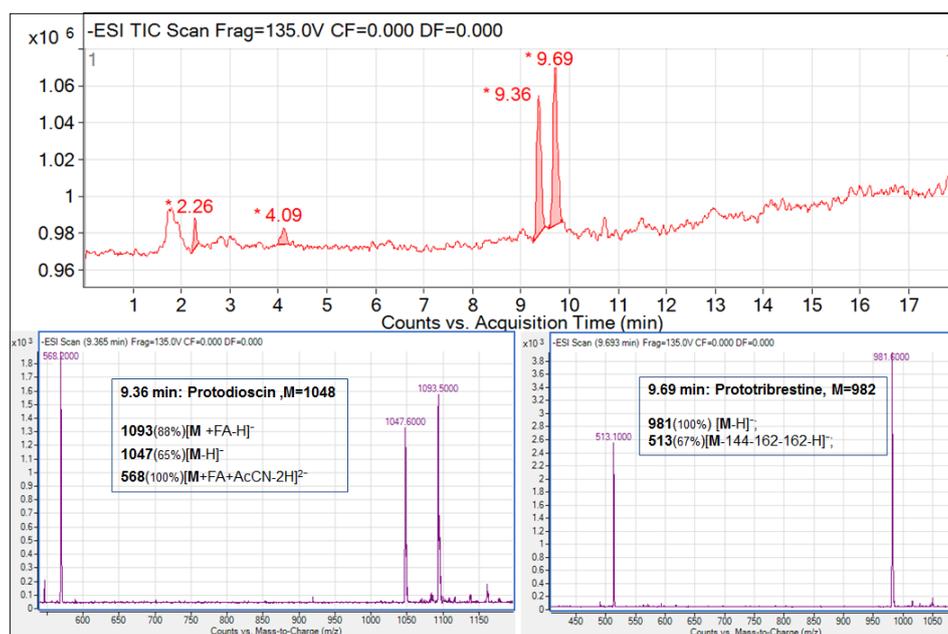
А-экстракт; Б- хлороформ-гексан аралашмасини чўктириш йўли билан олинган фракция; В- C₁₈-картриджда флеш-хроматография ёрдамида олинган фракция; штрихланган чўққилар *n*-диметиламинобензальдегид билан бўялиш натижасини кўрсатади.

ЮССХ натижалари бўйича экстрактда протодиосциннинг миқдорини қуйидаги формула бўйича ҳисобланди:

$$\text{протодиосцин, \%} = (S_{\text{sample}} \times C_{\text{std}} \times 0.645 \times \text{FD } 100\%) / (S_{\text{std}} \times C_{\text{sample}}),$$

бу ерда: S_{sample} - синов ўтказилаётган экстракт хроматограммасида протодиосцин чўққисининг майдони ёки фурустанол сапонинлари майдонларининг йиғиндиси; C_{sample} - лаборатория стандартидаги протодиосцинга ҳисоблангандаги фурустанол сапонинларнинг фоиз миқдори; C_{std} - стандарт намуна концентрацияси; S_{std} - стандарт намунанинг хроматограммасида протодиосцин чўққисининг майдони; 0.645 - миқдори.

Олинган стандарт намунадан фойдаланиб, ЮССХ-МС усули билан (8-расм) ер бағирлаган темиртикан куруқ экстрактида протодиосцин миқдори, ҳамда фурустанол сапонинлар йиғиндиси миқдори аниқланди. Бу усулда нафақат олинган куруқ экстракт, балки ўсимликдан олинган препаратларни стандартлашда фойдаланиш имконияти мавжудлиги кўрсатилди.



8-расм. Фурустанол гликозидлари билан бойитилган фракцияларнинг ЮССХ-МС спектрлари

Расмнинг юқори қисмида – умумий хроматограмма, пастки қисмида – иккита асосий чўққиларнинг масс-спектрлари. Масс-спектр чўққиларидаги рақамлар – m/z қиймати. Спектрларни талқин этишда қўлланган белгилар: «Н»-протон; «FA»- чумоли кислотаси; «AcCN»-ацетонитрил; «144»- фурустанол гликозидлари парчаланишидаги ўзига хос фрагмент; «162»- глюкоза фрагменти.

Ўтказилган тадқиқот натижасида протодиосциннинг стандарт намунаси олинди, ЮССХ-МС усули билан идентификация қилинди ва ундан ер бағирлаган темиртикан қуруқ экстрактини стандартлаш учун фойдаланиш мумкинлиги кўрсатилди.

Ер бағирлаган темиртиканнинг қуруқ экстрактида фуростанол сапонинлари миқдорини аниқлашнинг спектрофотометрик, гравиметрик ва юқори самарали суюқлик хроматография услублари ишлаб чиқилди.

Олинган маълумотлар асосида ЎзРФА, акад.С.Ю.Юнусов номидаги ўсимлик моддалар кимёси институти билан ҳамкорликда ер бағирлаган темиртикан қуруқ экстракти учун ВФМ ишлаб чиқилди ва Ўз Р ССВнинг “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат маркази» Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор ер бағирлаган темиртикан ўсимлигининг Ўзбекистонда ўсадиган тури фармакогностик ўрганилди.

2. Хом ашёнинг ўзига хос фаоллигини белгилаб берадиган биологик фаол бирикмалар мажмуи флавоноидлар, углеводлар, ёғлар, ошловчи моддалар, макро- ва микроэлементлар, аминокислоталар, витаминлар ва полисахаридлардан иборатлиги аниқланди. Хом ашёнинг асосий биологик фаол моддаларининг таркиби ва миқдори аниқланди.

3. Хом ашёнинг асосий таъсир этувчи моддалари-фуростанол гликозидлар эканлиги кўрсатилди. Ер бағирлаган темиртикан ер устки қисмида фуростанол сапонинлари миқдорини таҳлил қилишнинг спектрофотометрик усули ишлаб чиқилди. Ишлаб чиқилган таҳлил усули ўзига хослиги, аниқлиги, такрорланувчанлиги ва чизиклилиги каби кўрсаткичлар бўйича валидацияланди.

4. Ўсимликнинг ер устки қисмидан олинган қуруқ экстракт таркибидаги фуростанол сапонинларини хроматографик усуллар ёрдамида ўрганиш натижасида 5та стероид сапонинлар аниқланди. Спектрал усуллар ёрдамида, шунингдек кислотали гидролиз маҳсулотларини ўрганиш орқали 1-модда протодиосцин ва 2-модда дигидропротодиосцин билан идентификация қилинди. Трибулозид деб аталган янги бирикманинг тузилиши тақлиф этилди.

5. Тавсия этилган ўсимлик хом ашёси ва ундан олинган қуруқ экстрактни стандартлаш тизими тақлиф этилди: асосий таъсир этувчи моддаларни сифат ва миқдорни аниқлаш усули ишлаб чиқилди, хом ашё ва қуруқ экстрактнинг чинлик хусусиятлари ва сифат кўрсаткичлари аниқланди.

6. Олиб борилган тадқиқотлар натижасида протодиосциннинг стандарт лаборатория намунаси ҳосил қилинди. Асосий компонент ЮССХ-МС усули билан идентификацияланди ва ундан ер бағирлаган темиртикан ўсимлигидан олинган қуруқ экстрактни стандартлаш учун фойдаланиш имконияти кўрсатилди.

7. Олинган маълумотлар асосида Ер бағирлаган темиртикан ўти (ВФС 42 Уз-3282-2018) ва ер бағирлаган темиртикан қурук экстракти (ВФС 42 Уз-3283-2018) учун вақтинчалик фармакопея мақоласи ишлаб чиқилди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги қошидаги “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси Давлат Маркази” Давлат унитар корхонаси томонидан тасдиқланди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

УМАРОВА ГУЛНОЗА КУДРАТИЛЛАЕВНА

**ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯКОРЦЕВ
СТЕЛЮЩИХСЯ ПРОИЗРОСТАЮЩИХ В УЗБЕКИСТАНЕ**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

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

Ташкент-2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.1.PhD/Far 10.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

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

Официальные оппоненты: **Зайнутдинов Хикматилла Суннатович**
доктор фармацевтических наук, профессор

Бобаев Исомиддин Давронович
доктор химических наук, старший научный сотрудник

Ведущая организация: **ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники»**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 года в ___ часов на заседании научного совета DSc.27.06.2017.Far.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г.Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38; факс: (+99871) 256-45-04; e-mail: pharmi@pharmi.uz.)

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

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

И.И.Алимджанов

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

Р.Т.Туляганов

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

С.Н.Аминов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на большие успехи, достигнутые в области разработки синтетических лекарственных средств, потребность в высокоэффективных лекарственных средствах, получаемых на основе растений, все более возрастает. Основными причинами этому являются близость растительных биологических активных веществ организму человека, возможность длительного применения их без побочного действия, отсутствие аллергических реакций, дешевизна по сравнению с синтетическими лекарственными средствами и возможность введения их в культуру. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) порядка 65% населения земли использует растения для лечения различных заболеваний.

В настоящее время в мире уделяется большое внимание проведению научных исследований по созданию высокоэффективных лекарственных средств на основе лекарственных растений. В связи с этим приоритетными являются исследования по созданию эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения заболевания сердечно-сосудистой системы, снижения иммунитета, неврозов, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний. Следует отметить важную роль разработки лекарственных средств на основе отечественных лекарственных растений для использования в терапии стрессов, анорексии, гипофункций половых желез, атеросклероза.

Принимая во внимания богатство растительного мира нашей страны, уделяется особое внимание разработке лекарственных средств на основе лекарственного растений. В четвертом направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан¹ определены как важные задачи касательно «дальнейшего развития фармацевтической промышленности, улучшения обеспечения населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и медицинскими изделиями». Учитывая широкое распространение якорцев стелющихся на территории Узбекистана и применения их в народной и научной медицине, актуально проведение исследований по определению состава и количественного содержания биологически активных веществ этого растения, разработке качественного и количественного анализа его основных действующих веществ-фуростаноловых сапонинов, а также методов стандартизации растительного сырья и сухого экстракта.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указа Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлением Президента Республики Узбекистан ПП-2911 от 20 апреля 2017 года «О

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

мерах по созданию благоприятных условий для ускоренного развития фармацевтической промышленности республики », ПП-3137 от 17 июля 2017 года «О дополнительных мерах по улучшению системы обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» , ПП-3489 от 23 января 2018 года за «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП -3968 от 12 октября 2018 года «О мерах по упорядочению сферы народной медицины» а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Абу Али ибн Сино использовал якорцев стелющихся (*Tribulus terrestris* L.) в качестве слабительного, мочегонного и тонизирующего средства. Исследованиями Н.К.Абубакирова, Е.С.Кондратенко, М.Б.Горовица, Ю.С.Воллернера и ряда других ученых доказана уникальность растительного мира нашего региона как по качественному так и по количественному содержанию гликозидов.

Э.П.Кемертелидзе, П.К.Кинтя, М.П.Томова, Д.Панова проводили результативные исследования по выделению биоактивных соединений из растений *Tribulus terrestris* L., изучению их химического строения, фармакологической активности и разработке на их основе высокоэффективных лекарственных форм. Заслуживают внимания исследования Wo, T.S., Shi, L.S., Kuo, S.C., Saleh, N.A.M., Ahmed, A.A., Abdalla, M.F. по выделению и изучению свойств алкалоидов, флавоноидов и других соединений из якорцев стелющихся.

Препараты, полученные из якорцев стелющихся широко используются за рубежом, в том числе в Италии, Болгарии, Турции и на Кавказе: *Extractum Tribuli fluidum* (Россия), «Трибуспонин» (Грузия), Трибестан (Болгария). Якорцы стелющиеся, произрастающие в Узбекистане, не изучены. Настоящая диссертационная работа является первым научным исследованием по фармакогностическому изучению якорцев стелющихся, произрастающих в Узбекистане.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института, а также в рамках инновационного проекта № 6-кх-0-18571 Института химии растительных веществ АН РУз им. акад. С.Ю.Юнусова по теме: «Разработка технологии и внедрение в производство лекарственных субстанций: сухой экстракт *Tribulus terrestris*, сухой экстракт *Passiflora incarnata* и метформин-для фармацевтической промышленности» (2014-2015 гг.).

Целью исследования является определение фармакогностических

показателей якорцев стелющихся, произрастающих в Узбекистане, и разработка нормативных документов для использования их в медицинской практике.

Задачи исследования:

изучить химический состав сырья с целью выявления основных групп биологически активных веществ;

предложить методики идентификации и количественного определения основных действующих веществ;

разработать надежные критерии подлинности и доброкачественности сырья;

экспериментально обосновать допустимые сроки хранения сырья;

определить характеристики подлинности и показатели качества сухого экстракта на его основе;

обобщить результаты исследования, на их основе разработать проекты нормативных документов предлагаемого сырья и сухого экстракта на его основе.

Объектом исследования служили надземная часть якорцев стелющихся, произрастающих в Узбекистане и сухой экстракт, полученный на ее основе.

Предметом исследования является качественное и количественное определение основных групп биологически активных соединений надземной части якорцев стелющихся, изучение доминирующих компонентов (фуростаноловых гликозидов), а также разработка методов стандартизации сырья и сухого экстракта.

Методы исследований. При выполнении работы использованы современные физико – химические методы анализа (хроматография на бумаге, в тонком слое сорбента, УФ- и ИК-спектроскопия, ВЭЖХ, ГХ, ГХ/МС, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, атомно-абсорбционная, ПМР и ЯМР ¹³С спектроскопии) природных соединений и традиционные методы фармакогностического анализа. Разработку методов стандартизации проводили на пяти сериях надземной части якорцев стелющихся и его сухого экстракта в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей «Методы анализа лекарственного растительного сырья», «Экстракты» (ГФ XI, выпуск 1, 2).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определены химическая природа и количественное содержание основных групп биологически активных веществ надземной части якорцев стелющихся;

разработаны методики качественного и количественного анализа фуростаноловых сапонинов - основных действующих веществ якорцев стелющихся;

определены оптимальные сроки хранения, предлагаемого лекарственного растительного сырья;

разработаны методы стандартизации надземной части якорцев стелющихся и сухого экстракта на их основе

Практические результаты исследования. Определены нормы качества надземной части якорцев стелющихся, ее сухого экстракта и на основе полученных данных совместно с институтом химии растительных веществ АН РУз им. академика С.Ю.Юнусова разработаны временные фармакопейные статьи для введения их в медицинскую практику.

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов исследований подтверждены на основе современных математических, статических методов анализа, разработанные методики анализа валидированны. Результаты подтверждены полученными данными с использованием таких современных методов анализа, как УФ-, ИК-, масс-спектрометрия «ICP-MS AT 7500a» (США), высоко эффективного жидкостного хроматографа «Agilent 1200» (США), ионообменная жидкостно-колоночная хроматография (Т 339 Чехия), газо-жидкостная хроматография «Agilent 6890 N» (США), ¹³С ва ¹Н ЯМР-спектрометрия, хромато-масс-спектрометрия нано-LC-MS/MS «CHIP-Q-TOF Agilent 6520» (США).

Научная и практическая значимость исследования.

Научное значение результатов исследования определены числовые показатели и анатомо-диагностические признаки, необходимые для определения подлинности и доброкачественности сырья якорцев стелющихся, получен сухой экстракт адаптогенного действия на его основе. Определено содержание стероидных сапонинов фуростанолового строения в полученном сухом экстракте. Разработаны высокочувствительные и точные спектрофотометрические, ГХ-масс-спектрометрические и ВЭЖХ-масс-спектрометрические методы количественного анализа.

Практическое значение результатов исследования заключается в разработке сухого экстракта якорцев стелющихся и создание возможности получения адаптогенного лекарственного средства на их основе, а также в рекомендации разработанного адаптогенного лекарственного средства для лечения стрессов, анорексии, гипофункции половых желез, атеросклерозе.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при фармакогностическом анализе якорцев стелющихся, произрастающих в Узбекистане:

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз утверждена Временная фармакопейная статья на сырье якорцев стелющихся (ВФС 42 Уз-3282-2018). Разработка настоящей временной фармакопейной статьи позволила получить сухой экстракт;

ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз утверждена Временная фармакопейная статья на сухой экстракт, полученный из якорцев стелющихся, (ВФС 42 Уз-3283-2018).

Разработка этой временной фармакопейной статьи послужит получению адаптогенного лекарственного средства;

для внедрения в производство адаптогенного лекарственного средства на основе якорцев стелющихся получено удостоверение ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РУз (DV/M 02003/02/18). В результате были создана нормативно-правовая основа для производства лекарственного средства адаптогенного действия из якорцев стелющихся.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 3 международных и 9 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликована 25 научная работа, в том числе 13 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора философии (PhD), из них 11 статей опубликованы в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации Структура диссертации состоит из введения, одной главы обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и необходимость проведенных исследований, охарактеризованы цели и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие их приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практически результаты исследований, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, внедрение результатов исследований в практику, а также приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации приведён обзор литературы, включающий общие сведения о якорцах стелющихся, произрастающих в Узбекистане. Даны краткая характеристика и классификация сапонинов и их медико-биологическое значение, приведены данные о химическом составе и применении якорцев стелющихся, в медицине и народном хозяйстве. Также приведен ассортиментный анализ адаптогенных и общестимулирующих лекарственных средств.

Во второй главе диссертации под названием «**Изучение химического состава надземной части якорцев стелющихся**» изложены материалы по изучению основных групп биологически активных веществ, химического состава сырья и по количественному определению.

Для изучения химического состава и идентификации доминирующих компонентов якорцев стелющихся предварительно обезжиренное хлороформом сырье экстрагировали 80% спиртом. После сгущения спиртовый экстракт разбавляли водой (1:2) и обрабатывали многократно бутанолом. Бутанольную фракцию отгоняли в вакууме и получили сухой экстракт коричневого цвета.

Экстракта хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя последовательно хлороформом, смесью хлороформ-метанол в различных соотношениях. При хроматографировании выделенных фракций на бумаге в системе хлороформ-метанол-вода (61:32:7) обнаружены сапонины с Rf 0,68; 0,70; 0,88; 0,92.

В ИК-спектрах выделенных стероидных гликозидов отсутствуют полосы поглощения при 850, 870, 905, 930 и 990 см^{-1} , которые характерны для спирокетальной группировки. В то же время отмечается малоинтенсивная уширенная полоса при 895 см^{-1} . Эти данные указывают, что выделенные стероидные гликозиды относятся к сапонином фураностанолового ряда.

Для установления строения стероидных сапонинов использовали хромато-масс-спектрометрический анализ (рис.1).

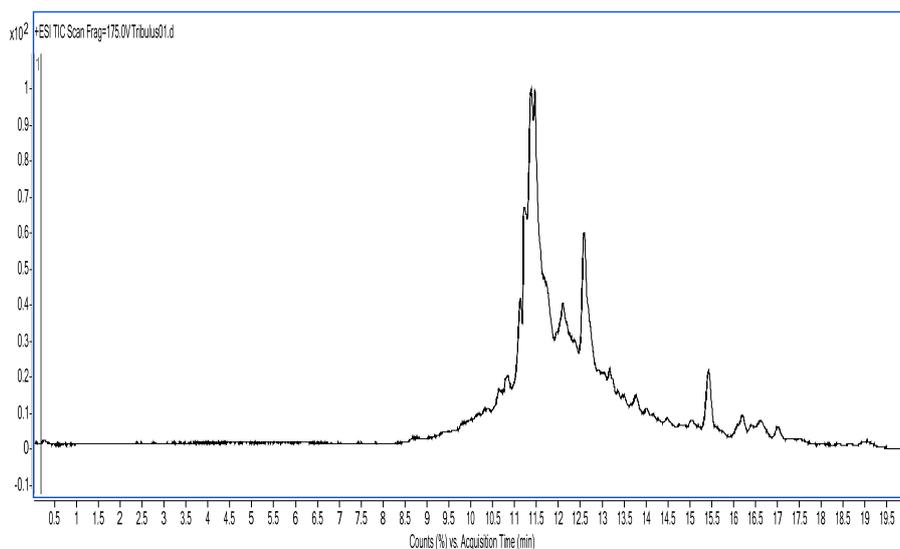


Рис.1. Хроматограмма бутанольной фракции якорцев стелющихся

При анализе полученных данных обнаружено 5 соединений, в масс-спектрах которых присутствуют ионные сигналы для тигогенина и диосгенина. На рисунке 2 представлен Targets MS/MS-спектр для основного вещества бутанольного фракция.

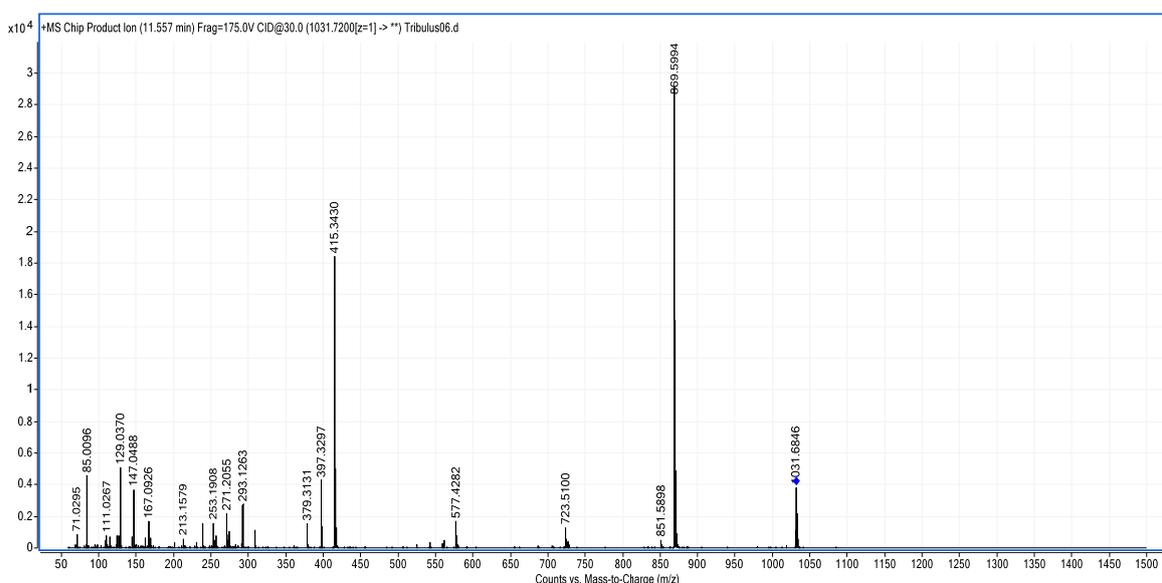


Рис. 2. Targets MS/MS –спектр основного вещества бутанольного экстракта якорцев стелющихся

Как видно из спектра, для основного компонента со временем удерживания на колонке 11,55 мин обнаружен сигнал дегидратированного молекулярного иона с m/z 1031.68 с интенсивностью 14,4% и сигналы вторичных осколочных ионов с m/z 869,59; 723,51; 577,42; 415,34 и 271,34 с различной интенсивностью.

В результате проведенного анализа масс-спектров обнаружено еще 4 подобных соединений. Данные о времени удерживания в хроматографической колонке и масс-спектрометрическом распаде приведены в таблице 1.

Таблица 1

Данные хромато-масс-спектрометрического анализа бутанольной фракции якорцев и время удерживания в колонке при нано-ВЭЖХ

Время	Молекул ярный ион (M ⁺)	Молекула рный ион (M ⁺)-H ₂ O	Вторичные ионы				
			m/z и (I, %)				
Мин	m/z	m/z и (I, %)	m/z и (I, %)	m/z и (I, %)	m/z и (I, %)	m/z и (I, %)	m/z и (I, %)
10,20	1065,66	1047,68 (45,8)	885,58 (100)	739,51 (4,2)	593,42 (8,3)	431,34 (49,1)	275,10 (6,7)
11,09	1088,73	1065,73 (73,3)	903,61 (11,4)	741,53 (14,3)	579,44 (68,6)	417,34 (100)	273,22 (70,5)
11,47	1051,73	1033,73 (19,0)	871,60 (100)	725,58 (7,1)	579,48 (5,5)	417,36 (46,0)	273,21 (6,3)
11,55	1049,68	1031,68 (14,4)	869,59 (100)	723,51 (4,2)	577,42 (5,9)	415,34 (64,4)	271,22 (7,6)

Как видно из таблицы вторичные осколочные ионные сигналы отличаются друг от друга на m/z , равную таковой для дегидратированной рамнозы ($m/z=146,07$) или для дегидротированной глюкозы ($m/z=162,1$).

Таким образом, на основании изучения спектральных данных веществ и продуктов их гидролиза вещество I идентифицировали как сапонин фураностанолового ряда протодиосцин (рис.3,4), а вещество II-как дигидропротодиосцин, так как дегидратированный молекулярный ион с $m/z1033,73$; а также образовавшиеся при дальнейшем распаде осколки, особенно $m/z417,36$, показывают, что в сапогенине двойная связь между 5 и 6 атомами углерода насыщена и в масс-спектре имеет $m/z 417,36$ (таб.1.третья строка).

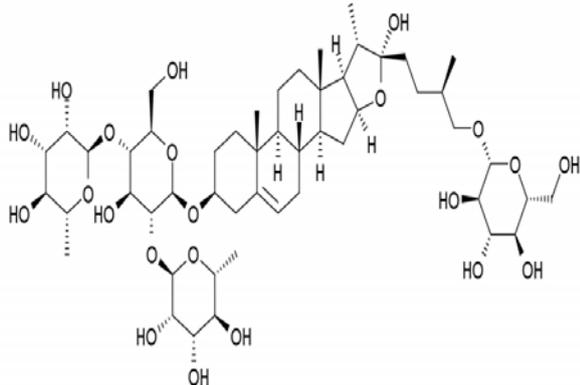


Рис.3. Протодиосцин

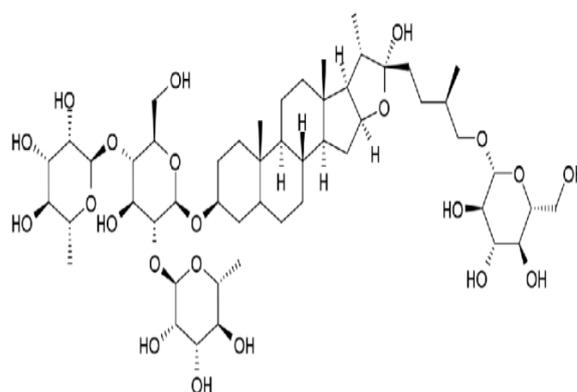


Рис.4. Дигидропротодиосцин

Хромато-масс-спектрометрический анализ (табл.1.) подтверждает, что вещество III со временем удерживания в колонке 11,09 мин также является производным дигидросапогенинам фураностанового ряда. Следует отметить, что в масс-спектре его наблюдались осколочные ионные сигналы только для четырех дегидратированных глюкоз, данные которых подтверждаются и результатами анализа продуктов кислотного гидролиза. Исходя из этого, для нового сапонина фураностанового ряда трибулозида, впервые выделенного нами из *Tribulus terrestris* L, предлагается следующее строение (рис.5):

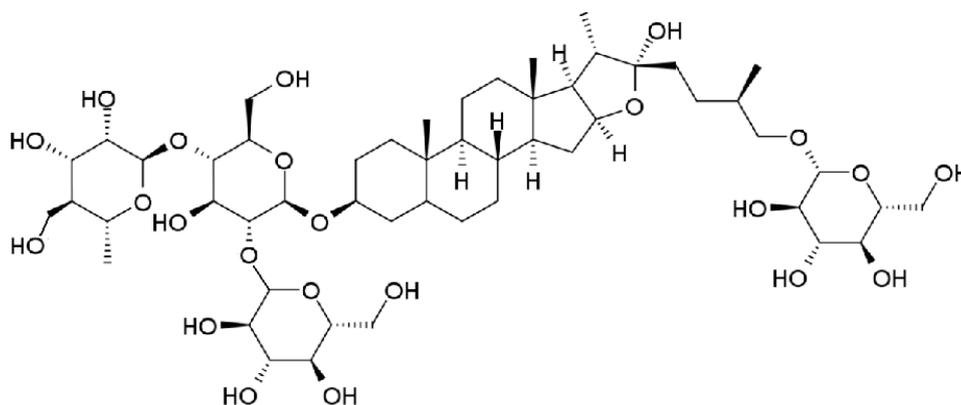


Рис.5. Структура трибулозида

При идентификации основных биологически активных веществ использовали известные качественные реакции и хроматографические методы анализа. Количественное определение проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XI издания.

Таблица 2

Содержание основных групп БАВ надземной части якорцев стелющихся

Биологически активные вещества	Идентифицированные соединения
Моносахариды	Глюкоза, галактоза, арабиноза, фруктоза
Витамины	Аскорбиновая кислота
Дубильные вещества	Конденсированные и гидролизуемые
Алкалоиды	Феруламид, трибулустерин
Флавоноиды	Рутин, кверцетин, лютеолин, рамнетин, кемпферол
Фуростаноловые сапонины	Протодиосцин, дигидропротодиосцин, трибулозид
Вещество выделенный в индивидуальном виде	1D-4-O-метил-инозит

Элементный состав надземной части якорцев стелющихся определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

В результате анализа в надземной части якорцев стелющихся обнаружено 52 элементов, которые по степени убывания их количеств можно представить в виде следующего ряда:

Na>Sr>Cr>Mn>Al>Ag>Ti>Ni>Zn>V>Cu>Ba>Se>K>Ca>Br>Rb>Mg>Ga>S>Mo>Li=W>I>As>Pb>Co=P=B>Pd>Fe=Sn>U>Be>Cd=Zr>Hg>Au>Cs>Sc>Y>Ge>Tl>Nb>Ru>Sb>Os>Pt>Rh>Bi>In=Ir.

Количественное содержание свободных и связанных белков, а также белков в надземной части якорцев стелющихся определяли спектрофотометрическим методом. В сырье содержание белка составило 9,98%.

Для качественной характеристики белка, изучен его аминокислотный состав. В результате исследования аминокислотного состава надземной части установлено наличие 16 аминокислот, 9 из них являются незаменимыми (табл.3).

Аминокислотный состав надземной части якорцев стелющихся

Название аминокислот	Содержание аминокислот, % от общей суммы	
	свободные	связанные
Аргинин*	2,62	2,56
Лизин*	1,63	1,87
Гистидин*	1,48	2,26
Фенилаланин*	5,97	9,88
Тирозин	1,55	3,21
Лейцин*	2,00	3,72
Изолейцин*	1,93	3,33
Метионин*	1,98	3,48
Валин*	0,29	0,32
Аланин	1,35	1,99
Глицин	3,99	6,19
Пролин	1,47	2,15
Глутамин	1,40	2,06
Серин	1,14	1,66
Треонин*	0,79	1,37
Аспарагин	3,48	5,80
Содержание незаменимых аминокислот	33,07	51,95
Примечание: *незаменимые аминокислоты		

Идентификацию полисахаридов надземной части якорцев стелющихся проводили после их разделения на фракции. Выделены компоненты полисахаридного комплекса надземной части якорцев стелющихся: водорастворимые полисахариды (13,45%), пектиновые вещества (5,87%) и гемицеллюлозы (7,15%). Установлен их моносакхаридный состав.

Проведен анализ выделенных полисахаридов методом ИК-спектроскопии. Качественный и количественный состав моносакхаридов в полисахаридах изучен методом ВЭЖХ. Моносакхаридный состав ВРПС, ПВ и ГМЦ представлен в основном остатками глюкозы, арабинозы, галактозы и в меньших количествах рамнозы и ксилозы.

Общие липиды были разделены колоночной хроматографией на силикагеле на отдельные группы. При этом нейтральные липиды элюировали хлороформом, гликолипиды - ацетоном и фосфолипиды - метанолом; содержание их составило, соответственно: 58.7 %, 32.6 % и 8.7% от их общей массы (табл.4).

Содержание классов липидов в их сумме

Сумма липидов, г	Классы липидов					
	Нейтральные липиды		Гликолипиды		Фосфолипиды	
	Г	%	Г	%	г	%
1.065	0.625	58.7	0.348	32.6	0.092	8.7

Методические подходы и экспериментальные данные по стандартизации сырья отражены в третьей главе диссертации, под названием «Стандартизация надземной части якорцев стелющихся».

Разработку методов стандартизации проводили на пяти партиях сырья, заготовленных в различных регионах республики, в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи XI издания.

Подлинность сырья устанавливали на основании изучения внешних, анатомо-диагностических признаков и определения основных действующих веществ качественными реакциями.

Для анатомической диагностики использовали микроскопы МБИ – 3 и Vilam «Ломо». Под микроскопом исследовали поверхностные препараты листочков якорцев стелющихся. При рассмотрении листа с поверхности видно, что клетки верхнего эпидермиса со слабо извилистыми контурами. Клетки эпидермиса нижней стороны листа сильно извилистые, местами имеют четковидные утолщения. Преимущественно на нижней стороне листа и по краю листовой пластинки встречаются длинные простые волоски. У места их прикрепления клетки эпидермиса расположены радиально, образуя розетку. В клетках мезофилла листа встречаются много – численные крупные друзы.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены морфолого – анатомические диагностические признаки, необходимые для идентификации сырья якорцев стелющихся.

Принимая во внимание, что специфическая биологическая активность якорцев стелющихся обусловлена прежде всего содержанием фураностаноловых гликозидов, химическую стандартизацию сырья проводили по этим соединениям.

Для качественного обнаружения на линию старта хроматографической пластинки «Merck» (размером 10x10 см) наносили 0,2 мл полученного спиртового извлечения, пластинку с нанесенными пробами подсушивали на воздухе в течение 10 мин и помещали в хроматографическую камеру со смесью растворителей хлороформ-метанол- вода (61:32:7). Когда фронт растворителей доходил до конца пластинки, ее вынимали из камеры, подсушивали на воздухе в течение 10 мин, опрыскивали 1% раствором п-диметиламинобензальдегида в 4 моль/л метанольном растворе соляной

кислоты и нагревали в сушильном шкафу при 60° С в течение 2-3 мин. Появлялись четыре розовых пятна (фуростаноловые гликозиды).

Количественное содержание фуростаноловых гликозидов определяли спектрофотометрическим методом. Исходя из результатов исследования, норма содержания фуростаноловых гликозидов в надземной части якорцев стелющихся установлена не менее 2,5%.

Наряду с содержанием действующих веществ определены и другие числовые показатели, характеризующие качество сырья (влажность, содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10% растворе хлористоводородной кислоты, измельченность и содержание примесей).

В процессе естественного хранения внешние признаки и числовые показатели сырья существенно не изменяются в течение 2,5 лет. Поэтому рекомендуется использовать сырьё в течение 2 лет со времени его заготовки.

Показано также, что надземная часть якорцев стелющихся в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к лекарственному растительному сырью в отношении микробиологической чистоты.

Также определено содержание токсичных тяжелых металлов, радионуклидов и остаточных количеств пестицидов в надземной части якорцев стелющихся. Результаты исследования показали экологическую чистоту и возможность безопасного использования сырья.

Таким образом, в результате проведенных исследований получены данные для обоснования уровня требований к показателям качества предлагаемого сырья. Совместно с институтом химии растительных веществ АН РУз им. академика С.Ю. Юнусова разработано Временная фармакопейная статья на траву якорцев стелющихся и утверждена в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз.

В четвертой главе диссертации под названием **«Стандартизация сухого экстракта из надземной части якорцев стелющихся»** приведены результаты определения норм качества сухого экстракта, валидация аналитических методик.

Сухой экстракт, полученный из надземной части якорцев стелющихся, стандартизуется по сумме фуростаноловых гликозидов по реакции с п-диметиламинобензальдегидом либо сравнением со стандартным образцом-протодиосцином. Основным действующим началом сухого экстракта якорцев стелющихся является фуростаноловый сапонин-протодиосцин (рис.3). Исходя из этого, количественное содержание суммы фуростаноловых сапонинов определяли по протодиосцину.

Государственный стандартный образец протодиосцина является дорогим и недоступным. Поэтому для стандартизации суммы фуростаноловых сапонинов мы предложили лабораторный образец протодиосцина. В качестве исходного материала для выделения протодиосцина использовали сухой экстракт якорцев стелющихся, полученный экстракцией растения 80% спиртом. Для получения

лабораторного стандарта сухой экстракт очищали по растворимости в разных системах растворителей. Обогащенную фураностаноловыми гликозидами фракцию подвергали флеш-хроматографии на картридже с обращено-фазным сорбентом C_{18} (рис.6).

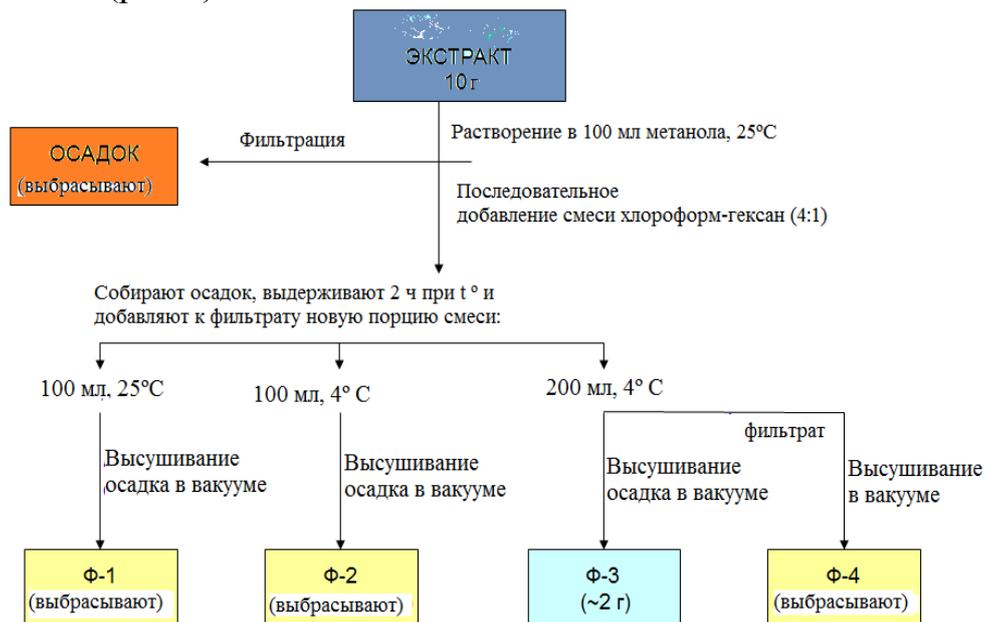


Рис. 6. Схема фракционирования экстракта *Tribulus terrestris* L.

Последующее испытание фракции с помощью ВЭЖХ показало (рис.7.), что содержание протодиосцина в лабораторном стандарте составляет 64,5%.

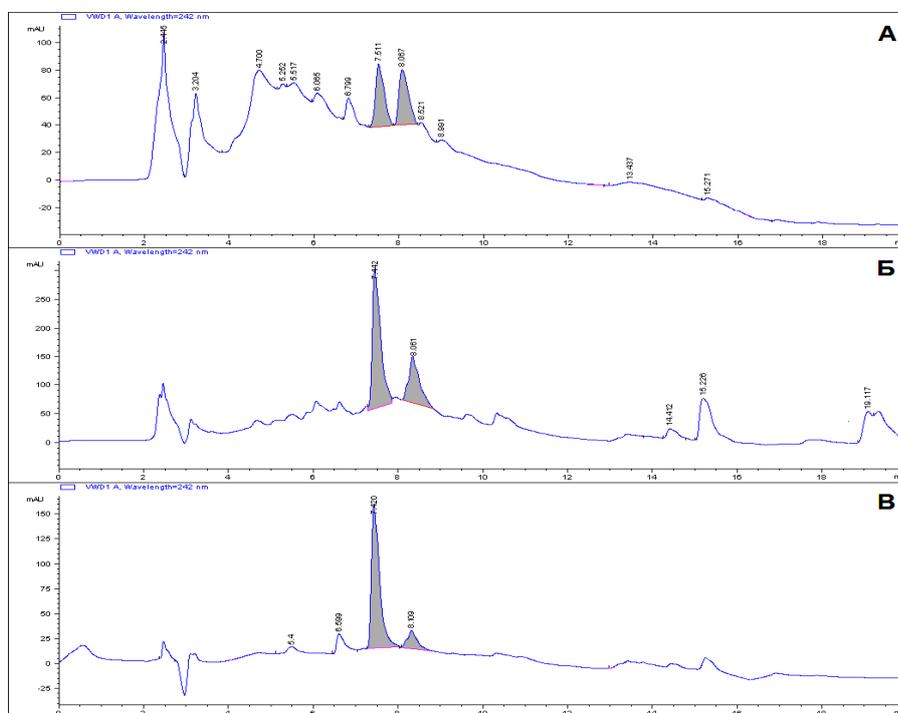


Рис. 7. Контроль фракционирования экстракта *T.terrestris* L. с помощью ВЭЖХ

А-экстракт; Б-фракция, полученная осаждением хлороформ-гексановой смесью; В-фракция, полученная с помощью флеш-хроматографии на C_{18} -

картридже; штрихованные пики дают розовое окрашивание с *n*-диметиламинобензальдегидом.

Расчет содержания протодиосцина в экстракте по результатам ВЭЖХ проводили по формуле:

$$\text{протодиосцин, \%} = (S_{\text{sample}} \times C_{\text{std}} \times 0.645 \times \text{FD} \times 100\%) / (S_{\text{std}} \times C_{\text{sample}}),$$

где: S_{sample} - площадь пика протодиосцина или сумма площади фураностаноловых сапонинов на хроматограмме испытуемого экстракта; C_{sample} - процентное содержание фураностаноловых сапонинов в лабораторном стандарте в пересчете на протодиосцин; C_{std} - концентрация стандарта; S_{std} - площадь пика протодиосцина на хроматограмме стандарта; 0.645 - содержание протодиосцина

Далее с использованием полученного стандарта определено содержание протодиосцина, а также суммы фураностаноловых сапонинов в сухом экстракте якорцев стелющихся методом ВЭЖХ-МС (рис. 8.) и показана возможность его использования для стандартизации сухого экстракта.

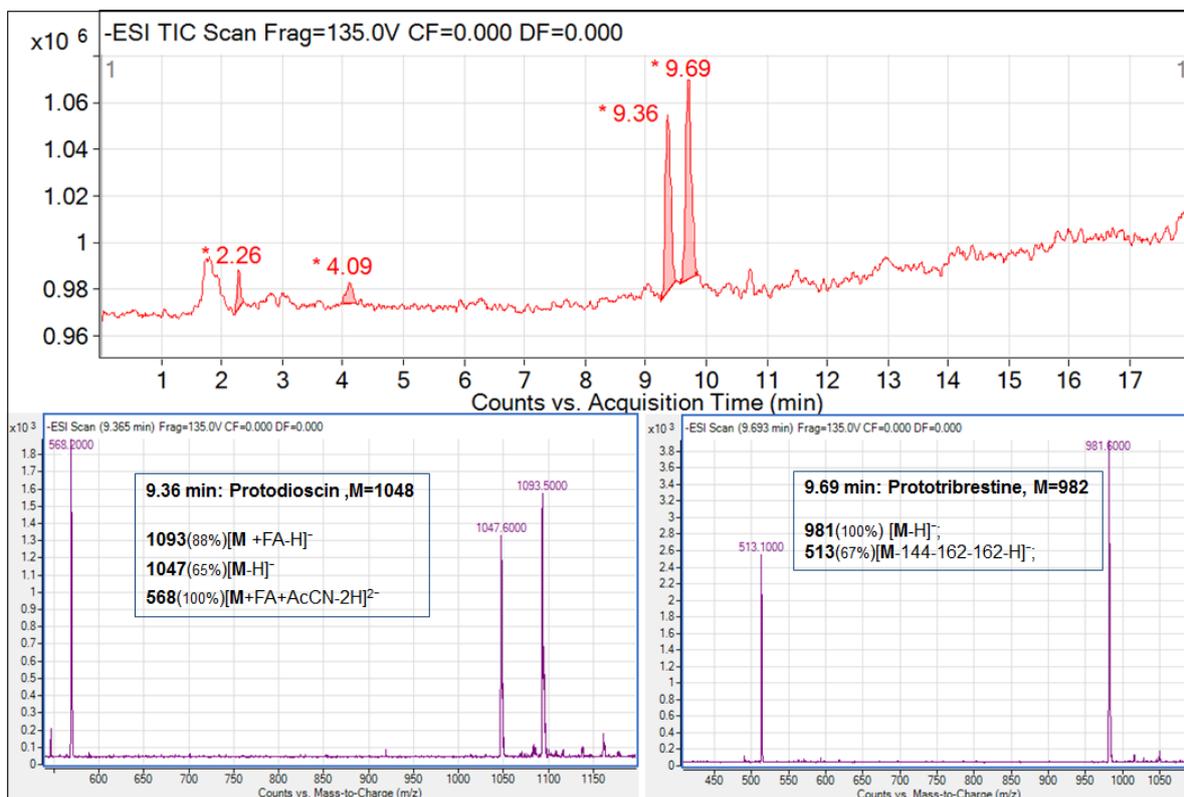


Рис. 8. ВЭЖХ-МС фракции, обогащенные фураностаноловыми гликозидами

В верхней части рисунка – общая хроматограмма, в нижней части – масс-спектры двух главных пиков. Цифры на вершинах пиков масс-спектра – значение *m/z*. Обозначения в интерпретации спектров: «H»-протон; «FA»-муравьиная кислота; «AcCN»-ацетонитрил; «144»-характерный фрагмент отщепления фураностаноловых гликозидов; «162»-фрагмент глюкозы.

В результате проведенного исследования получен стандартный образец протодиосцина. Проведена идентификация основного компонента методом ВЭЖХ-МС и показана возможность его использования для стандартизации экстракта из якорцев стелющихся.

Разработаны спектрофотометрическая, гравиметрическая и высокоэффективная жидкостная хроматографическая методики количественного определения фураностаноловых сапонинов в сухом экстракте якорцев стелющихся.

Совместно с институтом химии растительных веществ АН РУз им. академика С.Ю.Юнусова разработано Временная фармакопейная статья на сухой экстракт якорцев стелющихся и утвержден в ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые проведено фармакогностическое изучение якорцев стелющихся произрастающих в Узбекистане.

2. Установлено, что комплекс биологически активных соединений надземной части якорцев стелющихся, обуславливающий его специфическую активность, представлен фураностаноловыми сапонинами, флавоноидами, углеводами, жирами, дубильными веществами, макро- и микроэлементами, аминокислотами, витаминами и сахарами. Определено состав и количественное содержание основных групп биологически активных веществ сырья.

3. Показано, что доминирующими компонентами сырья являются фураностаноловые гликозиды. Разработан спектрофотометрический метод количественного анализа фураностаноловых сапонинов в надземной части якорцев стелющихся. Проведено валидация разработанной методики анализа по специфичности, точности, воспроизводимости и линейности.

4. При изучении хроматографическими методами сухого экстракта полученный из надземной части якорцев стелющихся выявлено 5 индивидуальных стероидных сапонинов. На основании изучения спектральных данных веществ и продуктов их гидролиза идентифицировали протодиосцином и дигидропротодиосцином. Определено структура нового сапонина фураностанового ряда трибулозида.

5. Предложена система стандартизации рекомендуемого растительного сырья: разработаны методические приемы качественного и количественного определения основных действующих веществ, определены характеристики подлинности и показатели качества сырья.

6. В результате проведенного исследования получен лабораторный стандартный образец протодиосцина. Проведена идентификация протодиосцина методом ВЭЖХ-МС и показана возможность его использования для стандартизации экстракта из якорцев стелющихся.

7. Разработаны и утверждены ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники» МЗ РУз. временные фармакопейные статьи на траву (ВФС 42 Уз-3282-2018) и сухого экстракта (ВФС 42 Уз-3283-2018) якорцев стелющихся.

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

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

UMAROVA GULNOZA QUDRATILLAEVNA

**PHARMACOGNOSTIC DESCRIPTION OF TRIBULUS TERRESTRIS
GROWING IN UZBEKISTAN**

15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

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

Tashkent-2018

The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.1.PhD/Far.10.

Dissertation in carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute.

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

Scientific adviser: **Komilov Khojiasror Masudovich**
doctor of Pharmacy Sciences, professor

Official opponents: **Zaynutdinov Khikmatilla Sunnatovich**
doctor of pharmaceutical sciences, professor

Bobaev Isomiddin Davronovich
doctor of chemical sciences, senior researcher

Leading organization: **«State center for Expertise and Standartization of medicines, medical devices and medical equipment»**

Defense will take place «___»_____2018 ___ at the meeting of scientific council number DSc.27.06.2017.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute to address: 100015, Tashkent, Aybek Street, 45. Phone: (99871) 256-37-38, Fax: (99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz.

Dissertation is available in the Information –resource center of the Tashkent pharmaceutical Institute (registration number___). Address:100015, Tashkent, Mirabad district, street Aybek, 45. Phone: (+99871) 256-37-38).

Abstract of the dissertation sent out on «___»_____2018
(mailing report №___ «___»_____2018).

I.I.Alimdjanov

Chairman of scientific council on conferment of scientific degree, doctor of medical sciences, professor

R.T.Tulyaganov

Scientific secretary of the scientific council on conferment of scientific degree, doctor of biology, associate professor

S.N.Aminov

Chairman of scientific seminar at scientific council on conferment of scientific degree, doctor of chemical sciences, professor

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

The aim of the research work is to determine the pharmacognostic indicators of the *Tribulus terrestris* growing in Uzbekistan, and the development of regulatory documents for their use in medical practice.

The object of the research work was the aerial part of the *Tribulus terrestris*, growing in Uzbekistan and the dry extract obtained from it.

Scientific novelty of research work in the following:

the chemical nature and the quantitative content of the main groups of biologically active substances of the aerial part of the *Tribulus terrestris* have been determined;

methods for the qualitative and quantitative analysis of furostanol saponins, the main active substances have been developed;

optimal storage periods for the proposed medicinal plant raw materials have been determined.

methods for the standardization of the above-ground part of *Tribulus terrestris* and dry extract based on them have been developed.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained in the pharmacognostic analysis of *Tribulus terrestris* growing in Uzbekistan:

State Unitary Enterprise “State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment” of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan approved the temporary pharmacopoeia article for raw materials of *Tribulus terrestris* (TPA 42 Uz-3282-2018). The development of this temporary pharmacopoeial article allowed to obtain the dry extract;

Temporary pharmacopoeial article on dry extract obtained from *Tribulus terrestris*, approved by the State Unitary Enterprise “State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment” of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (TPA 42 Uz-3283-2018 2/18); The development of this temporary pharmacopoeial article will provide obtaining the adaptogenic drug;

The certificate of the State Unitary Enterprise “State Center of Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment” of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (DV/M 02003/02/18) has been obtained for the introduction of adaptogenic medicinal product on the basis of *Tribulus terrestris*. As a result, the regulatory framework for the production of the adaptogenic drug from *Tribulus terrestris* was created.

Volume and structure of dissertation. The dissertation consists of an introduction, one chapter, literature review, three chapters of own research, conclusion, list of references and appendices. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Умарова Г.К., Комилов Х.М., Урманова Ф.Ф, Муллажонова М.Т., Ахмедов У.А. Морфолого-анатомическое изучение надземной части якорцев стелющихся // Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2010.-№2.-С.10-11.

2. Умарова Г.К., Комилов Х.М. Разработка метода количественного определения стероидных сапонинов надземной части якорцев стелющихся // Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2011.-№2.-С.28-31.

3. Умарова Г.К., Комилов Х.М., Рахимова Г.К. Изучение элементного состава надземной части якорцев стелющихся // Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2013.-№1.-С.15-17.

4. Умарова Г.К., Комилов Х.М. Определение белка и аминокислотного состава надземной части якорцев стелющихся // Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2013.-№2.-С.17-20.

5. Умарова Г.К., Комилов Х.М. Изучение углеводного комплекса якорцев стелющихся // Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2014.-№1.-С.7-11.

6. Умарова Г.К., Комилов Х.М. Разработка и валидация методов количественного определения фураностаноловых сапонинов в сухом экстракте якорцев стелющихся // Фармацевтический журнал.-Ташкент, 2015.-№2.-С.49-54.

7. Умарова Г.К., Комилов Х.М., Зиявитдинов Ж.Ф. Стероидные гликозиды Tribulus terrestris L. // Фармацевтический журнал- Ташкент, 2015.-№3.-С.39-45.

8. Умарова Г.К., Саипова Д.Т., Комилов Х.М. Анализ ассортимента адаптогенных и общестимулирующих лекарственных средств в Республике Узбекистан // Фармацевтический журнал- Ташкент, 2015.-№4.-С.4-10.

9. Умарова Г.К., Мавлянов Г.Т., Комилов Х.М. Стандартизация сухого экстракта Tribulus terrestris (L.) с использованием лабораторного стандарта // Фармацевтический журнал- Ташкент, 2015.-№4.-С.48-54.

10. Умарова Г.К. Липиды надземной части якорцев стелющихся произрастающий в Узбекистане // Фармация.-Москва, 2015.-№6.-С.19-21.

11. Умарова Г.К. Монометилинозит из надземной части якорцев стелющихся // Фармация, научно-практический журнал. Специальный выпуск.-Санкт-Петербург, - 2016.-С.726-729.

12. Умарова Г.К. Флавоноиды надземной части якорцев стелющихся // Фармацевтический журнал- Ташкент, 2016.-№3.-С.17-21.

13. Умарова Г.К., Салимов Б.Т., Комилов Х.М. Фитохимическое изучение надземной части якорцев стелющихся // Фармацевтический журнал-Ташкент, 2016.-№4.-С.8-12.

II бўлим (Ичасть, II part)

14. Умарова Г.Қ., Комилов Х.М., Арипова Н.Б. Ер бағирлаган темиртикан сапонинларини ажратиб олиш.// “Фармацияда таълим,фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси”илмий амалий анжуман материаллари.-Т.,2010.-187 бет.

15. Умарова Г.Қ., Комилов Х.М., Арипова Н.Б. Ер бағирлаган темиртикан сапонинларини хроматографик ўрганиш.// “Фармацияда таълим,фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси”илмий амалий анжуман материаллари.-Т.,2010.-188 бет.

16. Умарова Г.Қ., Комилов Х.М. Ер бағирлаган темиртикан ер устки қисми сапонинлари тўғрисида // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси”илмий амалий анжуман материаллари.-Тошкент,2011.-286 бет.

17. Умарова Г.Қ. Изучение микробиологической чистоты растения якорцев стелющихся// Материалы науч.-прак. конф., посвященной 85-летию профессора Е.Н.Дормидонтова.-Ярославль,2013.-С.221.

18. Умарова Г.Қ., Комилов Х.М. Ер бағирлаган темиртикан ер устки қисмини стандартлашга доир. //“Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” илмий-амалий анжуман материаллари -Т.,2013.-С.89.

19. Умарова Г.Қ., Комилов Х.М., Хайдаров В.Р. Ер бағирлаган темиртикан ер устки қисмидан куруқ экстракт олиш технологияси.// “Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” илмий-амалий анжуман материаллари -Т.,2013.-С.223.

20. Умарова Г.Қ., Комилов Х.М. Ер бағирлаган темиртикан сапонинлари ҳақида//“Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари” илмий-амалий анжуман материаллари -Т.,2014.-С.45.

21. Умарова Г.Қ., Комилов Х.М. Динамика накопления фураностаноловых сапонинов якорцев стелющихся // Международная научно-практическая конференция “Фармацевтическое образование, наука и производство-ориентир на стратегию “Казахстан-2020”-Шымкент,2014.-Том 4.-С. 10-12.

22. Умарова Г.Қ., Комилов Х.М. К фармакогностическому изучению якорцев стелющихся, произрастающих в Узбекистане//“Таълим, фан ва ишлаб чиқаришда фармациянинг долзарб муаммолари” илмий-амалий анжуман материаллари -Т.,2015.-С.85.

23. Umarova G.Q. To the problem of radiation safety of Tribulus terrestris aerial parts//«Фармацевтическая наука и практика, проблемы, достижения, перспективы развития» Материали І науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю- Харків НФаУ., 2016.-С.37-38

24. Умарова Г.Қ., Комилов Х.М. Изучение алкалоидов надземной части якорцев стелющихся// Республиканская научно-практическая конференция (с маждународным участием) «Актуальные вопросы, образования, науки и производства в фармации.» Т-2016.-С.86.

25. Умарова Г.Қ., Комилов Х.М., Абдуллаева А. Определение остаточных количеств пестицидов в надземной части якорцев стелющихся//

Республиканская научно-практическая конференция (с маждународным участием) «Фармация: наука, образование, инновации и производство» посвященная 80- летию Ташкентского фармацевтического института. Т-2017.-С.491.

Автореферат «Farmatsevtica jurnali» тахририятида
тахрирдан ўтказилди
(26.10.2018 йил)

Бичими 60x84¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитура босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи: 2.75. Адади 100. Буюртма № 25.
«Тошкент кимё-технология институти» босмаҳонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.