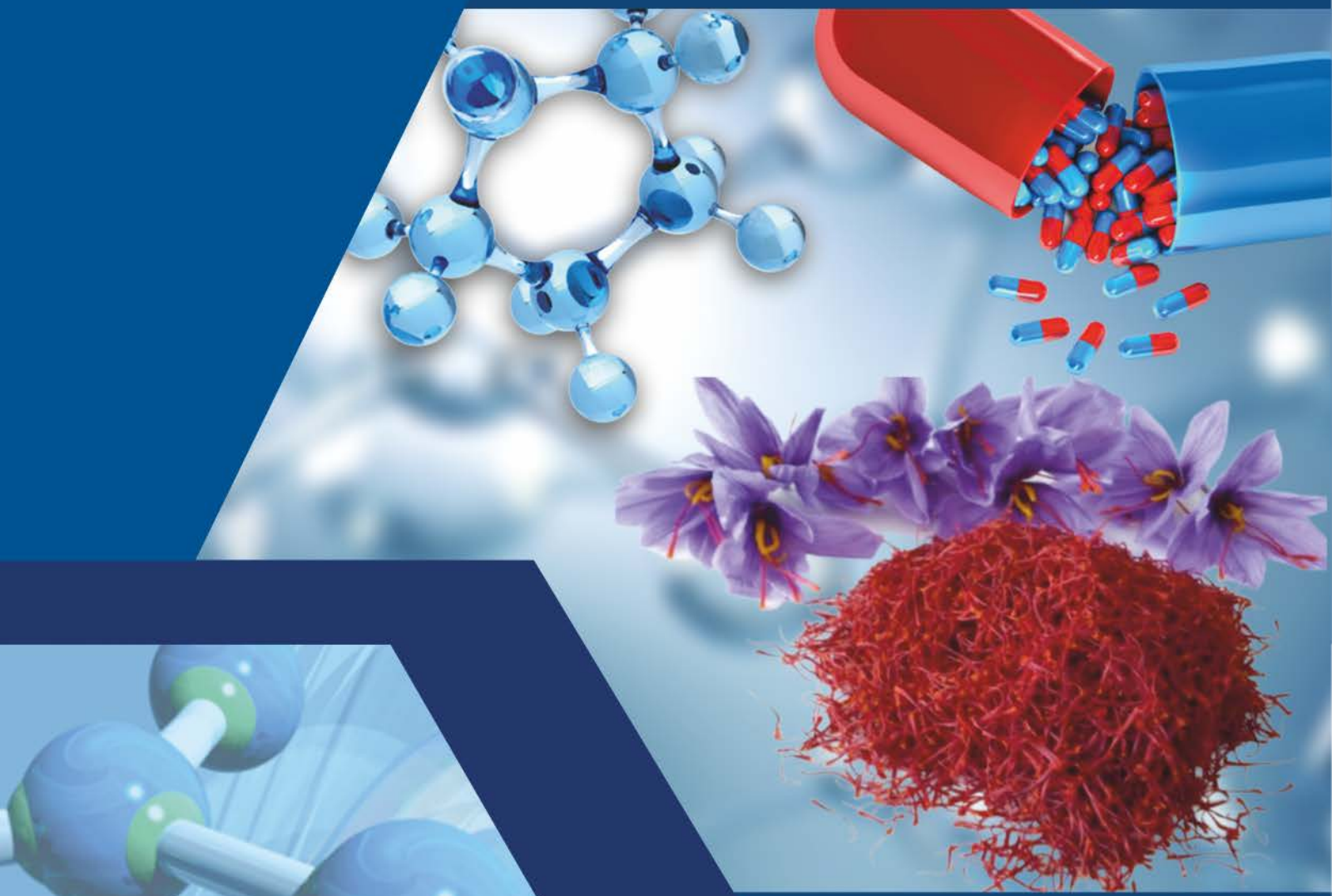
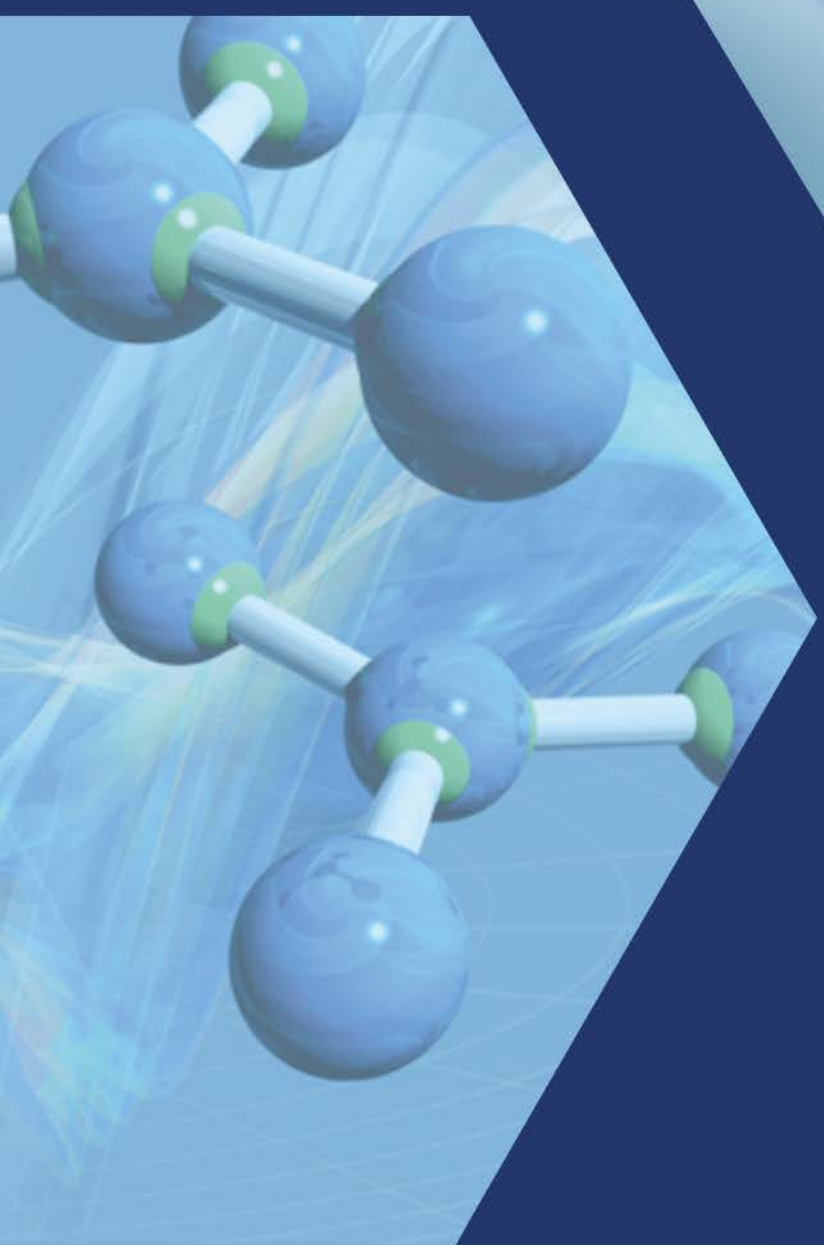
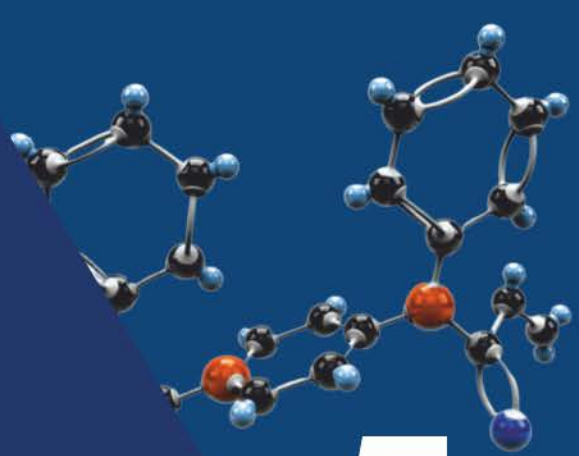
Farmatsiya







5

2026

FARMATSIYA

Ilmiy-amaliy jurnali

2021 yilda tashkil etilgan
Yiliga 4 marta chiqadi

№ 5 / 2026

Axborotnoma OAK Rayosatining 2023 yil 31 mart 335/5-son qarori bilan dori vositalari texnologiyasi, farmatsevtik kimyo, farmakognoziya, farmatsevtika ishini tashkil qilish va farmatsevtika iqtisodiyoti, farmakologiya fanlari bo‘yicha doktorlik dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etish uchun tavsiya etilgan ilmiy nashrlar ro‘yxatiga kiritilgan

ISSN-C-31796

FARMATSIYA

Научно-практический журнал

Основан в 2021 г.
Выходит 6 раз в год

TOSHKENT
2026

FARMATSIYA

ISSN-C-31796

№ 5 / 2026

Tahrir hay'ati:

1. Tillayeva G.U. – bosh muharir, f.f.d., professor, Farmatsevtik ishlab chiqishni tashkil qilish va sifat menejmenti kefadrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

2. Bagdasarova I.S. – b.f.n., professor, Tibbiy-biologik fanlar kafedrasi, Farmatsevtika ta'lim va tadqiqot instituti.

3. Dusmatov A.F. – f.f.d., professor, Farmatsevtika ta'lim va tadqiqot instituti rektori.

4. Iskandarova L.M. – OOO "Navkar Group" laboratoriya mudiri, farm. fanlari nomzodi.

5. Jalilov F. S. – f.f.d., professor, Tibbiyot fakulteti, Farmatsevtik kimyo kafedrasi mudiri. Alfraganus universiteti.

6. Kariyeva Y.S. – f.f.d., professor, Dori turlari texnologiyasi kefadrasi mudiri, Toshkent farmatsevtika instituti.

7. Komilov X.M. – f.f.d., professor, Farmakognoziya kafedrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

8. Mavlyanova M.B. – f.f.n., dosent, Farmatsevtika ta'lim va tadqiqot institute.

9. Maksudova F.X. – (muharrir o'rinbosari) f.f.d., professor, Dori vositalarini sanoat texnologiyasi kafedrasi mudiri, Toshkent farmatsevtika instituti.

10. Mirakilova D.B. – A.Sultonov nomli O'zbekiston kimyo-farmatsevtika ilmiy-tadqiqot instituti (UzKFITI) ilmiy ishlar bo'yicha direktor o'rinbosari

11. Nazarova Z.A. – f.f.d., professor, Dori turlari texnologiyasi kefadrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

12. Nabiyev A.X. – t.f.n., yetakchi ilmiy xodim, Tajriba texnologiya laboratoriyasi, O'zR FA, Bioorganik kimyo instituti.

13. Xakimjanova Sh.O. (tehnik kotib) – Farmatsevtik ishlab chiqishni tashkil qilish va sifat menejmenti kefadrasi assistenti, Toshkent farmatsevtika instituti.

14. Olimov N.K. – f.f.d., professor, Farmakognoziya va dori vositalarini standartlash kafadrasi mudiri, Toshkent farmatsevtika instituti.

15. Qobilov N.S. – t.f.n., katta ilmiy xodim, "Sintetik dori vositalar kimyosi" laboratoriyasi, Milliy biofarmatsevtika ilmiy-tadqiqot instituti.

16. Sanayev Z.I. – t.f.n., katta ilmiy xodim, Farmakologiya va toksikologiya bo'limi, O'zR FA O'simlik moddalari kimyosi instituti.

17. Sidametova Z.E. (ma'sul kotib) – f.f.d., professor, Farmakognoziya va dori vositalarini standartlash kafadrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

18. Tillaeva U.M. – f.f.d., dotsent, Toshkent farmatsevtika instituti Xalqaro hamkorlik boyicha prorektor

19. Tulaganov A.A. – f.f.d., professor, O'zbekiston kimyo farmatsevtika ilmiy tadqiqot instituti, O'simliklar va sintetik Dori vositalarini texnologiyasi nomli laboratoria mudiri

20. Tulyaganov R.T. – b.f.d., professor, Farmakologiya va biologic fanlarkafedrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

21. Tagayaliyeva N.A. – b.f.n., katta ilmiy xodim, Biologik faol moddalar farmakologiya si va skrinigi laboratoriyasi mudiri, O'zR FA Bioorganik kimyo instituti.

22. Tukhtaev Kh.R. – f.f.d., professor, Noorganik, fizik va colloid kimyo kefadrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

23. **Tukhtaev B.E. –** b.f.d., professor, ToshDAU dorivor o'simliklar kafedrasi

24. Urmanova F.F. – f.f.d., professor, Farmakognoziya kafedrasi, Toshkent farmatsevtika instituti.

25. Usmanaliyeva Z.U. – f.f.d., professor, Farmatsevtik va toksikologik kimyo kefadrasi mudiri, Farmatsevtika va tadqiqot instituti.

26. Yunusxodjayeva N.A. – f.f.d., professor, Farmatsevtik va toksikologik kimyo kefadrasi, Farmatsevtika va tadqiqot instituti.

Tahrir kengashi:

Prof. Krasnyuk I.I. (Rossiya)
Prof. Dzhusupova Zh.D. (Rossiya)
Akad. Ramenskaya G.V. (Rossiya),
Akad. Patigorskaya N.V. (Rossiya),
Prof. Ordabaeva S.K. (Qozog'iston),
Prof. Sadchikova N.P. (Rossiya)
Prof. Bagirova V.L. (Rossiya)
Prof. Grizodub A.I. (Ukraina),
Prof. Kurmanov R. (Qirg'ziston),
Prof. Shukirbekova A.B. (Qozog'iston),
Akad. Sagdullayev Sh.Sh. (O'zbekiston),
Akad. To'rayev A.S. (O'zbekiston).

Бош муҳаррир саҳифаси

Азиз ҳамкасблар, дустлар, укувчилар!

Журналга булган эьтибор ва касбий қизиқиш учун миннатдорчилигимни билдираман! Журнал ўз саҳифаларига хизмат кўрсатган илмий арбоблар ва истиқболли ёш тадқиқотчиларни жалб қилади, фармацевтика фанлари, узлуксиз касб-ҳунар таълими ва бошқа кўплаб муаммоларни муҳокама қилиш учун майдон бўлиб, ўз ўқувчиларини Ўзбекистонда ва чет давлатларда нашр етилаётган профессионал адабиётларнинг янгиликлари билан таништиради.

Шунингдек, биз фармацевтика соҳасидаги ютуқларни ёритадиган янги нашрлари билан укувчиларни хурсанд қиладиган муаллифлардан миннатдормиз. Шарҳловчиларимизга миннатдорчилик билдирамиз ва баргаликда журналимизни янада яхши ва маълумотли қиламиз деб уйлаймиз.

Ҳамкорлик қилишдан чин дилдан хурсандман, хурмат билан,

Бош муҳаррир ***профессор Тиллаева Г.У.***

Уважаемые коллеги, друзья, читатели!

Разрешите выразить глубокую признательность за внимание и профессиональный интерес к нашему журналу! Журнал привлекает на свои страницы и заслуженных научных деятелей, и перспективных молодых исследователей, предоставляя трибуну для обсуждения проблем фармацевтической науки, непрерывного профессионального образования и многим другим, знакомя своих читателей с новинками профессиональной литературы, издаваемой в Узбекистане и за рубежом.

Мы также признательны авторам, которые радуют читателей своими новыми публикациями, освещающими достижения в области фармации. Мы благодарим наших рецензентов и думаем, что совместными усилиями сделаем наш журнал качественнее и содержательнее.

Искренне рада сотрудничеству, с уважением,

Главный редактор ***профессор Тилаева Г.У.***

UDK. 547-31/-39: 547-305.1

ALLIUM TURKUMI O‘SIMLIKLARIDA ANIQLANGAN IKKILAMCHI METABOLITLAR

Akramov Davlat Ximmatkulovich, Mamadaliyeva Nilufar Zokirjonovna

O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi O‘simlik moddalari kimyosi instituti, Mirzo Ulug‘bek ko‘chasi, 77-uy, Toshkent 100170, O‘zbekiston.
E-mail: a.davlat@inbox.ru

Annotatsiya. *Allium turkumi, jumladan sarimsoq, piyoz, shnit-piyoz va boshqa turdosh o‘simliklar, o‘zining boy kimyoviy tarkibi hamda yuksak farmakologik xususiyatlari tufayli qadim zamonlardan buyon an’anaviy va xalq tabobatida keng qo‘llanib kelinmoqda. Ushbu o‘simliklar tarkibida biologik faol oltingugurtli organik birikmalar (allitsin, ajoen, diallil sulfid, diallil disulfid, S-allil sistein), flavonoidlar (kversetin, kempferol), fenol birikmalar, saponinlar, fitosterollar, alkaloidlar, polisaxaridlar, vitaminlar (A, C, E va B guruhi vitaminlari), mikro va makroelementlar (selen, rux, temir, kaliy, kalsiy, magniy), aminokislotalar hamda efir moylari mavjud. Aynan ushbu murakkab fitokimyoviy tarkib Allium turlarining yuqori biologik va terapevtik faolligini ta’minlaydi.*

Kalit so‘zlar: *Allium, sarimsoq, piyoz, biofaol birikmalar, oltingugurtli organik birikmalar, allisin, ajoen, flavonoidlar, fitosterollar, efir moylari.*

Kirish. Tabiiy mahsulotlar asrlar davomida an’anaviy tabobatda qo‘llanilgan bo‘lsa-da, ularning terapevtik ta’sirini belgilovchi biofaol birikmalar va molekulyar mexanizmlar hali to‘liq o‘rganilmagan. Bu holat yallig‘lanishga qarshi, antimikrob va immunomodulyator xususiyatlari bilan mashhur *Allium* turkumi uchun ayniqsa dolzarbdir [1].

Allium turkumi 1100 dan ortiq turlarni o‘z ichiga oladi. *A. sativum* va *A. cepa* kabi keng tarqalgan turlar yaxshi o‘rganilgan bo‘lsa-da, A. guanxianense, *A. ledebourianum*, *A. altaicum*, *A. obliquum*, *A. canariense* va *A. stracheyi* kabi kam o‘rganilgan turlar noyob biofaol birikmalar manbai bo‘lishi mumkin.

Ularning farmakologik faolligi asosan allisin, diallil sulfidlar va S-allil sistein kabi oltingugurtli organik birikmalar, shuningdek polifenollar va flavonoidlar bilan bog‘liq bo‘lib, bu moddalar antioksidant, antimikrob va yallig‘lanishga qarshi ta’sir ko‘rsatadi [2]. Shunga qaramay, ko‘plab yovvoyi *Allium* turlarining kimyoviy tarkibi va biologik salohiyati hali yetarlicha o‘rganilmagan [3].

Ushbu sharh *Allium* turlarining biofaol komponentlari, biologik faolligi va molekulyar ta’sir mexanizmlarini umumlashtirib, ularning istiqbolli tabiiy terapevtik manba sifatidagi imkoniyatlarini yoritishga qaratilgan.

Tadqiqotning maqsadi. *Allium* turkumiga mansub o‘simliklarning asosiy biologik faol birikmalarini, ularning kimyoviy tarkibini, biologik va farma-

kologik faolligini hamda ta’sir mexanizmlarini ilmiy adabiyotlar asosida tizimli ravishda tahlil qilish va istiqbolli tabiiy terapevtik manba sifatidagi salohiyatini baholash.

Tadqiqot vazifalari: *Allium* turlarining asosiy kimyoviy tarkibini umumlashtirish; oltingugurtli organik birikmalar va polifenollarning biologik faolligini baholash; antioksidant, mikroblarga qarshi, yallig‘lanishga va saratonga qarshi ta’sir mexanizmlarini tahlil qilish; istiqbolli turlar va kelgusidagi tadqiqot yo‘nalishlarini aniqlash.

***Allium* turkumi o‘simliklarining kimyoviy tarkibi**

Allium turkumi murakkab kimyoviy tuzilishi hamda mikroorganizmlar va kasalliklarga qarshi o‘zini himoya qilish xususiyatlari bilan mashhurdir. Ushbu turkumga mansub ko‘plab dorivor turlar aniqlangan bo‘lib, ular orasida *Allium cepa*, *A. sativum*, *A. hirtifolium*, *A. schoenoprasum*, *A. jesdianum*, *A. tripedale*, *A. ampeloprasum*, *A. ascalonicum*, *A. willeanum*, *A. autumnale*, *A. cornutum*, *A. fistulosum*, *A. macrostemon*, *A. tuberosum*, *A. stracheyi* hamda *A. thunbergii* kabi turlar mavjud.

Ushbu turlar turli xil fitokimyoviy moddalarga boy bo‘lib, ayniqsa oltingugurt saqlovchi organik birikmalar asosiy o‘rinni egallaydi. *Allium* turlarining terapevtik xususiyatlari asosan aynan shu oltingugurt saqlovchi organik birikmalar bilan bog‘liq hisoblanadi. Bundan tashqari, ularning tarkibida polifenollar, taninlar, antosiyaninlar hamda fitosterollar kabi biologik faol moddalar ham mavjud bo‘lib, ular umumiy farmakologik faollikni yanada kuchaytiradi [4].

Oltingugurtli organik birikmalar. *Allium* turlarida turli xil o‘ziga xos kimyoviy moddalar, xususan oltingugurtli organik birikmalari uchraydi. Bu birikmalar bir nechta vazifalarni bajaradi, jumladan himoya, kataliz, signal uzatish hamda ayrim fermentlarning faolligini kuchaytirish yoki susaytirish (1-rasm).

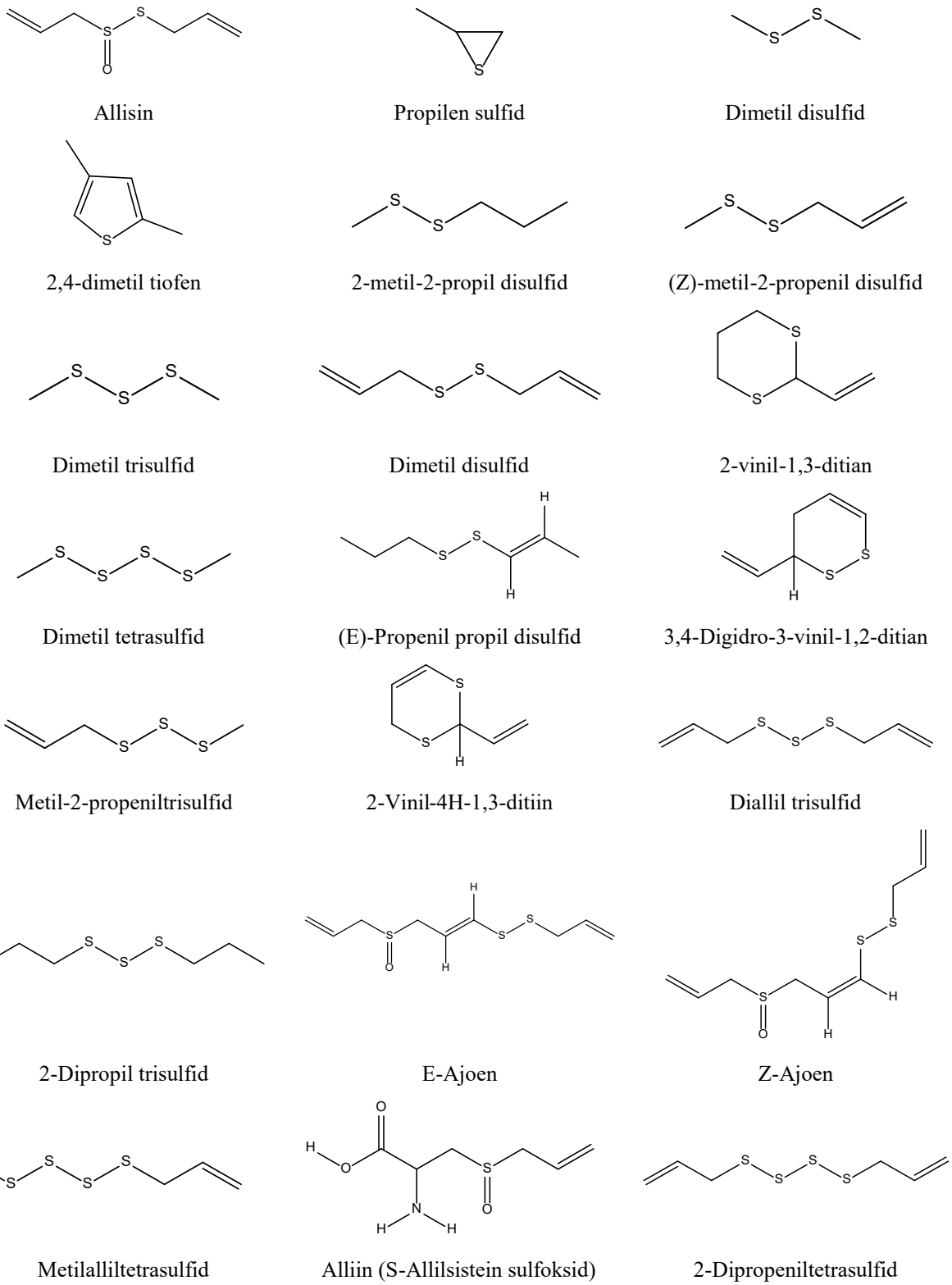
Alliin. *Allium* tarkibida uchraydigan muhim biofaol birikmalardan biri alliin (*S*-allilsistein sulfoksid) bo‘lib, u oqsil bo‘lmagan aminokislota hisoblanadi. Alliin birinchi marta 1947-yilda Stoll va Seebeck tomonidan kashf etilgan. U ayniqsa sarimsoq (*Allium sativum*) tarkibida ko‘p uchraydi va o‘simlikning o‘ziga xos hid hamda ta’mini shakllantiruvchi asosiy moddalardan biridir.

Alliin nafaqat organoleptik xususiyatlari bilan, balki kuchli antioksidant faolligi bilan ham ajralib turadi. U yurak-qon tomir tizimini himoya qiluvchi (kardioprotektiv), asab tizimini qo‘llab-quvvatlovchi (neyroprotektiv) hamda yallig‘lanishga qarshi xususiyatlarga ega biofaol modda sifatida tavsiflanadi. Shuningdek, alliin glyukoza miqdorini tartibga solish, insulin darajasiga ta’sir qilish, triglitseridlar va siydik kislotasi miqdorini kamaytirish orqali metabolik jarayonlarni yaxshilashda muhim rol o‘ynaydi. Piyoz to‘qimalarida alliindan tashqari yana bir nechta sulfo-oksidlar aniqlangan bo‘lib, ularga metiin, propiin va izoalliin kiradi. Ushbu birikmalar ham *Allium* turlarining terapevtik salohiyatini oshirishda muhim ahamiyatga ega [5].

Alliin yallig‘lanish jarayonini boshqarishda ham faol ishtirok etadi. U IL-6 va monotsitlarni jalb qiluvchi oqsil-1 (MCP-1) kabi yallig‘lanishga oid sitokinlarning ifodalanishini ham oqsil, ham *m*RNK darajasida kamaytiradi. Bundan tashqari, alliin ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) signal yo‘lini bostirish orqali yallig‘lanish bilan bog‘liq hujayra jarayonlarini nazorat qiladi.

Shuningdek, alliin gen ekspressiyasiga

ham ta’sir ko‘rsatadi: u ba’zi saraton bilan bog‘liq genlarning faollashuvini oshirishi, immun javob bilan bog‘liq genlarning esa faolligini kamaytirishi mumkin. Bu xususiyatlar uning surunkali kasalliklar, jumladan saraton va yallig‘lanish bilan bog‘liq patologiyalarni davolashdagi potensial terapevtik ahamiyatini yanada kuchaytiradi [6].



1-rasm. ***Allium*** **turlarida uchraydigan oltingugurtli organik birikmalar**

Allisin. *Allium* turlarida uchraydigan asosiy oltingugurt saqlovchi birikmalardan biri allitsin hisoblanadi. U *A. sativum* tarkibida ayniqsa muhim ahamiyatga ega bo‘lib, ushbu o‘simlikning biologik himoya mexanizmi, fermentativ reaksiyalarni kataliz qilish, signal uzatish hamda fermentlar faolligini rag‘batlantirish yoki tormozlash kabi ko‘plab funksiyalarda ishtirok etadi. Allitsin shuningdek *Allium* o‘simliklariga xos o‘tkir hid va kuchli ta’mni shakllantiruvchi asosiy moddalardan biridir. U tarkibida tio-sulfinat (thiosulfinate) funksional guruhi mavjud bo‘lgan beqaror kimyoviy birikma hisoblanadi.

Allitsin juda beqaror molekula bo‘lib, hosil bo‘lgandan so‘ng tezda parchalanadi va natijada mono-, di- va trisulfidlar hamda oltingugurt (II) oksid kabi boshqa birikmalarga aylanadi. U *Allium* to‘qimalari shikastlanganda yoki ezilganda S-allilsistein sulfoksid (alliin) ning alliinaza fermenti bilan reaksiyasi natijasida hosil bo‘ladi.

Allitsin bir qator farmakologik xususiyatlarga ega bo‘lib, antibakterial, antioksidant, antigenotoksik, antifungal va antiparazitar ta’sirlarni namoyon etadi. Bundan tashqari, tadqiqotlar allitsinning immun tizimi bilan bog‘liq signal yo‘llariga ta’sir ko‘rsatishini, apoptozni rag‘batlantirishini hamda giperlipidemiyani kamaytirishini ko‘rsatgan [7].

Ajoen. *Allium* turlarida uchraydigan muhim oltingugurt saqlovchi biofaol birikmalardan biri ajoen bo‘lib, u asosan sarimsoq (*A. sativum*) tarkibidagi allitsinning parchalanishi natijasida hosil bo‘ladi. Kimyoviy tuzilishiga ko‘ra ajoen uchta qo‘sh bog‘, disulfid bog‘lanish hamda sulfoxid guruhini o‘z ichiga oladi. Allitsinga nisbatan u ancha barqaror bo‘lib, ikki izomer shaklda – (*E*)-ajoen va (*Z*)-ajoen ko‘rinishida mavjud bo‘ladi.

Ajoen molekulasidagi disulfid bog‘i uning antibakterial faolligi uchun muhim ahamiyatga ega bo‘lib, ushbu bog‘ uzilganda mikroorganizmlarga qarshi ta’siri sezilarli darajada kamayadi. U *Allium* turlarining bakteriyalarga qarshi himoya xususiyatini kuchaytiruvchi asosiy komponentlardan biridir. Ajoen *gramm-musbat* hamda *gramm-manfiy* bakteriyalarga nisbatan kuchli antibakterial faollik ko‘rsatadi.

Bundan tashqari, ajoen antioksidant xususiyatga ega bo‘lib, NF-κB signal yo‘lini susaytiradi. Bu esa yallig‘lanish jarayonlarini nazorat qilishda muhim rol o‘ynaydi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, ajoen saraton hujayralarining proliferatsiyasini ham to‘xtatishi mumkin. Xususan, u yo‘g‘on ichak saratoni hujayralarida (SW480) siklin D1, c-Myc va *β*-katenin ifodalanishini kamaytirish orqali hujayra o‘sishini inhibe qiladi (8).

E’tiborlisi, ajoenning *Z*-izomeri antioksidant ferment NQO1 ekspressiyasini kuchaytirishi aniqlangan bo‘lib, bu uning terapevtik salohiyatini yanada kengaytiradi.

S-alk(en)il-*L*-sistein sulfoksidlari. *Allium* turlarida mexanik shikastlanish sodir bo‘lganda (masalan, kesish yoki ezilish), hidga ega bo‘lmagan oltingugurt saqlovchi aminokislotalar hamda uchuvchan birikmalar hosil bo‘ladi. Bu jarayon fermentativ gidroliz orqali amalga oshib, ularning asosiy manbai sifatida S-alk(en) il-*L*-sistein sulfoksidlar (CS) deb ataladigan uchuvchan bo‘lmagan oltingugurt zaxira birikmalari xizmat qiladi.

To‘qima shikastlanganda alliinaza fermenti ushbu birikmalarni parchalaydi va natijada thiosulfinatlar yoki propanetial-*S*-oksidlar hosil bo‘ladi. Ushbu jarayon *Allium* turlariga xos o‘tkir hid va biologik

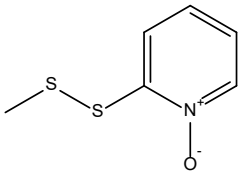
faollikning yuzaga kelishida asosiy rol o‘ynaydi.

S-allyl sistein (SAC) ushbu uchuvchan molekulalar tarkibidagi muhim biofaol komponentlardan biri hisoblanadi. U kuchli antioksidant, yallig‘lanishga qarshi, redoks (oksidlanish-qaytarilish) jarayonlarini modulyatsiya qiluvchi, shishga qarshi hamda hujayra signal yo‘llariga ta’sir qiluvchi xususiyatlarga ega ekanligi bilan ajralib turadi [8,9].

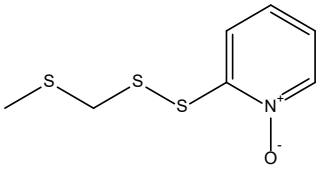
Boshqa ikkilamchi metabolitlar

Alkaloidlar. *Allium* turlarida turli xil alkaloid birikmalar aniqlangan bo‘lib, ular orasida 2-(metiltio-metil) ditiopiridin-*N*-oksid, 2-(metilditio) piridin-*N*-oksid hamda 2,2′-ditio-bis-piridin-*N*-oksid (dipirition) kabi moddalar mavjud. Ushbu birikma *Allium stipitatum*dan ajratib olingan (2-rasm). Bu alkaloidlar turli mikroorganizmlarga qarshi sezilarli antibakterial faollik ko‘rsatishi bilan ajralib turadi.

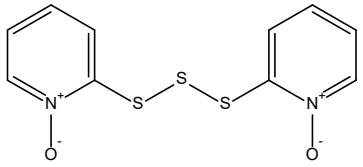
E’tiborlisi, 2-(metilditio) piridin-*N*-oksid hosil bo‘lishi *Allium*ga xos muhim oltingugurtli organik birikma bo‘lgan allitsin bilan chambarchas bog‘liq hisoblanadi. Bu esa alkaloidlar va oltingugurtli organik birikmalar o‘rtasidagi biokimyoviy bog‘liqlikni ko‘rsatadi.



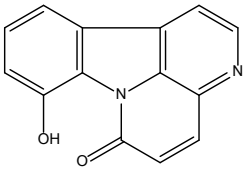
2-(Metilditio)-Piridin-N-oksid



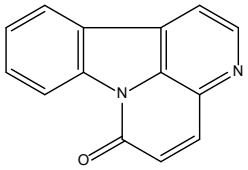
2-[(Metiltiometil)ditio]piridin-N-oksid



2,2’-Ditio-bis(piridin-N-oksid)



8-gidroksi-kantin-6-on



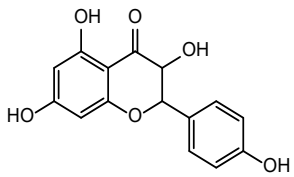
kantin-6-on

2-rasm. ***Allium*** **turlarida uchraydigan alkaloidlar**

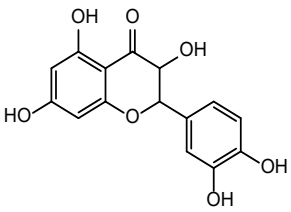
Bundan tashqari, *A. neapolitanum* turlarining xloroform ekstraktlaridan 8-gidroksi-kantin-6-on, kantin-6-on hamda 5(ζ)-gidroksi-oktadeka-6(*E*)-8(*Z*)-dienoik kislota kabi biofaol moddalar ajratib olingan bo‘lib, ular asosan to‘q sariq va sariq rangli moylar shaklida uchraydi. Ushbu birikmalar *Allium* turlarining terapevtik va farmakologik salohiyati yanada keng ekanligini tasdiqlaydi [10].

Flavonoidlar. *Allium* tarkibida flavonoidlar polifenol birikmalarning muhim guruhi - juda keng tarqalgan bo‘lib, ular ushbu o‘simliklarning antioksidant, yallig‘lanishga qarshi, saratonga qarshi hamda kardioprotektor xususiyatlarida asosiy rol o‘ynaydi. *Allium* tarkibidagi flavonoidlar asosan flavonollar, flavonlar, flavanonlar, flavanollar, antosiyaninlar va izoflavonlar kabi kichik sinflarga bo‘linadi.

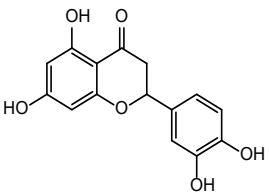
Ular orasida flavonollar eng ko‘p uchraydigan guruh hisoblanadi. Bu guruhga kversetin, kempferol, izoramnetin, mirisetin, fisetin va morin kabi birikmalar kiradi. Ko‘pincha ular glyukoza, ramnoza, galaktoza va ksiloza kabi qandlar bilan bog‘langan glikozid shaklida uchraydi (3-rasm) [10,11].



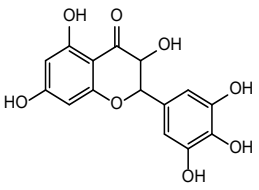
Kaempferol



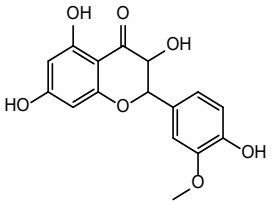
Kversetin



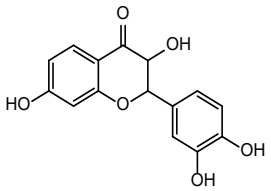
Apigenin



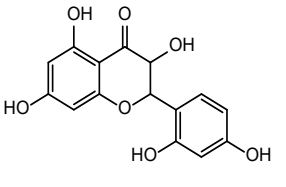
Mirisetin



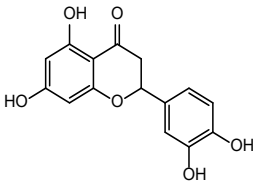
Izoramnetin



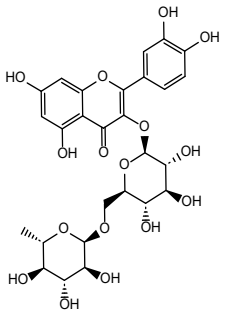
Fisetin



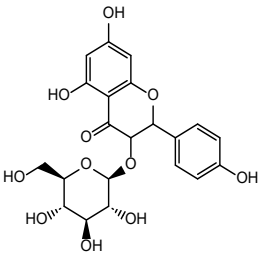
Morin



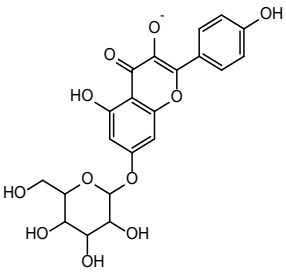
Luteolin



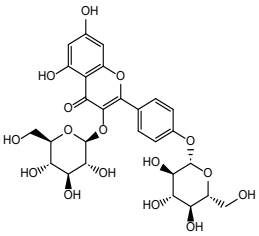
Rutin



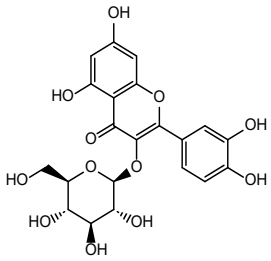
Kaempferol-3-glukozid



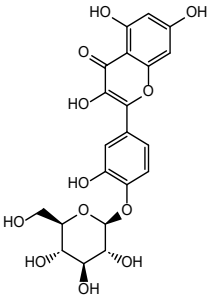
Kaempferol-7-glukozid



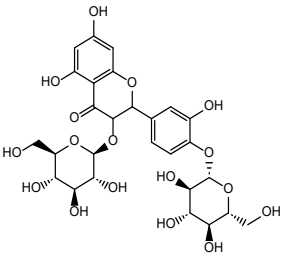
Kaempferol-3,4’-diglukozid



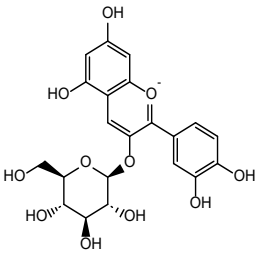
Kversetin-3-O-glukozid



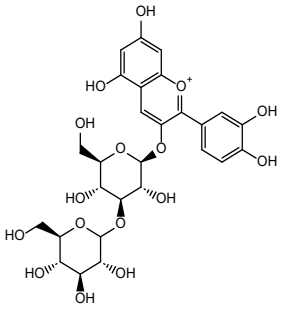
Kversetin-3-O-glukozid



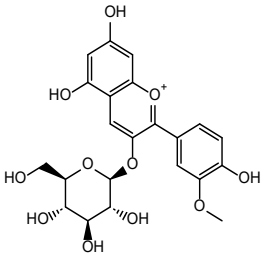
Kversetin-3,4’-O-diglukozid



Siyanidin-3-glukozid



Siyanidin-3-(3"-glyukozilglyukozid



Peonodin-3-glukozid

3-rasm. ***Allium*** **turlarida uchraydigan flavonoidlar**

Miqdoriy jihatdan qizil piyoz (*A. cepa*) flavonollarga eng boy hisoblanib, uning tarkibida 415-1917 mg/kg (yangi massa) flavonol mavjud. Sariq piyozda bu ko‘rsatkich 270-1187 mg/kg bo‘lsa, italyan shallotlarida (*A. ascalonicum*) 1023 mg/kg darajasida qayd etilgan.

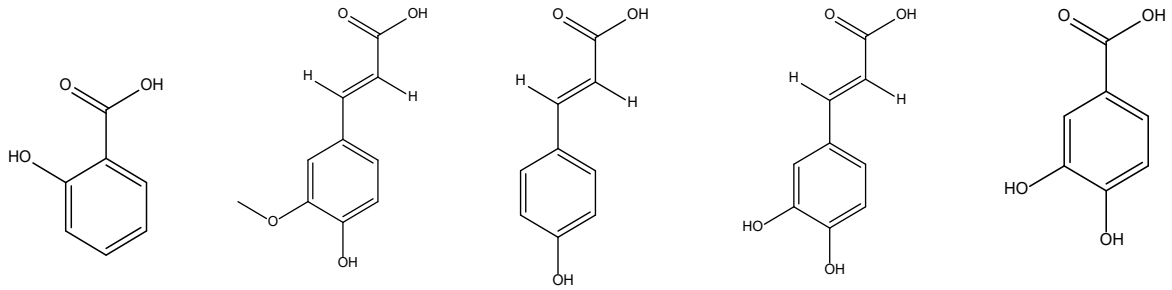
Allium turlarida kversetin hosilalari - kversetin-3-*O*-glyukozid, kversetin-4′-*O*-glyukozid va kversetin-3,4′-diglyukozid - ayniqsa keng tarqalgan bo‘lib, ular sarimsoq (*A. sativum*), piyoz va shnit-piyoz (*A. tuberosum*) tarkibida ko‘p uchraydi.

Kempferol hosilalari ham keng tarqalgan bo‘lib, *A. flavum* kabi turlarda aniqlangan. Ularning yer ustki qismlarida 44–264 mg/g (quruq massa), piyozchalarida esa 0,77–832 µg/g miqdor qayd etilgan. Welsh piyoz (*A. fistulosum*) barglarida flavonol miqdori 2329 mg/kg (quruq massa), xitoy shnit-piyozi (*A. tuberosum*) barglarida esa 160 mg/kg darajasida aniqlangan.

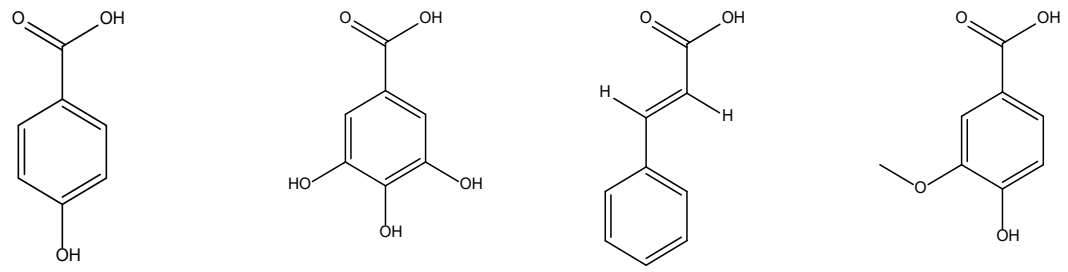
Antosiyaninlar - masalan, siyanidin-3-glyukozid va peonidin-3-glyukozid - asosan qizil piyozda uchraydi va unga xarakterli rang hamda kuchli antioksidant xususiyat beradi. Izoflavonlar esa nisbatan kamroq bo‘lsa-da, sarimsoq va pirasa kabi turlarda luteolin, rutin va apigenin kabi boshqa flavonoidlar bilan birga aniqlangan.

Umuman olganda, *Allium* turlaridagi flavonoidlarning xilma-xilligi ularning oksidlovchi stressni kamaytirish, erkin radikallarni neytrallash, yallig‘lanish va apoptoz jarayonlarini boshqarish kabi biologik faolliklarini ta’minlaydi. Shu sababli bu turkum biofaol moddalarga boy tabiiy oziq-ovqat va dorivor manba sifatida katta ahamiyatga ega hisoblanadi (10,11,12).

Fenol karbon kislotalar. *Allium* turlari flavonoidlardan tashqari fenol karbon kislotalarga ham boy bo‘lib, ushbu birikmalar ularning biofaol xususiyatlarini shakllantirishda muhim rol o‘ynaydi (4-rasm). Protokatexein, gal, salitsil, kofe, ferul, sinnam, *p*-kumar, *p*-gidroksibenzoat va vanil kislotalari *Allium* turlarida keng uchraydigan asosiy fenol kislotalar hisoblanadi.



Salitsil kislota | Ferul kislota | *p*-Kumarin kislota | Kofe kislota | Protokatexin kislota



p-Gidroksibenzoy kislota | Gall kislota | Sinnamik kislota | Vanil kislota

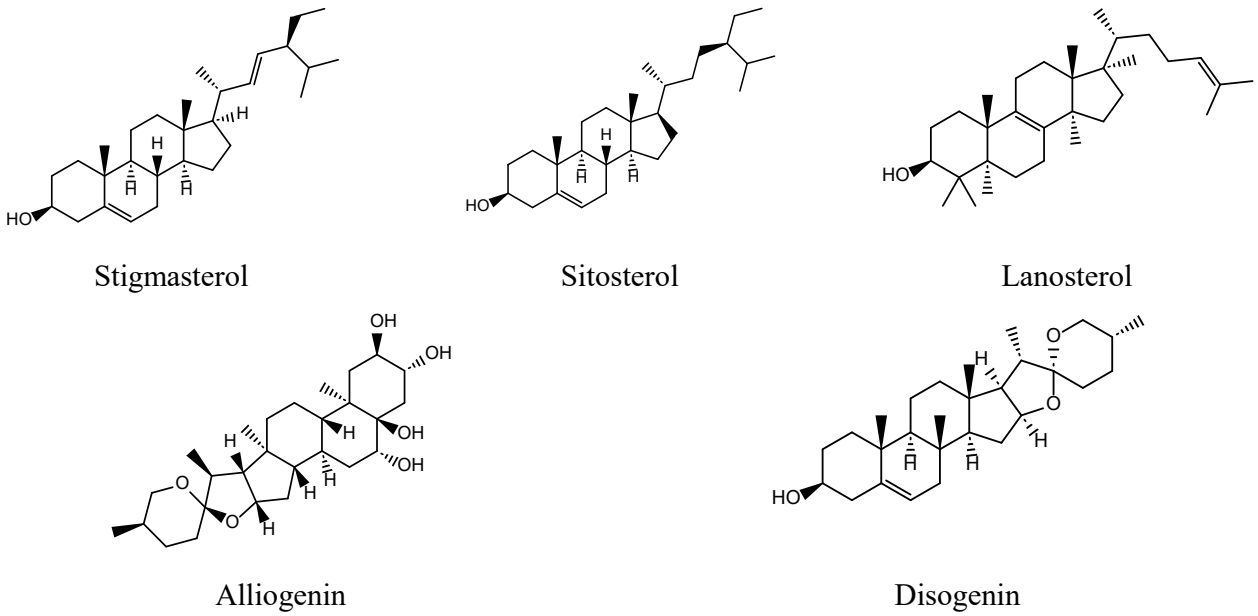
4-rasm. ***Allium*** **turlarida uchraydigan fenol karbon kislotalar**

Ushbu birikmalar turli biologik faollikka ega: protokatexuin, gal va vanil kislotalari kuchli antioksidant va yallig‘lanishga qarshi xususiyatlarni namoyon etadi, gal hamda kofe kislotalari antimikrob faollikka ega. Ferul kislotasi erkin radikallarni neytrallash va UB nurlanishdan himoyalashda muhim rol o‘ynaydi, sinnam va *p*-kumar kislotalari esa antioksidant, yallig‘lanishga qarshi hamda saratonga qarshi faollik ko‘rsatadi. *p*-gidroksibenzoat kislotasi ham antimikrob va antioksidant ta’sirga ega [13].

Umuman olganda, ushbu fenol karbon kislotalar *Allium* turlarining biofaol profilini boyitadi hamda oksidlovchi stress, yallig‘lanish jarayonlari va mikroblarga qarshi kurashda ularning terapevtik salohiyatini sezilarli darajada oshiradi.

Sterollar va steroid saponinlar. *Allium* turlaridagi sterollar o‘simlik kelib chiqishli steroid birikmalar bo‘lib, ularning muhim biofaol komponentlaridan hisoblanadi. Steroid saponinlarning sapogeninlari asosan spirostanollar, furostanollar va ochiq zanjirli saponinlarga bo‘linadi. Fitosterollar esa sitosterol, stigmasterol va lanosterol kabi birikmalarni o‘z ichiga oladi (5-rasm).

Tadqiqotlar fitosterollarning antioksidant, yallig‘lanishga qarshi va saratonga qarshi xususiyatlarini ko‘rsatgan. *Allium* turlaridagi steroid saponinlar esa sitotoksik, fermentlarni ingibitsiya qiluvchi va antifungal faolligi bilan ajralib turadi.



5-rasm. ***Allium*** **turlarida uchraydigan steroid saponinlar**

Steroid saponinlar 40 dan ortiq *Allium* turlarida aniqlangan bo‘lib, ular orasida birinchi marta *A. albidum* va *A. giganteum* piyozchalaridan ajratib olingan disogenin va alliogenin kabi birikmalar alohida ahamiyatga ega [13,14].

Efir moylari. *Allium* turlaridan olinadigan efir moylari, jumladan sarimsoq (*A. sativum*), shnit-piyoz (*A. schoenoprasum*), piyoz (*A. cepa*) va yovvoyi sarimsoq (*A. ursinum*) kabi turlarda keng o‘rganilgan bo‘lib, ular kuchli antibakterial, zamburug‘larga qarshi, antivirus va antioksidant xususiyatlarga ega.

A. schoenoprasum efir moylarida metil propil disulfid va metil allil trisulfid kabi

birikmalar mavjud bo‘lib, ular zamburug‘ va *gramm-musbat* bakteriyalarga qarshi samarali ta’sir ko‘rsatadi. Piyoz (*A. cepa*) efir moyi tarkibida dipropil disulfid, dipropil trisulfid va propenil metil disulfid kabi birikmalar uchraydi va ular antibakterial hamda yallig‘lanishga qarshi xususiyatlari bilan ajralib turadi.

Pirasa (*A. ampeloprasum*) efir moylarida diallil disulfid va metil allil disulfid mavjud bo‘lib, ular oziq-ovqat orqali yuqadigan patogenlarga qarshi samarali hisoblanadi. Yovvoyi sarimsoq (*A. ursinum*) moylari esa allyl metil disulfid va allyl metil trisulfidga boy bo‘lib, kardioprotektiv va zamburug‘larga qarshi ta’sir ko‘rsatadi.

Ramps (*A. tricoccum*) efir moylari viruslarga qarshi faollik bilan bog‘liq metil propil disulfid va allyl propil disulfidni o‘z ichiga oladi. Xitoy piyozi (*A. chinense*) moylari esa nafas yo‘llari va teri kasalliklarida an’anaviy tibbiyotda keng qo‘llanadi. Welsh piyoz (*A. fistulosum*) efir moylari dimetil disulfid va dimetil trisulfidga boy bo‘lib, zamburug‘ patogenlariga qarshi juda kuchli faollik ko‘rsatadi.

Bundan tashqari, qora sarimsoq (*A. nigrum*) efir moylarida turli alifatik va seskviterpen birikmalar ham aniqlangan. Masalan, yer ustki qismidan olingan efir moylarida palmitin kislotasi (39,1–77,2%), bargidan olingan efir moyida esa germakren D (12,8%) mavjud [15].

Xulosa. Kelajakdagi tadqiqotlar *Allium* turlaridagi hali aniqlanmagan kimyoviy birikmalarni izlab topish, ularning biologik faolligini va o‘zaro sinergetik ta’sirini aniqlashga qaratilishi lozim. Bunda kimyoviy skrininglar hamda klinik oldi sinovlar muhim o‘rin tutadi. Shuningdek, allitsin va boshqa biofaol komponentlarni o‘z ichiga olgan yangi dori shakllari, jumladan nanodori vositalarini ishlab chiqish va tadqiq etish ham istiqbolli yo‘nalish hisoblanadi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Devi P.V, Dhall R.K, Brar J.K. Nutritional and bioactive compounds, antioxidant properties and antibacterial activity of chinese chive (*Allium odorum L.*). *Plant Foods Human Nutrition*. 2025; 80:1–7. https://doi.org/10.1007/s11130-024-01259-7.

2. Najeebullah S, Shinwari ZK, Jan SA, Khan I, Ali M. Ethno medicinal and phytochemical properties of genus *Allium*: a review of recent advances. *Pakistan Journal of Botany*. 2021; 53:135–44. https://doi.org/10.30848/PJB2021-1(34).

3. Benke AP, Mahajan V, Mokat DN. Morphological and molecular diversity of some locally grown, underutilized and cultivated *Allium* species from India. *Genetic Resources and Crop Evolution* 2024. https://doi.org/10.1007/S10722-024-01965-W.

4. Pandey P, Khan F, Alshammari N, Saeed A, Aqil F, Saeed M. Updates on the anticancer potential of garlic organosulfur compounds and their nanoformulations: plant therapeutics in cancer management. *Frontiers in Pharmacology*. 2023; 14:1154034. https://doi.org/10.3389/fphar.

5. Zhao C, Wang Z, Cui R, Su L, Sun X, Borras-Hidalgo O, et al. Effects of nitrogen application on phytochemical component levels and anticancer and antioxidant activities of *Allium fistulosum*. *PeerJ.* 2021. https://doi.org/10.7717/PEERJ.11706.

6. Shi L, Lin Q, Li X, Nie Y, Sun S, Deng X, et al. Alliin, a garlic organosulfur compound, ameliorates gut inflammation through MAPK-NF-κB/AP-1/STAT-1 inactivation and PPAR-γ activation. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017;

61:1601013. https://doi.org/10.1002/mnfr.201601013.

7. Nadeem MS, Kazmi I, Ullah I, Muhammad K, Anwar F. Allicin, an antioxidant and neuroprotective agent, ameliorates cognitive impairment. *Antioxidants*. 2022; https://doi.org/10.3390/antiox11010087.

8. Talib WH, Atawneh S, Shakhatreh AN, Hamed RA, Al-Yasari IH. Anticancer potential of garlic bioactive constituents: allicin, Z-ajoene, and organosulfur compounds. *Pharmacia*. 2024; 71:1–23. https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e114556.

9. Zhai B, Zhang C, Sheng Y, Zhao C, He X, Xu W, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin) in DIO mice. *Scientific Reports*. 2018; 8:3527. https://doi.org/10.1038/s41598-018-21421-x.

10. O'Donnell G, Gibbons S. Antibacterial activity of two canthin-6-one alkaloids from *Allium neapolitanum*. *Phytotherapy Research*. 2007; 21:653–7. https://doi.org/10.1002/ptr.2136.

11. Singh N, Mishra BB, Bajpai S, Singh RK, Tiwari VK. Natural product based leads to fight against leishmaniasis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2014; 22:18–45. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.11.048.

12. Lin ZHANGS, Deng P, Chao XUY, Wu LÜS, Jun WANGJ. Quantification and analysis of anthocyanin and flavonoids compositions and antioxidant activities in onions with three different colors. *Journal of Integrative Agriculture* (JIA). 2016; 15:2175–81.

13. Iwar K, Ochar K, Seo YA, Ha B-K, Kim S-H. *Allium*s as potential antioxidants and anticancer agents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25:8079. https:// doi.org/10.3390/ijms25158079.

14. Abdelrahman M. *Allium* Functional Genomic Development for Future Climatic Changes. In: Kole C, editor. Genomic Designing of Climate-Smart Vegetable Crops. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 345–58.

15. Linhares KSC, Souza RAC, de Morais VH, Santos ENF, Martins CHG, Santiago MB, et al. Volatile constituents, physicochemical properties and antibacterial activity of black and fresh garlic (*Allium sativum* L.). *Observatório de la economía latinoamericana*. 2024; 22:e7711–e7711.

ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ, ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫЕ У РАСТЕНИЙ РОДА *ALLIUM*

Акрамов Давлат Химматкулович, Мамадалиева Нилуфар Зокиржоновна
Институт химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан, ул. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент 100170, Узбекистан.

***Аннотация**. Растения рода Allium, включая чеснок, лук репчатый, шнитт-лук и другие родственные виды, с древних времен широко используются в традиционной и народной медицине благодаря своему богатому химическому составу и выраженным фармакологическим свойствам. В составе этих растений обнаружены биологически активные серосодержащие органические соединения (аллицин, ажоен, диаллилсульфид, диаллилдисульфид,*

S-аллилцистеин), флавоноиды (кверцетин, кемпферол), фенольные соединения, сапонины, фитостеролы, алкалоиды, полисахариды, витамины (A, C, E и витамины группы B), микро- и макроэлементы (селен, цинк, железо, калий, кальций, магний), аминокислоты и эфирные масла. Именно этот сложный фитохимический состав обеспечивает высокую биологическую и терапевтическую активность видов рода Allium.

***Ключевые слова**: Allium, чеснок, лук, биологически активные соединения, серосодержащие органические соединения, аллицин, аджоен, флавоноиды, фитостеролы, эфирные масла.*

SECONDARY METABOLITES IDENTIFIED IN PLANTS OF THE GENUS *ALLIUM*

Akramov Davlat Khimmatkulovich, Mamadalieva Nilufar Zokirjonovna

***Abstract.** Plants of the genus Allium, including garlic, onion, chives, and other related species, have been widely used in traditional and folk medicine since ancient times due to their rich chemical composition and remarkable pharmacological properties. These plants contain a variety of biologically active compounds, including organosulfur compounds (allicin, ajoene, diallyl sulfide, diallyl disulfide, and S-allyl cysteine), flavonoids (quercetin and kaempferol), phenolic compounds, saponins, phytosterols, alkaloids, polysaccharides, vitamins (A, C, E, and B-group vitamins), micro- and macroelements (selenium, zinc, iron, potassium, calcium, and magnesium), amino acids, and essential oils. This complex phytochemical composition is responsible for the high biological and therapeutic activities of Allium species.*

***Keywords:** Allium, garlic, onion, bioactive compounds, organosulfur compounds, allicin, ajoene, flavonoids, phytosterols, essential oils.*

УДК 615.453.6:519.233

МАҲАЛЛИЙ ХОМ АШЁЛАР АСОСИДА КАПСУЛА ДОРИ ШАКЛИ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

Вахабова Наргиза Эркиновна[1], Турсунова Лазиза Икрамжанова[2], Хаджаева Умида Абдулхаевна[2], Тулаганов Абдукодир Абдурахмонович[2]

Alfraganus university[1]
Миллий биофармацевтика илмий тадқиқот институти[2]
Vaxabova11@mail.ru

Мақолада илк бор маҳаллий хом ашёлар (Glycyrrhiza glabra L. илдизидан олинган глициризин кислотаси ва Crocus sativus L. гул тугунларидан олинган қуруқ экстракт) асосида ўпка шамоллаши ва балғам кўчиришда қўллаш учун тавсия этиладиган капсула дори шакли технологияси ишлаб чиқилди. Бунда капсуланинг компонент таркиби танланди, ўртача оғирлиги ҳамда сифат кўрсаткичлари тегишли меъёрий ҳужжатлар (МҲ) асосида баҳоланди.

***Калит сўзлар**: капсула, технология, таркиб,* глициризин кислотаси, *экма заъфарон, маҳаллий доривор ўсимлик.*

Долзарблиги. Доривор ўсимликлар хом ашёсидан олинган дори воситалари арзон, сифатли ва ножўя таъсири деярли йўқлиги билан ажралиб туради. Жаҳон фармацевтика бозоридаги дори воситаларининг 61 % дан ортиғи доривор ўсимликлар хом ашёсидан олинган маҳсулотлардан иборат.

Республикамизда доривор ўсимликларни саноат плантацияларида етиштириш, уларнинг хом ашёсини қайта ишлаш ва маҳаллий фармацевтика корхоналарида дори воситалари ҳамда биологик фаол қўшимчалар ишлаб чиқариш жадал ривожланиб бормоқда. Ушбу жараёнлар давлат томонидан қўллаб-қувватланиб, тегишли имтиёзлар берилмоқда.

Бунга мисол сифатида Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 26 ноябрдаги ПҚ-4901-сон «Доривор ўсимликларни етиштириш ва қайта ишлаш, уларни уруғчилигини йўлга қўйишни ривожлантириш бўйича илмий тадқиқотлар кўламини кенгайтиришга оид чора-тадбирлар тўғрисида»ги ҳамда 2020 йил 10 апрелдаги ПҚ-4670-сон «Ёввойи ҳолда ўсувчи доривор ўсимликларни муҳофаза қилиш, маданий ҳолда етиштириш, қайта ишлаш ва мавжуд ресурслардан оқилона фойдаланиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари хизмат қилади.

Қизилмия (Glycyrrhiza glabra L.) ва экма заъфарон (Crocus sativus L.) хом ашёси таркиби биологик фаол моддаларга бой бўлиб, тиббиёт амалиётида улардан олинган дори воситалари ҳамда биологик фаол қўшимчалар кенг қўлланилади [1-4].

Шунинг учун мазкур ўсимликларни етиштириш, саноат плантацияларини ташкил этиш ва уларнинг хом ашёсини қайта ишлаш орқали дори воситалари ҳамда биологик фаол қўшимчалар ишлаб чиқариш учун кенг имкониятлар яратилган [5-6].

Тадқиқотнинг мақсади. Маҳаллий хом ашёлар асосида ўпка шамоллаши ва балғам кучиришда қўлланиладиган капсула дори шаклини олиш технологиясини яратиш.

Тадқиқотнинг объекти ва усуллари. Тадқиқотнинг обьекти Ўзбекистонда заҳираси кўп бўлган Қизилмия (Glycyrrhiza glabra L.) ўсимлиги хом ашёсидан олинган глициризин кислотаси ва экма заъфарон (Crocus sativus L.) хом ашёсидан олинган қуруқ экстракти ҳисобланади. Экма заъфарон қуруқ экстракти ва глициризин кислотасининг 1:2 нисбати асосида олинган гранулалар «Pharma Chem Industries» (Ҳиндистон) фирмасининг капсула тўлдирувчи машинасида “0” рақамли бўш желатин капсулаларига 0,455 г дан тўлдирилди.

Тадқиқот натижалари. Ўсимлик препаратлари технологияси дастлабки моддаларнинг физик-кимёвий хусусиятлари билан боғлиқ ўзига хос хусусиятларга эга бўлиб, ёрдамчи моддаларни танлашда уларни ҳисобга олиш зарур.

Дори препаратини олиш технологиясини ишлаб чиқишнинг дастлабки босқичи таъсир этувчи моддаларнинг структуравий-механик ва технологик ҳусусиятларини ўрганиш бўлиб, уларга қараб прессланадиган материал ўзини турлича тутиши мумкин. У массаларнинг сочилувчанлик, тўкма зичлик, прессланувчанлик, эластиклик, қовушқоқлик, пластиклик каби технологик хоссаларига таъсир кўрсатади, гранулалар ҳосил бўлиш тезлиги, босим, прессланш тезлиги каби бир қатор технологик параметрларни белгилайди. Маълумки, капсулалар дозаланган дори шакли бўлиб, у қобиққа ўралган дори воситасидир, унинг асосий компоненти желатин ҳисобланади.

Ушбу дори шаклининг афзалликлари ва ижобий хусусиятлари, хусусан: дозалашнинг аниқлиги, юқори самарадорлиги ва биологик ўзлаштирилиши, юқори барқарорлиги ва эстетиклиги, тузатиш қобилияти ва бошқалар билан изоҳланади.

Препаратнинг капсула шаклидаги дори шаклини ишлаб чиқиш учун оптимал гранулометрик таркибни танлаш лозим.

Биз текшираётган йиғма нам ютувчан бўлиб, унда 5 % га яқин намлик мавжуд ва капсула дори шаклини олиш учун қониқарли технологик ҳоссаларга эга эмаслиги маълум бўлди, бу эса капсула таркибига ёрдамчи моддалар киритиш зарурлигини кўрсатди.

Субстанциянинг нам ютишини камайтириш ва технологик ҳоссаларини яхшилаш мақсадида унинг таркибига турли хил миқдордаги ёрдамчи моддалар киритилди. Ёрдамчи моддалар сифатида МКЦ, кальций стеарат турли нисбатларда синовдан ўтказилди. МКЦ фармацевтика саноатида энг кўп қўлланиладиган ёрдамчи моддалардан биридир. МКЦ субстанциянинг сочилувчанлигини, капсулаларнинг парчаланишини яхшилайди, бу эса уларнинг ошқозон-ичак трактида тез эришини таъминлайди. Олинган натижалар 1-жадвалда кўрсатилган.

1-жадвал

Капсулаларнинг компонентлар таркиби (мг)

Таркиб	1	2	3	4	5	6
Экма заъфарон қуруқ экстракти ва глициризин кислота 1:2 нисбатдаги йиғмаси	0,450	0,450	**0,450**	0,450	0,450	0,450
МКЦ	0,045	-	**-**	0,095	-	-
Кальций стеарати	0,005	0,005	**0,005**	0,005	0,045	0,05
Жами	0,550	0,455	**0,455**	0,550	0,495	0,50

Кейинчалик ҳар бир серия алоҳида 96 % этил спирти, 2 %, 5 % крахмал клейстери, 2 %, 3 % МЦ, Na-КМЦ геллари ва оптимал нам масса ҳосил бўлгунча шакар қиёми билан намланди.

Крахмал клейстери, турли концентрацияли МЦ ва Na-КМЦ геллари ҳамда шакар қиёми ёрдамида тайёрланган гранула кўринишидаги прессланган массалар ижобий натижа бермади.

Экспериментал тадқиқотлар натижасида гранулалар олиш учун прессланадиган массаларни тайёрлашда 96 % ли этил спиртини боғловчи модда сифатида қўллаш оптимал эканлиги аниқланди.

Капсулаларнинг физик-кимёвий ҳусусиятларини таҳлил қилиш Ўз ДФ, нашр талабларига мувофиқ амалга оширилди. Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, ўрганилган таркиблардан 3-, 4- ва 6-таркиблар ижобий технологик хоссаларни намоён қилди. Бироқ, 4- ва 6-таркиблар миқдори жиҳатидан танлаган “0” рақамли капсулага сиғмади. Шу сабабли 3-таркиб оптимал деб топилди. Капсулаланадиган массанинг физик - кимевий ҳоссалари ўрганилди ва капсулалар учун қўйилган талабларга тўлиқ жавоб берди.

100 дона капсула олиш учун 30,5 г глициризин кислотаси ва 15,5 г экма заъфарон қуруқ экстракти ва 0,5 г кальций стеарати чинни ҳовончада бир хил масса ҳосил бўлгунга қадар аралаштирилди. Сўнгра ҳосил бўлган масса 96 % этил спирти билан намланиб, 0,63 мм ўлчамли элак орқали ўтказилди. Ҳосил бўлган гранулалар 45±5 ^{0}С ҳароратда 30-45 дақиқа давомида қуритилди.

Қуритилган гранулалар яна бир бор элакдан ўтказилди ва «Pharma Chem Industries» (Ҳиндистон) фирмасининг капсула тўлдирувчи машинасида “0” рақамли бўш желатин капсулаларига 0,455 г дан тўлдирилди. Капсулалар таркиби ўзига хос ҳидли тўқ жигарранг гранулалар бўлиб, олинган капсулаларнинг ўртача оғирлиги 0,5415 г дан 0,5554 г гача бўлди (0,455 г (фаол модда), умумий масса 0,55 г). 2-жадвалда капсуланинг ўртача оғирлигини ўлчаш натижалари келтирилган.

2-жадвал

Капсулаларнинг ўртача оғирлигини ўлчаш натижалари

Капсула	Оғирлиги, г	Капсула	Оғирлиги, г
1	0,5517	11	0,5495
2	0,5420	12	0,5554
3	0,5451	13	0,5497
4	0,5492	14	0,5506
5	0,5522	15	0,5471
6	0,5421	16	0,5415
7	0,5486	17	0,5420
8	0,5518	18	0,5563
9	0,5488	19	0,5456
10	0,5456	20	0,5501

Ушбу капсулалар Ўз ДФ,Евр.Ф талабларига мувофиқ таҳлил қилинди. Сифат кўрсаткичларини ўрганиш натижалари 3-жадвалда келтирилган.

Ташқи кўриниши: капсулалар оқ рангли, №0 ўлчамли желатин капсулалардан иборат бўлиб, капсула ичидаги массаси тўқ жигар рангли, аниқ геометрик шаклга эга бўлмаган кукун кўринишида (Ўз ДФ, Евр.Ф).

Капсулаларнинг ўртача оғирлиги ва ундан четланиш: ўртача оғирликни аниқлаш учун 20 та очилмаган капсула 0,0001 г аниқликда тортилиб, ўртача қиймати аниқланади. Сўнг ҳар бир капсула алоҳида тортилиб, ўртача оғирликдан четланиши фоиз ҳисобида аниқланади. Ҳар бир капсула учун четланиш ±7,5 % дан ошмаслиги лозим (Ўз ДФ 1 том, 2.9.5-бўлим ва Евр.Ф).

Кейин 20 та капсула эҳтиёткорлик билан очилиб, ичидаги масса тўлиқ бўшатилиб, бўш капсулалар алоҳида тортилади. Бунда ҳар бир капсуладаги масса ўртача оғирликдан ±7,5 % дан ошмаслиги керак. Мустасно ҳолда 20 та намунадан 2 та капсулада ±15 % гача четланишга йўл қўйилади. Агар ±7, 5% дан ±15 % гача четланиш 2 тадан кўп, аммо 6 тадан кам капсулаларда кузатилса, қўшимча равишда яна 40 та капсулада (жами 60 та) текширув ўтказилади. Бунда ±7,5 % дан ±15 % гача четланишга эга бўлган капсулалар сони 6 тадан ошмаслиги лозим.

Олинган 20 та ёки 60 та капсулалар таркибидаги дори моддалари миқдорий кўрсаткичларини аниқлаш учун хусусий фармакопея мақоласига мувофиқ таҳлил қилинди.

Парчаланиши: капсулаларнинг парчаланиши фармакопея талаблари асосида лаборатория қурилмаси ёрдамида аниқланди. Лаборатория идентификатори ёрдамида аниқланди. Асбоб йиғма корзинка, 1 л ҳажмли идиш ва 37±2°С ҳароратни таъминловчи қурилмалардан иборат бўлиб, корзинка вер-

тикал ҳолатда дақиқасига 28–32 марта 5–6 см масофада ҳаракатланади (Ўз ДФ 1- нашр, 1 том, 2.9.1-бўлим ва Евр.Ф).

Йиғма корзинка 6 та шиша найчадан иборат бўлиб, улар пластмасса дисклар ёрдамида мустаҳкамланган. Пастки дискка тешиклари 2 мм бўлган зангламайдиган пўлат симтўр ўрнатилган. Тажриба учун 18 та капсула олиниб, ҳар бир найчага биттадан жойлаштирилди. Текширув натижаларига кўра, камида 16 та капсула тўлиқ парчаланиши талаб этилади. Олинган натижаларга кўра, капсулалар 14 дақиқа ичида тўлиқ парчаланди.

Микробиологик тозалиги: препарат ностерил дори воситаларига қўйилган талабларга (Ўз ДФ 1-нашр, 2-том, 5.1.4-бўлим) мувофиқ баҳоланди.

Текшириш учун капсула ичидаги массадан 10,0 г намуна олиниб, стерил идишга жойлаштирилди ва 100 мл гача стерил фосфат буфер, натрий хлорид ва pH 7,0 пептон билан тўлдирилди.

Бактерияларни умумий сонини аниқлаш. 1 мл намуна икки қатламли усулда Петри чашкаларидаги №1 озуқа муҳитига экилди.

Замбуруғларнинг умумий сонини аниқлаш. 1 мл намуна икки қатламли Петри чашкасига солинган №2 рақамли зич озуқа муҳитига экилди.

Enterobacteriaceae оиласи бактерияларининг мавжудлигини аниқлаш. Текширилувчи намунадан 10 мл олиниб, 100 мл №3 озуқа муҳитига солинди.

Staphylococcus aureus ва Pseudomonas aeruginosa мавжудлигини аниқлаш. 10 мл текширилувчи намуна 100 мл №8 озуқа муҳитига солинди.

Препаратдаги микроорганизмлар миқдори қуйидаги меъёрларга жавоб бериши керак:

– 1,0 г да 10^3 дан ортиқ бактерия ва 10^2 дан ортиқ замбуруғ бўлмаслиги;

– Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus ва Pseudomonas aeruginosa аниқланмаслиги лозим.

3-жадвал

Экма заъфарон қуруқ экстракти ва глицирамнинг 1:2 нисбатдаги йиғма асосида олинган капсулаларнинг физик-механик кўрсаткичларини ўрганиш натижалари (n=5)

Ўрганилган кўрсаткичлар	Ўлчов бирлиги	Капсуланинг сифат кўрсаткичлари
Ташқи кўриниши	--	Оқ рангли, “0”ўлчамли желатин капсулалар
Ўртача массаси ва ундан четланиш	г %	0,455±2,63%
Парчаланиши	дақиқа	14
Микробиологик тозалиги	--	Бактериялар аниқланмади

Хулоса: ўпка шамоллаши ва балғам кўчиришда қўлланиладиган 0,450 г (умумий оғирлиги 0,455 г) капсула дори шакли таркибини олиш технологияси ишлаб чиқилди. Капсула массасининг технологик ҳоссалари ва капсуланинг сифат ва физик-механик кўрсатгичлари меъерий ҳужжатлар талаби билан ўрганилди.

Адабиётлар:

1. Шомаксудова М.О., Тўлаганов А.А., Назирова Я.К., Нишанбаев С.З. Разработка методов анализа биологически активных веществ в растительном сырье шафрана посевного (Crocus sativus L.) с помощью хромато-масс-спектрометрии // Фармацевтика журнали. 2020. Т. 29, №2. С. 37–43.

2. Shomaksudova M.O., To'laganov A.A., Matchanov A.D. Quantitative determination of biologically active compounds in dry extract of saffron (Crocus sativus L.) by gas chromatography // American Journal of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation. 2024. №1. P. 113–117.

3. Махмудова Н.Б., Джаббарова Г.М. Противовоспалительные свойства солодки голой (Glycyrrhiza glabra) // Лучшие интеллектуальные исследования. 2024. Т. 2, ч. 31. С. 240–247.

4. Белова О.А. Фармакогностическое исследование корней солодки голой (Glycyrrhiza glabra) и солодки уральской (Glycyrrhiza uralensis Fish.): дис. … канд. фарм. наук. 2024.С.?

5. Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2017 йил 21 августдаги №1-421-сон «Республикамизда заъфарон (шафран) плантацияларини барпо этиш, фармацевтика саноати эҳтиёжларини таъминлаш ва экспортбоп доривор ўсимликларни кўпайтиришни ташкил этиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори.

6. Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2019 йил 15 февралдаги №138-сон «Қизилмия ва бошқа доривор ўсимликларни етиштириш ҳамда саноат усулида қайта ишлашни самарали ташкил этишга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарори.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ КАПСУЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ МЕСТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Вахабова Наргиза Эркиновна[1], Турсунова Лазиза Икрамжанова, Хаджаева Умида Абдулхаевна, Тулаганов Абдукодир Абдурахмонович[1]

Alfraganus university, Национальный биофармацевтический научно-исследовательский институт
Vaxabova11@mail.ru

В статье впервые разработана технология получения капсульной лекарственной формы на основе местного растительного сырья (глицирризиновой кислоты, полученной из корней Glycyrrhiza glabra L., и сухого экстракта, полученного из цветочных бутонов Crocus sativus L.), предназначенной для применения при воспалительных заболеваниях лёгких и в качестве отхаркивающего средства. Были подобраны компонентный состав капсул, а также оценены их средняя масса и показатели качества в соответствии с действующими нормативными документами.

Ключевые слова: *капсула, технология, состав, солодка, шафран, растительное сырьё.*

TECHNOLOGY FOR THE DEVELOPMENT OF A CAPSULE DOSAGE FORM BASED ON LOCAL PLANT RAW MATERIALS

Vakhabova Nargiza Erkinovna, Tursunova Laziza Ikramjanovna[2], Kho'djayeva Umida Abdulkhayevna[2], Tulaganov Abduqodir Abdurakhmonovich[2]

[1] Alfraganus university, National biopharmacaeticul research institute[2],
Vaxabova11@mail.ru

This study presents, for the first time, the development of a capsule dosage form technology based on local plant raw materials (glycyrrhizic acid obtained from the roots of Glycyrrhiza glabra L. and dry extract obtained from the flower buds of Crocus sativus L.), intended for use in inflammatory lung diseases and as an expectorant agent. The composition of the capsules was optimized, and their average weight and quality parameters were evaluated in accordance with relevant regulatory requirements.

Keywords*: capsule, technology, composition, licorice, saffron, plant raw material***.**

UDK-615.355:615.356

NO‘XAT (*CICER ARIETINUM*) O‘SIMLIGIDAN AJRATIB OLINGAN QURUQ EKSTRAKT MODDASINING SUVDA ERUVCHI VITAMINLARNI ANIQLASH

Zaynutdinova Gulnozaxon Faxriddin qizi,
Normaxamatov Nodirali Soxobataliyevich

Toshkent farmatsevtika instituti, Toshkent sh., O‘zbekiston
e-mail: gulnozaxonzaynutdinova@gmail.com

Annotatsiya. *Hozirgi kunga kelib dorivor o‘simlik xomashyolaridan foydalangan holda olingan dori vositalaridan turli hil kasalliklarni davolash dunyoda jadal rivojlanib bormoqda. Shuning uchun ushbu ilmiy maqolada No‘xat (Cicer arietinum) o‘simligidan ajratib olingan quruq ekstraktning tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlar tarkibini miqdoriy tahlili o‘tkazildi. Tadqiqot suvda eruvchi vitaminlarni aniqlashda yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YUSSX) usulidan foydalanib olib borildi, olingan ajratma tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlar tahlil qilinib, vitamin B1, B2, B3, B6, B9 va C vitaminlar aniqlandi. Olingan natijalarga ko‘ra, No‘xat (Cicer arietinum) o‘simligidan ajratib olingan quruq ekstrakt tarkibida B1, B2, B3, B6, B9 va C vitaminlar aniqlandi.*

Kalit so‘zlar: *no‘xat (Cicer arietinum), quruq ekstrakt, yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YUSSX), suvda eruvchi vitaminlar B1, B2, B3, B6, B9 va C.*

Kirish. Hozirgi vaqtda o‘simlik xomashyosi tarkibidagi biologik faol moddalarni chuqur o‘rganish farmatsevtika, oziq-ovqat texnologiyasi va biotexnologiyaning muhim yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi. O‘simliklardan olinadigan ekstraktlar tarkibida organizm uchun zarur bo‘lgan vitaminlar, mineral moddalar, oqsillar, aminokislotalar va boshqa biologik faol komponentlar mavjud.

Vitaminlar kimyoviy jihatdan juda murakkab bo‘lishi bilan bir qatorda ularning inson organizmida bajaradigan vazifasi juda ham xilma xildir. Suvda eriydigan vitaminlar tabiatan yog‘lar, inson organizmi uchun foydali bo‘lgan uglevodlar va aminokislotalardan tashkil topgan oqsillardan birmuncha farq qiladi [1]. Vitaminlar kimyoviy jihatdan murakkab guruhlar bo‘lib ular tabiatda oziq-ovqat mahsulotlarida hamda o‘simlik xomashyolaridan olinadigan vositalar va qo‘shimchalarda mavjud bo‘lib, ularning yetishmovchiligi inson organizmida turli xildagi kamchiliklarni keltirib chiqaradi. Lekin ushbu yetishmovchiliklarning oldini olish mumkinligi ham o‘ziga xos ahamiyatga ega hisoblanadi [2]. Suvda eruvchi vitaminlarga tiamin, riboflavin , niatsin, piridoksin, folatlar va askorbin kislota singari vitaminlar kiradi [3]. Dukkakli o‘simliklar tarkibida turli xil gidrolitik fermentlar mavjud bo‘lib, ular yuqori biologik faolligi bilan ajralib turadi. No‘xat (*Cicer arietinum*)

dunyoda keng tarqalgan va oziq-ovqat sifatida qadrlanadigan dukkakli ekinlardan biridir. Uning urug‘lari oqsil, uglevod, vitamin va mineral moddalarga boy, bu kabi ishlar bilan xorijiy olimlar ham ko‘pgina tadqiqotlar o‘tkazishmoqda [4,5].

Tadqiqotning maqsadi. Mazkur tadqiqotlar davomida No‘xat (*Cicer arietinum*) o‘simligi urug‘idan olingan quruq ekstrakt tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlar tarkibini va ularning miqdorini aniqlash maqsad qilib olindi. Tadqiqot obyekti sifatida No‘xat (*Cicer arietinum*) o‘simligi belgilandi.

Materiallar va usullar. No‘xat (*Cicer arietinum*) o‘simligi suvda eruvchi vitaminlar tahliliga bag‘ishlangan bo‘lsa-da, quruq ekstrakt fermenti no‘xat urug‘laridan ekstraktsiya qilinadi, cho‘ktirish va xromatografiya orqali tozalash jarayonlaridan o‘tkaziladi. So‘ngra, fermentning suvda eruvchi tarkibi yuqori aniqlikdagi yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YUSSX) usuli bilan aniqlanadi. No‘xat (*Cicer arietinum*) urug‘larini unib chiqqan nihollari avval yaxshilab tozalanadi va maydalanadi. Odatda, quruq ekstrakt eng faol bo‘lgan unib chiqish bosqichi tanlanadi [6]. Maydalangan namuna oqsilni himoya qiluvchi va (pH) ni ushlab turuvchi fosfat buferi yordamida ekstraktsiya qilinadi. Aralashma ma’lum vaqt davomida aralashtiriladi va so‘ngra sentrifugalash orqali xom (suvli) ekstrakt ajratib olinadi. Olingan ekstrakt tarkibidagi quruq ekstrakt fermenti ammoniy sulfat tuzi yordamida cho‘ktiriladi. Odatda, buning uchun Tadqiqot obyekti sifatida mahalliy no‘xat (*Cicer arietinum*) urug‘lari tanlandi. Xomashyo yuvilib, toza suvda 8-12 soat davomida ivitildi. Ivitilgan urug‘larni namlikni yo‘qotmaslik uchun salqin va qorong‘u joyda 72 soat davomida o‘stirildi. Undirilgan urug‘larni maydalanib, sovuq suvli 0.1M fosfat buferi, pH 7.0 eritmasi bilan aralashtirildi. Aralashmani gomogenizator yordamida quyuq massa holiga keltirildi. Hosil bo‘lgan massa steril marli yordamida filtrlandi va filtrat miqdori aniqlandi, jumladan fermentni fraksiyalab ajratib olish maqsadida eritmaga ma’lum to‘yinish darajasigacha ammoniy sulfat tuzi ($(NH_4)_2SO_4$) qo‘shildi [7]. Natijada, ferment ammoniy sulfat tuzi yordamida cho‘kmaga tushirildi. Hosil bo‘lgan gomogenatni 10,000 ayl/daqiqa tezlikda 15-20 daqiqa davomida sentrifuga qilindi va ekstraktni ajratib olish uchun filtr qog‘ozi yoki steril marli orqali filtrlandi. Hosil bo‘lgan cho‘kmani yana fosfat buferida (pH 7.0) eritmasi bilan dializ uchun tayyorlandi. Dializ uchun tayyorlangan eritma dializ haltasiga solindi. Halta + 4°C haroratda 24 soat davomida dializ qilindi. Dializ fosfat buferi eritmasida har 6 soatda almashtirildi. Dializdan so‘ng ferment tozalik darajasi ancha yaxshilandi. Dializ usuli orqali kichik molekulalar bilan tuzlardan tozalandi. β-galaktosidazani ajratib olish uch xil usulda amalga oshirildi: sovuq suvli, ishqoriy (pH 8,0) va fermentativ ekstraksiya. Ferment faolligi standart kolorimetrik usulda aniqlanib, pH (5,0–8,0) va harorat (25–45 °C) omillarining ta’siri baholandi.Olingan natijalarga ko‘ra, ekstraksiya usullari orasida fermentativ usul β-galaktosidazaning eng yuqori faolligini ta’minladi. Sovuq suvli ekstraksiyada ferment faolligi 4,5 U/mg, ishqoriy usulda esa 5,9 U/mg ni tashkil etdi. Fermentativ ekstraksiyada esa ushbu ko‘rsatkich 8,2 U/mg ga yetdi. Ferment faolligining maksimal qiymati pH 6,5 va 37 °C haroratda kuzatildi, bunda ferment-

ning barqarorligi ham yuqori bo‘ldi. Tozalangan β-galaktosidazani fermenti liofil quritgich yordamida toza, faol kukun holida olinadi [8,9].

Natijalar va muhokama. Tadqiqot obyekti sifatida mahalliy no‘xat (*Cicer arietinum*) urug‘lari tanlandi. Eng zamonaviy usullaridan yuqori samarali suyuqlik xromotografiyasini qo‘llagan holda no‘xat (*Cicer arietinum*) quruq ekstrakti tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlar miqdori quyidagi tartibda aniqlandi. Ajratib olingan ajratmaning tarkibidagi vitaminlar yuqori samarali suyuqlik xromotografiyasi (YuSSX) yordamida aniqlandi [10].

Suvda eruvchan vitaminlar 1mg/ml konsentratsiyali ishchi eritmalari tayyorlab olindi. Buning uchun har bitta vitamin standartidan analitik tarozida 50,0 mg aniq tortma tortib olinadi va 50 ml o‘lchagich kolbaga 40 foizli etanolda eritildi va chizig‘igacha to‘ldirildi [11].

Adabiyotlarda suvda eruvchi vitaminlarni yuqori samarali suyuqlik xromotografiyasi (YuSSX) bilan aniqlashda elyuent sifatida fosforli, asetatli bufer sistemalari va asetonitrildan foydalanilgan. Biz asetatli bufer sistemasi hamda asetonitrildan foydalandik.

Xromotografiya sharoitlari:

- Xromotograf Agilent-1200 (avtodozator bilan jihozlangan)
- Kolonka Exlipse XDB C 18 (teskari fazali), 5 mkm, 4,6 x250mm
- Diod matritsali detektor (DAD), 250 nm identifikatsiya qilindi.
- Oqim tezligi 0,8 ml/min termostat harorati 25°C

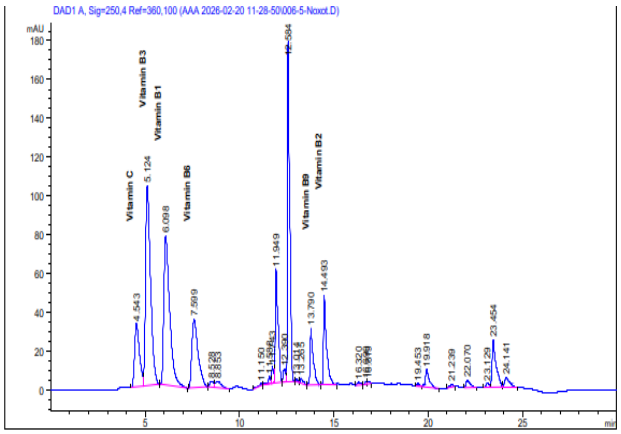
Eluyentni vaqt birligi ichida atsetat buferi hamda atsetonitril konsentratsiyasining o‘zgarish dinamikasi quyidagi jadvalda keltirildi.

1-jadval

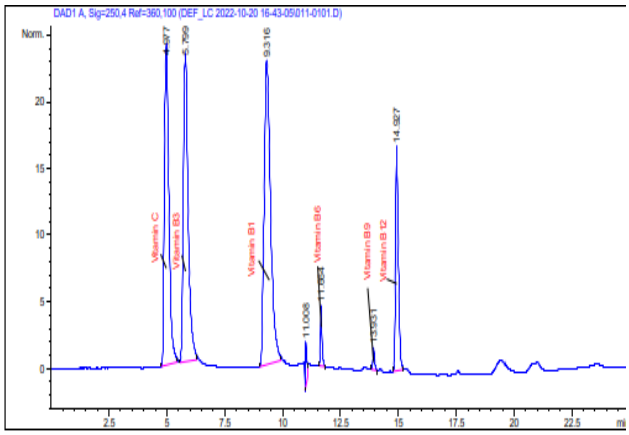
Eluyentni vaqt birligi ichida atsetat buferi hamda atsetonitril konsentratsiyasining o‘zgarish dinamikasi

t/r	Vaqt (min)	Asetat bufer: asetonitril
1.	0-5	96:4
2.	6-8	90:10
3.	9-15	80:20
4.	15-17	96:4

Xromotografga dastlab, ishchi standart eritmalar, keyinchalik tayyorlangan ishchi eritmalar kiritildi. Quyida ishchi standart vitamin eritmalari hamda no‘xat namunasi tarkibidagi vitaminlarning yuqori samarali suyuqlik xromotografiyasi (YuSSX) qurilmasi yordamida olingan xromotagrammasi keltirildi.



1-rasm. **Vitaminlar ishchi standart namunasining xromotagrammasi**



2-rasm. **No‘xat (*Cicer arietinum*) o‘simligidan ajratib olingan quruq ekstrakt fermentining tarkibidagi vitaminlarning YuSSX xromotagrammasi**

1-rasmda Vitaminlar ishchi standart namunasining xromotagrammasi keltirilgan, 2-rasmda mos ravishda No‘xat (*Cicer arietinum*) o‘simligidan ajratib olingan quruq ekstrakt fermentining tarkibidagi vitaminlarning YuSSX xromotagrammasi tasvirlangan.

2-jadval

Ajratib olingan ajratmaning tarkibidagi vitaminlar yuqori samarali suyuqlik xromotografiyasi (YuSSX) yordamida tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlar tahlili natijalari miqdori 2-jadvalda berilgan

Vitamin	Standart	Vitamin	No‘xat
	Konsentratsiya mg		Konsentratsiya mkg/gr
B1	0.45–0.5	B1	10.34
B-2	0.2–0.26	B-2	45.71
B-6	0,30–0,38	B-6	8.88
B-9	206–290	B-9	90.71
B-3	1,54–2,00	B-3	16.25
β-karotin	67	C	35.56

Yuqorida keltirilgan 2-jadvaldan ko‘rinib turibdiki, Yuqori samaradorlikka ega bo‘lgan suyuqlik xromatografiyasi usuli yordamida no‘xat namunasi tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlarning miqdori aniqlandi. Olingan natijalar no‘xat urug‘lari turli biologik faol vitaminlarga boy ekanligini ko‘rsatdi.Tahlil natijalariga ko‘ra, no‘xat tarkibida eng yuqori miqdorda B9 vitamini (folat kislotasi) aniqlanib, uning konsentratsiyasi 90,71

mkg/g ni tashkil etdi. Folat kislotasi organizmda nuklein kislotalar sintezi, hujayralarning o‘sishi va rivojlanishi hamda qon hosil bo‘lish jarayonlarida muhim rol o‘ynaydi. Shu sababli no‘xat B9 vitaminining yaxshi tabiiy manbalaridan biri hisoblanadi.

Vitaminlar orasida ikkinchi yuqori ko‘rsatkich B2 vitamini (riboflavin) ga tegishli bo‘lib, uning miqdori 45,71 mkg/g ni tashkil etdi. Riboflavin organizmning energiya almashinuvida, oksidlanish-qaytarilish reaksiyalarida hamda asab tizimi faoliyatida muhim ahamiyatga ega. Shuningdek, no‘xat tarkibida C vitamini (askorbin kislotasi) ham sezilarli miqdorda mavjud bo‘lib, uning konsentratsiyasi 35,56 mkg/g ga teng ekanligi aniqlandi. C vitamini kuchli antioksidant xususiyatga ega bo‘lib, immun tizimini mustahkamlashda va erkin radikallarning zararli ta’siridan hujayralarni himoya qilishda muhim rol o‘ynaydi. B3 vitamini (niatsin) miqdori 16,25 mkg/g ni tashkil etdi. Ushbu vitamin uglevod, yog‘ va oqsillar almashinuvida ishtirok etib, energiya hosil bo‘lish jarayonlarini qo‘llab-quvvatlaydi. B1 vitamini (tiamin) ning konsentratsiyasi 10,34 mkg/g bo‘lib, u asab tizimining normal faoliyati va uglevodlar almashinuvi uchun zarur hisoblanadi.

Tahlil natijalariga ko‘ra, eng kam miqdorda B6 vitamini (piridoksin) aniqlanib, uning konsentratsiyasi 8,88 mkg/g ni tashkil etdi. Biroq ushbu ko‘rsatkich ham no‘xatning biologik qiymatini oshiruvchi omillardan biri hisoblanadi, chunki B6 vitamini aminokislotalar almashinuvi va gemoglobin sintezida muhim rol o‘ynaydi. Umuman olganda, olingan natijalar no‘xat urug‘lari suvda eruvchi vitaminlarning, ayniqsa B guruhi vitaminlari va C vitaminining muhim manbai ekanligini ko‘rsatdi. Ayniqsa, B9 va B2 vitaminlarining yuqori miqdorda aniqlanishi no‘xatning oziqaviy va biologik qiymati yuqori mahsulot ekanligini tasdiqlaydi. Ushbu natijalar no‘xatdan funksional oziq-ovqat mahsulotlari ishlab chiqarishda hamda biologik faol moddalarga boy xomashyo sifatida foydalanish imkoniyatlarini kengaytiradi. Jadval ma’lumotlaridan ko‘rinib turibdiki, vitaminlar miqdori bo‘yicha quyidagi ketma-ketlik kuzatildi: B9 > B2 > C > B3 > B1 > B6. Bu esa no‘xatning, ayniqsa, folat va riboflavin manbai sifatidagi ahamiyati yuqori ekanligini ko‘rsatadi.

Xulosa. O‘tkazilgan tadqiqot natijalariga ko‘ra, no‘xat (Cicer arietinum) o‘simligidan ajratib olingan quruq ekstrakti tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlarni yuqori samarali suyuqlik xromatografiyada usulidan foydalanib o‘tkazildi.Unga ko‘ra, namunalar tarkibida vitamin B9 90,71 mkg/gr miqdorda eng yuqori ekanligi, hamda B1 10,34; B2 45,71; B3 16.25; B6 8.88; C 35,56; miqdorda ekanligi aniqlandi. Bu esa, o‘z o‘rnida ajratib olgan na’munamizning yuqoriligini tasdiqladi.

Olingan ma’lumotlar davomida No‘xat (*Cicer arietinum*) o‘simligi urug‘idan olingan quruq ekstrakt tarkibidagi suvda eruvchi vitaminlar tarkibini va ularning miqdorini aniqlandi va mahalliy o‘simlik xomashyosidan olish va uni oziq-ovqat hamda farmatsevtika sanoatida qo‘llash imkoniyatlarini kengaytiradi.

Adabiyotlar ro‘yxati:

1. Asatullayeva M, Namozova U. Vitaminlar: inson organizmidagi ahamiyati va tasnifi. https://internationalconf.org/index.php/finland/issue/view/80

2. Ashokkumar K, Diapari M, Jha AB, Tar’an B, Arganosa G, Warkentin TD. Ge-

netic diversity of nutritionally important carotenoids in 94 pea and 121 chickpea accessions. J Food Compos Anal. (2015) 43:49–60. doi: 10.1016/j.jfca.2015.04.014

3. Aslam J, Mohajir, M., Khan, S., & Khan, A. HPLC analysis of water-soluble vitamins (B1, B2, B3, B5, B6) in in vitro and ex vitro germinated chickpea (Cicer arietinum L.). *African Journal of Biotechnology*, *7*(14). (2010). https://doi.org/10.4314/ajb.v7i14.58989

4. Duman YA, Kaya E. Purification, recovery, and characterization of chick pea (Cicer arietinum) β-galactosidase in single step by three phase partitioning as a rapid and easy technique. Protein Expr Purif. 2013 Oct;91(2):155-60. doi: 10.1016/j.pep.2013.08.003. Epub 2013 Aug 14. PMID: 23954616.

5. Esanov H. Q, Barotova M. O.Buxoro vohasining vitaminli o'simliklari va ularning ahamiyati. Buxoro Davlat Universiteti ilmiy ishi. (Tokoferollar va B guruhi vitaminlari sintezi tahlili). (2025). https://advancedscienti.com/index.php/AJAMS/issue/view/27

6. Kimsanova G. S., Asqarov I.R. Determination of Water-Soluble Vitamins in Syzygium aromaticum Extract by High-Performance Liquid Chromatography Tom 7 • Son 4 • Sahifalar: 3–8 • 2026 avgust 20

7. Margier M., George S., Hafnaoui N., Remond D., Nowicki M., Du Chaffault L., et al. Nutritional composition and bioactive content of legumes: Characterization of pulses frequently consumed in France and effect of the cooking method. Nutrients, (2018). 10, 1668

8. Kord, M, Youssef, E, Ahmed, H, & Qaid, E Purification and characterization of trehalase from seeds of chickpea (Cicer arietinum L.). Turkish Journal of Biology 37 (6): 661-669. (2013). https://doi.org/10.3906/biy-1208-37

9. Kishore D, Kayastha AM. A β-galactosidase from chick pea (Cicer arietinum) seeds: its purification, biochemical properties and industrial applications. Food Chem. 2012 Sep 15;134(2):1113-22. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.03.032. Epub 2012 Mar 15. PMID: 23107735.

10. Kishore, Devesh & Kayastha, Arvind. (2012). A β-galactosidase from chick pea (Cicer arietinum) seeds: Its purification, biochemical properties and industrial applications. Food chemistry. 134. 1113-22. 10.1016/j.foodchem.2012.03.032.

11. Saidova, K., Askarov, I., Islomov, A., Ashurov, J., Abdugafurova, D., Mahmudov, L.,& Ishimov, U. (2025). Development and HPLC characterization of a water-soluble supramolecular complex of propolis and glycyrrhizic acid monoammonium salt: composition, toxicity, and pharmaceutical potential.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ В СУХОМ ЭКСТРАКТЕ, ВЫДЕЛЕННОМ ИЗ НУТА (*CICER ARIETINUM*)

Зайнутдинова Гульнозахон Фахриддиновна, Нормахаматов Нодирали Сохобаталиевич

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Узбекистан
e-mail: gulnozaxonzaynutdinova@gmail.com

Аннотация. *В настоящее время в мире стремительно развивается лечение различных заболеваний с использованием лекарственного растительного сырья. Поэтому в данной научной статье был проведен количественный анализ содержания водорастворимых витаминов в сухом экстракте, выделенном из растения нут (Cicer arietinum). Исследование проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для определения водорастворимых витаминов, анализ водорастворимых витаминов в экстракте и идентификация витаминов B1, B2, B3, B6, B9 и C. Согласно полученным результатам, в сухом экстракте, выделенном из растения нут (Cicer arietinum), были идентифицированы витамины B1, B2, B3, B6, B9 и C.*

Ключевые слова: *нут (Cicer arietinum), сухой экстракт, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), водорастворимые витамины B1, B2, B3, B6, B9 и C.*

DETERMINATION OF WATER-SOLUBLE VITAMINS IN DRY EXTRACT ISOLATED FROM CHICKPEA (*CICER ARIETINUM L.*)

Zaynutdinova Gulnozakhan Fakhriddin kizi, Normakhamatov Nodirali Sokhobatalievich

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Uzbekistan
gulnozaxonzaynutdinova@gmail.com

Abstract. *Currently, the treatment of various diseases with medicinal plants is rapidly developing in the world. Therefore, in this scientific article, a quantitative analysis of the content of water-soluble vitamins in the dry extract isolated from the Chickpea (Cicer arietinum) plant was conducted. The study was conducted using the high-performance liquid chromatography (HPLC) method to determine the water-soluble vitamins in the extract. The analysis revealed the presence of vitamins B1, B2, B3, B6, B9, and C. According to the results obtained, vitamins B1, B2, B3, B6, B9, and C were identified in the dry extract isolated from the Chickpea (Cicer arietinum) plant.*

Keywords: *Chickpea (Cicer arietinum), dry extract, high-performance liquid chromatography (HPLC), water-soluble vitamins B1, B2, B3, B6, B9, and C.*

УДК 616.12-108.64-036.11-063.7:626.152.392-036

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ФИБРИНОГЕНА ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ: СВЯЗЬ С СИСТЕМНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ И ФИБРИНОЛИЗОМ

Каюмов Абдурахман Абдумавлянович, Жуламанова Доно Икрамовна

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент
e-mail: rigiatm@exat.uz

Аннотация. *Оценены варианты дисрегуляции фибриногена и их воспалительно-коагуляционные характеристики у пациентов с острыми лейкозами и ОРДС. В одноцентровой анализ включены 48 уникальных пациентов с полностью заполненным основным набором данных. Выделяли фибриноген <2, 2-4 и >4 г/л. Применяли непараметрические критерии, корреляцию Спирмена и исследовательскую логистическую регрессию. Гипо-, нормо- и гиперфибриногенемия выявлены у 11 (22,9%), 10 (20,8%) и 27 (56,3%) пациентов. Межгрупповые различия установлены для СРБ (p=0,029), АЧТВ (p=0,019) и D-димера (p=0,049). Фибриноген коррелировал с СРБ (ρ=0,511; q=0,0006) и АЧТВ (ρ=0,419; q=0,0045). Модель СРБ + D-димер имела AUC 0,767 (95% ДИ 0,620-0,889), при leave-one-out проверке - 0,716.*

Выявлено, что у 79,2% больных уровень фибриногена выходил за диапазон 2-4 г/л. Показатель следует оценивать совместно с маркерами воспаления, коагуляции и фибринолиза.

Ключевые слова: *ОРДС; острый лейкоз; фибриноген; D-димер; АЧТВ; воспаление; коагулопатия.*

Введение. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) - диффузное воспалительное повреждение легких с гипоксемией [1,2]. У онкогематологических пациентов его вызывают инфекция, сепсис, лейкостаз, опухолевая инфильтрация, лекарственная токсичность и трансфузии [3]. В когортах 90-дневная летальность достигала 64,4-73,2%, а при тяжелом ОРДС - 82,2% [4, 5].

В патогенезе взаимодействуют воспаление, повреждение эндотелия, активация тромбина и подавление фибринолиза [6,7]. Молекулярная стратификация и клеточные технологии усиливают актуальность оценки осложнений острого лейкоза [8,9]. Фибриноген повышается как белок острой фазы либо снижается вследствие потребления, поэтому среднее значение скрывает противоположные фенотипы.

Цель исследования. Оценить частоту и характеристики гипо- и ги-

перфибриногенемии и возможность распознавания гиперфибриногенемического фенотипа по рутинным показателям.

Материалы и методы исследований.

Исследование выполнено в РС-НПМЦ гематологии МЗ Республики Узбекистан (2025-2026). Анализировали 48 пациентов: ОМЛ - 30, ОЛЛ - 15, ОПЛ - 1, неуточненный лейкоз - 2. Возраст - 40,5±17,7 года; женщин - 28 (58,3%).

Исследовали клинико-лабораторные и газометрические показатели. Группы: фибриноген <2, 2-4 и >4 г/л; пропуски не импутировали, единица D-димера. Данные: Me [Q1; Q3]. Применяли критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни, коррекцию Бенджамини-Хохберга и корреляцию Спирмена. Модель включала $\log_2$(СРБ+1) и $\log_2$(D-димер+0,01); оценивали ОШ, bootstrap 95% ДИ AUC и leave-one-out AUC; p<0,05.

Результаты. Гипофибриногенемия <2 г/л выявлена у 11 (22,9%), нормофибриногенемия 2-4 г/л - у 10 (20,8%), гиперфибриногенемия >4 г/л - у 27 (56,3%) пациентов. У 38/48 (79,2%) уровень находился вне диапазона 2-4 г/л. Ключевые различия представлены в таблице 1.

Таблица 1

Ключевые показатели по фенотипам фибриногена, Me [Q1; Q3]

Показатель	<2 г/л n=11	2-4 г/л n=10	>4 г/л n=27	p
СРБ, мг/л	59,1 [55,9; 94,6]	85,2 [69,0; 112,5]	129,6 [78,7; 302,0]	0,029
D-димер, ед. базы	6,60 [2,68; 13,88]	3,42 [3,00; 4,74]	2,70 [1,88; 4,46]	0,049
АЧТВ, с	26,7 [24,9; 29,5]	27,8 [26,4; 34,4]	31,9 [28,6; 35,1]	0,019
PaO_2, мм рт. ст.	43,0 [41,0; 45,0]	46,5 [43,2; 49,0]	43,0 [33,5; 48,0]	0,292
Лактат, ммоль/л	1,70 [0,90; 2,50]	1,15 [0,80; 2,70]	1,20 [1,00; 2,15]	0,965

p - критерий Краскела-Уоллиса; единица D-димера в исходной базе не документирована.

СРБ возрастал от 59,1 [55,9; 94,6] до 129,6 [78,7; 302,0] мг/л (p=0,029), АЧТВ - от 26,7 [24,9; 29,5] до 31,9 [28,6; 35,1] с (p=0,019). D-димер, напротив, был максимальным при фибриногене <2 г/л: 6,60 [2,68; 13,88] против 2,70 [1,88; 4,46] единицы исходной базы при >4 г/л (p=0,049). После поправки сохранялось различие АЧТВ между крайними группами (q=0,012); для СРБ и D-димера q составили 0,058 и 0,097. PaO_2 и лактат не различались (p=0,292 и p=0,965).

Фибриноген имел положительную связь с СРБ (ρ=0,511; q=0,0006) и АЧТВ (ρ=0,419; q=0,0045); обратная связь с D-димером не достигла уровня значимости после поправки (ρ=-0,279; q=0,0544; таблица 2).

Таблица 2

Корреляции фибриногена

Показатель	ρ Спирмена	p	q BH
СРБ	0,511	0,0002	0,0006
АЧТВ	0,419	0,0030	0,0045
D-димер	-0,279	0,0544	0,0544

Направленность связей визуализирована на рисунке 1.

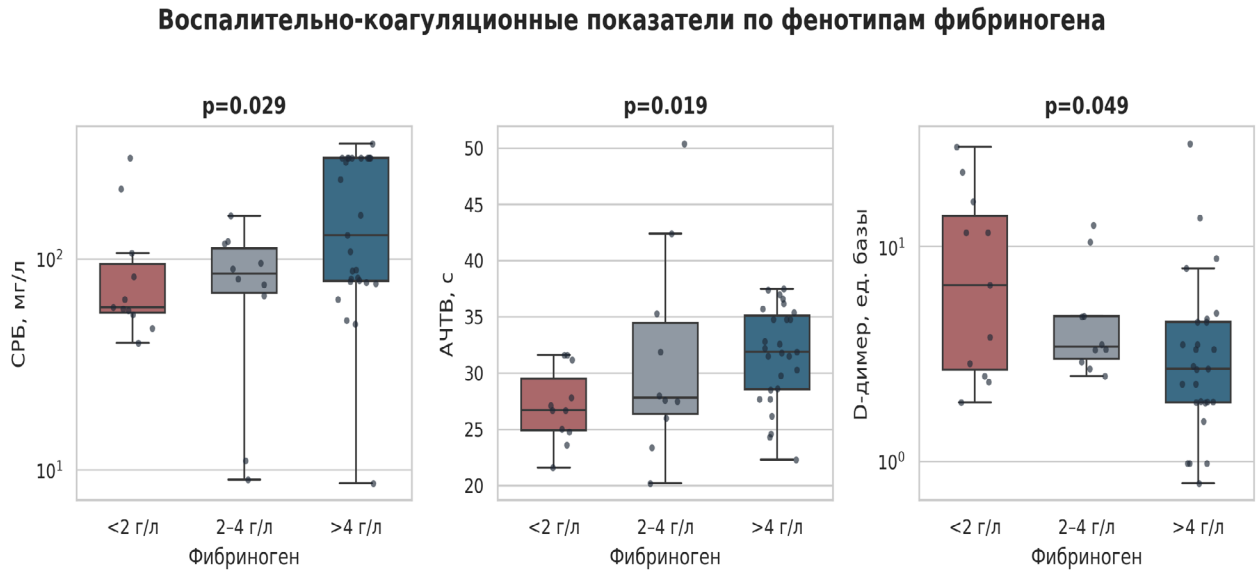


Рисунок 1. ***Воспалительно-коагуляционные показатели при фибриногене <2, 2-4 и >4 г/л. Для СРБ и D-димера использована логарифмическая шкала.***

В двухфакторной модели удвоение СРБ повышало шансы гиперфибриногенемии в 2,08 раза (95% ДИ 1,14-3,80; p=0,017), тогда как удвоение D-димера уменьшало их вдвое (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,28-0,90; p=0,020; таблица 3).

Таблица 3

Модель гиперфибриногенемии >4 г/л

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
$\log_2$(СРБ+1), на удвоение	2,08	1,14-3,80	0,017
$\log_2$(D-димер+0,01), на удвоение	0,50	0,28-0,90	0,020

AUC 0,767 (95% ДИ 0,620-0,889); leave-one-out AUC 0,716. Модель исследовательская.

AUC составила 0,767 (95% ДИ 0,620-0,889), скорректированная на оптимизм AUC - 0,743, leave-one-out AUC - 0,716 (рисунок 2).

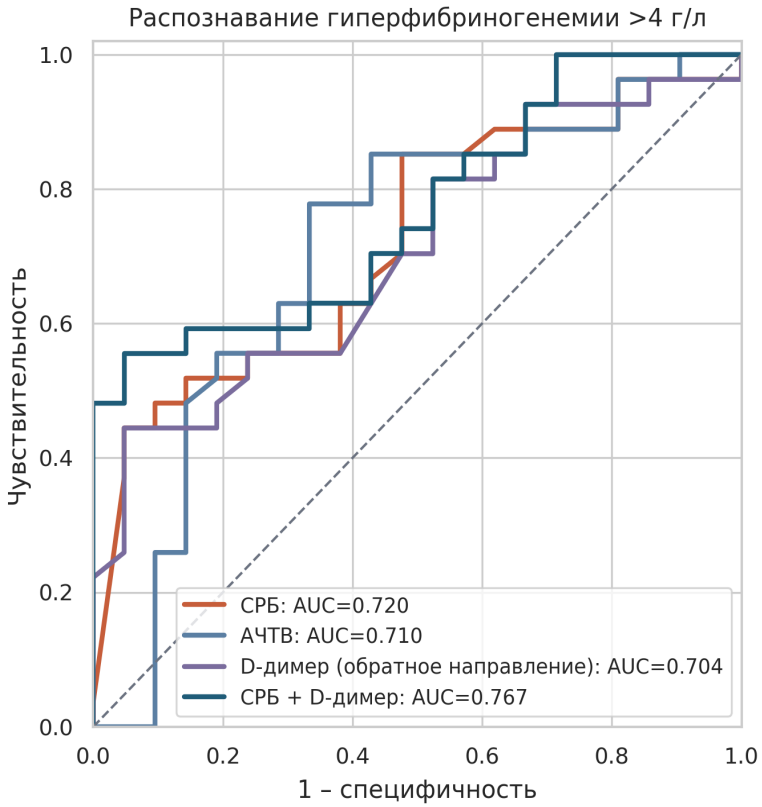


Рисунок 2. ***ROC-анализ гиперфибриногенемии >4 г/л. Представлены исходные, внешне не валидированные оценки***

Эти оценки являются исследовательскими и не задают клинических порогов. Следовательно, гиперфибриногенемический фенотип сочетал выраженную острофазовую реакцию с признаками коагуляционной дисфункции, а гипофибриногенемический – более высокий сигнал образования и распада фибрина. Одномоментная оценка не позволяет считать эти состояния последовательными стадиями.

Обсуждение. Главный результат исследования - двунаправленная дисрегуляция фибриногена у 79,2% пациентов. Положительная связь с СРБ подтверждает острофазовый компонент гиперфибриногенемии. Одновременное удлинение АЧТВ показывает, что высокий фибриноген не эквивалентен сохранному гемостазу: воспаление, активация коагуляции и частичный дефицит факторов могут сосуществовать.

Сочетание низкого фибриногена с более высоким D-димером совместимо с потреблением и усиленным распадом фибрина. У взрослых с впервые диагностированным острым лейкозом явный ДВС-синдром ранее выявляли у 47,5%, а кровотечение связывали с тромбоцитопенией и низким фибриногеном [10]. При ОЛЛ D-димер ≥4 мкг/мл ассоциировался с ростом 100-дневной частоты тромбоза с 13,8% до 52,9% [11]; при ОМЛ D-димер различал неблагоприятный риск с AUC 0,813 [12].

Снижение AUC с 0,767 до 0,716 при leave-one-out проверке отражает оптимизм малой выборки. Ограничения включают одноцентровой дизайн, n=48, одномоментные измерения, отсутствие полного динамического набора критериев ДВС-синдрома и внешней валидации.

Заключение. Гиперфибриногенемия выявлена у 56,3%, гипофибриногенемия - у 22,9%. Корреляции с СРБ и АЧТВ составили ρ=0,511 (q=0,0006) и ρ=0,419 (q=0,0045). Модель имела AUC 0,767 и leave-one-out AUC 0,716. Фибриноген следует оценивать в динамике с СРБ, D-димером, АЧТВ и тромбоцитами. Нужны стандартизация D-димера и внешняя валидация. Исследование продолжается.

Литература:

1. Matthay M.A., Arabi Y., Arroliga A.C. et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209(1):37-47. doi:10.1164/rccm.202303-0558WS.

2. Grasselli G., Calfee C.S., Camporota L. et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med. 2023;49:727-759. doi:10.1007/s00134-023-07050-7.

3. Secreto C., Chean D., van de Louw A. et al. Characteristics and outcomes of patients with acute myeloid leukemia admitted to intensive care unit with acute respiratory failure. Ann Intensive Care. 2023;13:79. doi:10.1186/s13613-023-01172-3.

4. Bris P.N., Pauly V., Orleans V. et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with hematological malignancies: a nationwide cohort study. Ann Intensive Care. 2024;14:141. doi:10.1186/s13613-024-01373-4.

5. Schellongowski P., Darmon M., Eller P. et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: the YELENNA cohort. Intensive Care Med. 2025;51:1809-1819. doi:10.1007/s00134-025-08113-7.

6. Livingstone S.A., Wildi K.S., Dalton H.J. et al. Coagulation dysfunction in acute respiratory distress syndrome. Front Med. 2021;8:723217. doi:10.3389/fmed.2021.723217.

7. Slim M.A., van Amstel R.B.E., Bos L.D.J. et al. Inflammatory subphenotypes in ARDS and mortality. Crit Care. 2024;28:151. doi:10.1186/s13054-024-04929-9.

8. Alnuaimy S.L., Shamoon R.P. Disseminated intravascular coagulation in adult acute leukemia. Blood Coagul Fibrinolysis. 2023;34(1):28-32. doi:10.1097/MBC.0000000000001172.

9. Anderson D.R., Stock W., Karrison T.G., Leader A. D-dimer and thrombosis risk in adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2022;6(17):5146-5151. doi:10.1182/bloodadvances. 2022007699.

10. El-Sayed H.A., Sakr D.H., Ebrahim M.A. et al. VWF, factor VIII and D-dimer as predictors in acute myeloid leukemia. Clin Exp Med. 2026;26:276. doi:10.1007/s10238-026-02198-0.

11. Kayumov A.A., Zokirova M.B. Antioxidant defense gene polymorphisms as molecular genetic predictors of cardiotoxicity in patients with acute leukemia. Genetics and Molecular Research. 2026;25(9s). doi:10.4238/3fa52f18.

12. Kayumov A.A., Berger I.V., Mahamadalieva G.Z., Achilova O.U. Prospects for implementation of CAR-T cell therapy for leukemia in Uzbekistan. Cellular Therapy and Transplantation. 2024;13(2):65-69. doi:10.18620/ctt-1866-8836-2024-13-2-65-69.

O‘TKIR LEYKOZLI BEMORLARDA O‘TKIR RESPIRATOR DISTRESS-SINDROMDA FIBRINOGEN DISREGULYATSIYASI: TIZIMLI YALLIG‘LANISH VA FIBRINOLIZ BILAN BOG‘LIQLIGI

Qayumov Abdurahmon Abdumavlonovich, Julamanova Dono Ikramovna

O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent
e-mail: rigiatm@exat.uz

Annotatsiya. *Tadqiqotning maqsadi o‘tkir leykemiyali va o‘tkir respirator distress-sindromi (O‘RDS) bo‘lgan bemorlarda fibrinogen darajasi disregulyatsiyasining turli variantlarini hamda ularning yallig‘lanish, koagulyatsiya va fibrinoliz ko‘rsatkichlari bilan o‘zaro bog‘liqligini baholashdan iborat bo‘ldi.*

Bir markazli tahlilga asosiy klinik va laborator ma’lumotlar to‘liq mavjud bo‘lgan 48 nafar noyob bemor kiritildi. Fibrinogen konsentratsiyasiga ko‘ra bemorlar uch guruhga ajratildi: gipofibrinogenemiya (<2 g/l), normofibrinogenemiya (2–4 g/l) va giperfibrinogenemiya (>4 g/l). Statistik tahlilda noparametrik mezonlar, Spirmen korrelyatsiyasi va tadqiqot xarakteridagi logistik regressiya qo‘llanildi.

Gipofibrinogenemiya 11 (22,9%) nafar bemorda, normofibrinogenemiya 10 (20,8%) nafar bemorda, giperfibrinogenemiya esa 27 (56,3%) nafar bemorda aniqlandi. Guruhlar o‘rtasida C-reaktiv oqsil (CRO; p=0,029), faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqti (AChTV; p=0,019) va D-dimer (p=0,049) ko‘rsatkichlari bo‘yicha statistik jihatdan ahamiyatli farqlar aniqlandi. Fibrinogen konsentratsiyasi CRO (ρ=0,511; q=0,0006) va AChTV (ρ=0,419; q=0,0045) darajalari bilan musbat korrelyatsiyaga ega bo‘ldi. CRO va D-dimerni o‘z ichiga olgan tadqiqot logistik modelida ROC-egri chizig‘i ostidagi maydon (AUC) 0,767 (95% CI: 0,620–0,889) ni tashkil etdi, leave-one-out tekshiruvda esa 0,716 ga teng bo‘ldi.

Shunday qilib, bemorlarning 79,2 foizida fibrinogen darajasi 2–4 g/l diapazonidan tashqarida bo‘lgan. Bu o‘tkir leykemiya va O‘RDS bilan og‘rigan bemorlarda gemostazning fibrinogen bo‘g‘ini regulyatsiyasi buzilishlari yuqori chastotada uchrashini ko‘rsatadi. Olingan ma’lumotlar fibrinogen konsentratsiyasini tizimli yallig‘lanish, koagulyatsiya va fibrinoliz markerlari bilan birgalikda kompleks baholash zarurligini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: *o‘tkir respirator distress-sindromi; o‘tkir leykemiya; fibrinogen; D-dimer; FQTV (AChTV); C-reaktiv oqsil; tizimli yallig‘lanish; koagulopatiya; fibrinoliz.*

FIBRINOGEN DYSREGULATION IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIAS: ASSOCIATION WITH SYSTEMIC INFLAMMATION AND FIBRINOLYSIS

Abdurakhman Abdumavlanovich Kayumov, Dono Ikramovna Julamanova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent
e-mail: rigiatm@exat.uz

Abstract. *The aim of this study was to assess patterns of fibrinogen dysregulation and their associations with inflammatory, coagulation, and fibrinolytic parameters in patients with acute leukemias and acute respiratory distress syndrome (ARDS).*

This single-center analysis included 48 unique patients with a complete core dataset of clinical and laboratory parameters. According to fibrinogen concentration, patients were divided into three groups: hypofibrinogenemia (<2 g/L), normofibrinogenemia (2–4 g/L), and hyperfibrinogenemia (>4 g/L). Non-parametric tests, Spearman correlation analysis, and exploratory logistic regression were applied for statistical analysis.

Hypofibrinogenemia was identified in 11 (22.9%) patients, normofibrinogenemia in 10 (20.8%), and hyperfibrinogenemia in 27 (56.3%) patients. Statistically significant between-group differences were observed for C-reactive protein (CRP; p=0.029), activated partial thromboplastin time (aPTT; p=0.019), and D-dimer (p=0.049). Fibrinogen concentration was positively correlated with CRP (ρ=0.511; q=0.0006) and aPTT (ρ=0.419; q=0.0045). In the exploratory logistic regression model including CRP and D-dimer, the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.767 (95% CI: 0.620–0.889), while the AUC obtained using leave-one-out validation was 0.716.

Thus, 79.2% of patients had fibrinogen levels outside the 2–4 g/L range, indicating a high frequency of dysregulation of the fibrinogen component of hemostasis in patients with acute leukemia and ARDS. These findings suggest that fibrinogen concentration should be interpreted in conjunction with markers of systemic inflammation, coagulation, and fibrinolysis.

Keywords: *acute respiratory distress syndrome; acute leukemia; fibrinogen; D-dimer; aPTT; C-reactive protein; systemic inflammation; coagulopathy; fibrinolysis.*

UDK 615.453.6:519.233

“CoValis” KAPSULALARI TARKIBINI BOKS-UILSON USULIDA EKSPERIMENTLARNI MATEMATIK REJALASHTIRISH ASOSIDA OPTIMALLASHTIRISH

Maksudova Firuza Xurshidovna, Vaxidova Nargiza Muxiddin qizi, Baxtiyorova Ziyodaxon Baxromjon qizi

Toshkent Farmasevtika instituti, Toshkent sh., O‘zbekiston Respublikasi
e-mail: firuza.maksudova@mail.ru

Kalit so‘zlar. *Valsartan, koenzim Q10, “CoValis” kapsulalari, Boks-Uilson usuli, matematik rejalashtirish, pellet texnologiyasi, sochiluvchanlik, eruvchanlik, regressiya tenglamasi, optimallashtirish.*

Mazkur tadqiqotda valsartan va koenzim Q10 asosidagi «CoValis» kapsulalari tarkibi Boks–Uilson usuli asosida matematik rejalashtirish orqali optimallashtirildi. 2^{4-1} yarim replika rejasi bo‘yicha o‘tkazilgan 16 ta tajriba natijasida pelletlarning texnologik xossalari hamda faol moddalarning eruvchanligini tavsiflovchi regressiya modellari ishlab chiqildi va ularning statistik ishonchliligi tasdiqlandi. Optimallashtirilgan tarkib pelletlarning yuqori texnologik xossalarini, shuningdek, koenzim Q10 va valsartanning O‘zR Davlat farmakopeyasi talablariga muvofiq eruvchanligini ta’minladi. Tadqiqot natijalari Boks–Uilson usuli ko‘p komponentli kapsulalar tarkibini ilmiy asosda optimallashtirishning samarali vositasi ekanligini ko‘rsatdi. Ekstruziya–sferonizatsiya asosida ishlab chiqilgan pelletli kapsulalar texnologiyasi barqaror texnologik ko‘rsatkichlari, takrorlanuvchanligi va sanoat miqyosida masshtablashtirish imkoniyati bilan ajralib turadi hamda «CoValis» kapsulalarini sanoat ishlab chiqarishiga joriy etish uchun ilmiy asos yaratadi.

Kirish. Yurak-qon tomir kasalliklari bugungi kunda aholi o‘limi va nogironligining yetakchi sabablaridan biri bo‘lib qolmoqda. Shu sababli patogenetik va metabolik terapiya afzalliklarini o‘zida mujassam etgan kombinatsiyalangan dori vositalarini yaratish va ularning texnologiyasini takomillashtirish zamonaviy farmatsevtika fanining dolzarb yo‘nalishlaridan hisoblanadi. Valsartan arterial gipertoniya va surunkali yurak yetishmovchiligini davolashda keng qo‘llaniladigan angiotenzin II retseptorlarining AT_1 kichik turini selektiv bloklovchi dori vositasi hisoblanadi [1]. Farmakokinetik jihatdan valsartan past va o‘zgaruvchan absolyut biosamaradorlik (23–39 %) bilan tavsiflanadi, bu esa uning presistem metabolizmga uchrashi hamda substansiyaning pH ga bog‘liq eruvchanligi bilan izohlanadi. Shu bois dori shaklining tarkibi va texnologik parametrlarini ilmiy asosda tanlash preparatning biofarmatsevtik xususiyatlari hamda klinik samaradorligini ta’minlovchi muhim omillardan biri hisoblanadi [2,3,16].

Klinik ma’lumotlarga ko‘ra, antigipertenziv terapiya tarkibiga koenzim Q10 ni kiritish davolash samaradorligini oshirishga xizmat qiladi. Koenzim Q10 mitoxondriyalarda ATF sintezida ishtirok etuvchi endogen lipofil antioksidant bo‘lib, arterial qon bosimini pasaytirish, oksidlovchi stressni kamaytirish hamda endotelial funksiyani yaxshilash xususiyatiga ega [4].

Shuningdek, koenzim Q10 ning yurak-qon tomir kasalliklari, qandli diabet hamda o‘tkir koronar sindromda kardioprotektiv va antioksidant samaradorligini, jumladan angiotenzinni aylantiruvchi ferment faolligini modulyatsiya qilish, oksidlovchi stressni kamaytirish va endotelial funksiyani yaxshilash orqali namoyon bo‘lishini tasdiqlaydi [5,7].

Biroq, koenzim Q10 ham valsartan singari suvda amalda erimaydigan, og‘iz orqali qabul qilinganda past biodostuplik bilan tavsiflanuvchi modda hisoblanadi. Shu sababli ushbu ikki faol moddaning bir dori shaklida yuqori biofarmatsevtik xususiyatlarni ta’minlay oladigan optimal farmatsevtik texnologiyani ishlab chiqish dolzarb ilmiy-amaliy vazifa hisoblanadi. Ayniqsa, ekstruziya–sferonizatsiya texnologiyasi asosida tayyorlangan pelletli kapsulalar faol moddalarning bir xil taqsimlanishi, yaxshi oqimlanuvchanligi, yuqori mexanik mustahkamligi hamda erish va bioo‘zlashtirilish ko‘rsatkichlarini yaxshilash imkoniyati bilan ajralib turadi. Shu bois mazkur texnologiya valsartan va koenzim Q10 kombinatsiyasiga ega kapsulalarni yaratishda istiqbolli yondashuvlardan biri hisoblanadi [6,15].

Ko‘p komponentli dori shakllari tarkibini ishlab chiqishda yordamchi moddalar miqdorini ilmiy asosda tanlash va optimal texnologik parametrlarni aniqlash muhim ahamiyat kasb etadi. Shu nuqtai nazardan, Boks–Uilson usuli regressiya tahliliga asoslangan matematik optimallashtirish usullaridan biri bo‘lib, texnologik omillar va sifat ko‘rsatkichlari o‘rtasidagi bog‘liqlikni aniqlash, optimal tarkibga olib boruvchi yo‘nalishni belgilash hamda minimal sondagi tajribalar yordamida eng maqbul formulatsiyani tanlash imkonini beradi. Mazkur yondashuv tajribalar sonini qisqartirish, yordamchi moddalar nisbatini ilmiy asosda optimallashtirish hamda ishlab chiqilayotgan dori shaklining texnologik va biofarmatsevtik xususiyatlarini yaxshilashda samarali vosita hisoblanadi [8,9,10,17,18].

Shu bois valsartan va koenzim Q10 asosidagi «CoValis» kapsulalari tarkibini Boks–Uilson usuli yordamida optimallashtirish, ularning texnologik va biofarmatsevtik ko‘rsatkichlarini yaxshilash zamonaviy farmatsevtik texnologiyaning dolzarb ilmiy-amaliy vazifalaridan biri hisoblanadi. Bu esa ushbu faol moddalarni yagona dori shaklida birlashtirish va ularning tarkibini ilmiy asosda optimallashtirish zarurligini asoslaydi. [11,12].

Ishning maqsadi. Valsartan va koenzim Q10 asosidagi «CoValis» kapsulalari tarkibini ishlab chiqish, yordamchi moddalarning kapsulanadigan massa (pellet) ning texnologik xossalariga ta’sirini baholash hamda Boks–Uilson usuli asosida tajribalarni matematik rejalashtirish orqali antigipertenziv va kardioprotektiv ta’sirga ega kapsulaning optimal tarkibini aniqlash. [17,18].

Materiallar va usullar. Antigipertenziv va kardioprotektor ta’sirga ega bo‘lgan kapsula tarkibini tanlash maqsadida Boks-Uilson rejasi asosida tajribalar o‘tkazildi hamda ular natijasida optimal tarkib aniqlandi.

Farmakologlar tavsiyasiga ko‘ra kapsulalarda asosiy ta’sir qiluvchi moddalar valsartan - 160 mg va koenzim Q10 -100mg dozalarda bo‘lgan, antigipertenziv va kardioprotektor ta’sirga ega bo‘lgan kapsula dori shaklini ishlab chiqish rejalashtirilgan.

Antigipertenziv va kardioprotektor ta’sirga ega bo‘lgan kapsulani ishlab chiqishda asosiy ta’sir etuvchi moddaning miqdori doimiy saqlangan holda, tabletkaning umumiy massasini o‘zgartirish uning sifat ko‘rsatkichlariga sezilarli ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Shu nuqtai nazardan, mazkur tadqiqotda ushbu kapsulani asosiy ta’sir etuvchi moddalarini o‘zgarmasdan saqlangan holda, undagi yordamchi moddalar ulushi o‘zgarishining kapsulanadigan massa (pellet)ning texnologik xususiyatlariga ta’siri o‘rganildi.

Ta’sir etuvchi omil sifatida tanlab olingan komponentlar, ularning pog‘ona chegaralari (yuqori va pastki qiymatlari) hamda o‘zaro farqi quyidagicha belgilandi (1-jadval).

1-jadval

“CoValis” kapsulalarini optimalllashtirishda qo‘llanilgan omillar va ularning variatsiya darajalari

№	Omillar	Yordamchi va to‘ldiruvchi komponentlar	Ta’sir qiluvchi omillarning pog‘ona chegaralari			
			Pastki pog‘ona	O‘rta pog‘ona	Yuqori pog‘ona	Chegaralar farqi
1	X_1	Gidroksipropil-metilsellyuloza, mg	20	25	35	5
2	X_2	Polisorbat 80, mg	8	10	12	2
3	X_3	Kolloid kremniy dioksidi, mg	3	4	5	1
4	X_4	Magniy stearat, mg	1	2	3	1

Bu jadvaldan ko‘rinib turibdiki, tajribada o‘rganilgan yordamchi moddalar orasida gidroksipropil-metilsellyuloza (X_1) eng keng o‘zgarish diapazoniga ega bo‘lib, uning chegaralar farqi 5 mg ni tashkil etdi. Polisorbat 80 (X_2) miqdori 2 mg diapazonda, kolloid kremniy dioksidi (X_3) va magniy stearat (X_4) esa texnologik jarayon talablaridan kelib chiqib, minimal chegaralarda (har biri 1 mg o‘zgarish qadami bilan) variatsiya qilindi. Omillarning bunday tabaqalashtirilishi dori shaklining yakuniy texnologik xossalarini aniq matematik modellashtirish va optimal tarkibni ilmiy asosda tanlash imkonini beradi.

Olingan natijalarni matematik rejalashtirish, to‘rtta omilli, ikki marta takrorlanuvchi tajribalar asosida olib borildi. Rejalashtirishning to‘rtinchi omili (X_4) ni boshqa ikki omillar (X_1 va X_2) ga bog‘liq holda ($X_4=X_1X_2$) hisoblash ishlari olib borildi. Shunday qilib, umumiy tajribalar soni 16 tani tashkil qiluvchi va to‘laqonli

omillarning $Y=2^{4-1}$ ko‘rinishidagi umumiy tajribalarga ega bo‘ldik.

Optimallashtirish jarayonida o‘rganiluvchi asosiy ko‘rsatkichlar sifatida kapsula ichidagi pelletlarning texnologik xususiyatlari baholandi. Bunda O‘zR DF da keltirilgan usullar yordamida pelletning vibrotebranish bilan sochiluvchanligi, sochiluvchan zichligi va eruvchanligi asosiy baholash mezonlari sifatida tanlab olindi.

Tajribalarni o‘tkazish uchun rejalashtirishning o‘zagi tuzildi va shunga asosan olib borildi (2- jadval).

2-jadval

“CoValis” kapsulalari tarkibini optimallashtirish uchun Boks-Uilson rejalashtirish matritsasi

Tajriba tartibi	Jarayonni kodlash				
	X_0	X_1	X_2	X_3	X_4
1	+	+	+	+	+
2	+	+	-	+	-
3	+	-	+	+	-
4	+	-	-	+	+
5	+	+	+	-	+
6	+	+	-	-	-
7	+	-	+	-	-
8	+	-	-	-	+

2- jadvalda keltirilgan o‘zak asosida olib borilgan sinovlar natijalari qiymati 3-jadvalda keltirilgan.

3-jadval

Turli tarkib variantlarida “CoValis” kapsula pelletlarining texnologik va biofarmatsevtik ko‘tsatkichlari

Pelletning sifat ko‘rsatkichlari		Tajriba tartibi							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik, $\times10^{-3}$ kg/s	Y_1	0,972	0,722	0,696	0,605	0,792	0,627	0,638	0,625
	Y_2	0,954	0,664	0,644	0,643	0,776	0,685	0,594	0,557
	$Y_{o‘rt.}$	0,963	0,693	0,670	0,624	0,784	0,656	0,616	0,591
Sochiluvchan zichlik, kg/m^3	Y_1	678,6	325,6	326,3	286,5	411,8	185,2	215,4	215,7
	Y_2	627,4	277,2	370,9	223,1	452,0	238,8	275,2	176,1
	$Y_{o‘rt.}$	653,0	301,4	348,6	254,8	431,9	212	245,3	195,9

Eruvchanlik (koenzim Q10), %	Y_1	97,1	70,4	69,6	60,7	78,6	62,7	53,4	53,2
	Y_2	95,5	65,2	65,4	66,3	74,2	55,1	48,8	57,8
	$Y_{o'rt.}$	96,3	67,8	67,5	63,5	76,4	58,9	51,1	55,5
Eruvchanlik (valsartan), %	Y_1	84,9	58,4	57,6	48,7	66,6	50,3	41,4	51,2
	Y_2	82,3	61,8	53,2	54,5	62,4	43,1	36,8	45,5
	$Y_{o'rt.}$	83,6	60,1	55,4	51,6	64,5	46,7	39,1	48,3

3-jadvaldagi natijalardan ko‘rinib turibdiki, xar to‘rtala ko‘rsatkich bo‘yicha xam eng yahshi natija 1 chi tajribada olindi: vibrotebranish bilan sochiluvchanlik - $0{,}963\times10^{-3}$ kg/s; sochiluvchan zichlik - 653 kg/m^3; eruvchanlik (koenzim Q10) - 96,3 % va eruvchanlik (valsartan) - 83,6%.

Jarayonning regressiya tenglamasi 1-formula orqali tuzildi.

$$Y = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + B_3X_3 + B_4X_4 \quad (1)$$

Bunda: *B_0, B_1, B_2, B_3, B_4- regressiya tenglamasining koeffitsiyentlari*

Avval 3-formula orqali regressiya tenglamasining koeffitsiyentlari hisoblandi (4-jadval).

$$b_j = \frac{\sum_{j=1}^{N}(X_{ij} \cdot Y_i)}{N}; \quad (2)$$

Bunda: *i-tajribalarning tartib raqami (i=1,2,...,8); j-omilning tartib raqami (j=1,2,...,5); N - o‘zakdagi tajribalar soni; X_{ij} - omillarning kodlash qiymati; Y_i - olingan tajribalar natijalari.*

4-jadval

“CoValis” kapsulalarining texnologik ko‘rsatkichlari uchun regressiya tenglamasi koeffitsiyentlari

O‘rganilayotgan parametrlar	**Regressiya tenglamasining koeffitsiyentlari**				
	B_0	B_1	B_2	B_3	B_4
Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik	0,70	0,07	0,06	0,04	0,04
Sochiluvchan zichlik	330,36	69,21	89,34	59,09	53,54
Eruvchanlik (koenzim Q10)	67,13	7,73	5,70	6,65	5,80
Eruvchanlik (valsartan)	56,16	7,56	4,49	6,51	5,84

Olingan “B” koeffitsiyent qiymatlari 1-formula qo‘yib quyidagi regressiya tenglamasi hosil qilindi.

Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik	$Y = 0,70 + 0,07 X_1 + 0,06 X_2 + 0,04 X_3 + 0,04 X_4$
Sochiluvchan zichlik	$Y = 330,36 + 69,21 X_1 + 89,34 X_2 + 59,09 X_3 + 53,54 X_4$
Eruvchanlik (koenzim Q10)	$Y = 67,13 + 7,73 X_1 + 5,70 X_2 + 6,65 X_3 + 5,80 X_4$
Eruvchanlik (valsartan)	$Y = 56,16 + 7,56 X_1 + 4,49 X_2 + 6,51 X_3 + 5,84 X_4$

O‘tkazilgan tajribalarni haqqoniyligi va olingan model adekvatligini tekshirish maqsadida statistik tahlil amalga oshirildi (5-jadval).

5-jadval

“CoValis” kapsulalari uchun qurilgan matematik modelning statistik tahlil natijalari

Tajriba tartibi	D	D	S_i^2	Y_{xsb}	D	(D
Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik						
1	0,009	0,000081	0,000162	0,9114	0,0516	0,0027
2	0,029	0,000841	0,001682	0,7124	- 0,0194	0,0004
3	0,026	0,000676	0,001352	0,6809	- 0,0109	0,0001
4	- 0,019	0,000361	0,000722	0,6454	- 0,0214	0,0005
5	0,008	0,000064	0,000128	0,8356	- 0,0516	0,0027
6	- 0,029	0,000841	0,001682	0,6366	0,0194	0,0004
7	0,022	0,000484	0,000968	0,6051	0,0109	0,0001
8	0,034	0,001156	0,002312	0,5696	0,0214	0,0005
$\sum S_i^2 = 0,01$				$\sum$(D		
Sochiluvchan zichlik						
1	25,60	655,36	1310,72	601,54	51,46	2648,39
2	24,20	585,64	1171,28	315,79	- 14,39	207,00
3	- 22,30	497,29	994,58	356,04	- 7,44	55,32
4	31,70	1004,89	2009,78	284,44	- 29,64	878,38
5	- 20,10	404,01	808,02	483,36	- 51,46	2648,39
6	- 26,80	718,24	1436,48	197,61	14,39	207,00
7	- 29,90	894,01	1788,02	237,86	7,44	55,32
8	19,80	392,04	784,08	166,26	29,64	878,38
$\sum S_i^2 = 10302,96$				$\sum$(D		

Eruvchanlik (koenzim Q10)						
1	0,8	0,64	1,28	93,00	3,30	10,89
2	2,6	6,76	13,52	70,00	- 2,20	4,84
3	2,1	4,41	8,82	65,95	1,55	2,40
4	- 2,8	7,84	15,68	66,15	- 2,65	7,02
5	2,2	4,84	9,68	79,70	- 3,30	10,89
6	3,8	14,44	28,88	56,70	2,20	4,84
7	2,3	5,29	10,58	52,65	- 1,55	2,40
8	- 2,3	5,29	10,58	52,85	2,65	7,02
$\sum S_i^2$=99,02			∑(D			
Eruvchanlik (valsartan)						
1	1,3	1,69	3,38	80,56	3,04	9,23
2	- 1,7	2,89	5,78	59,91	0,19	0,04
3	2,2	4,84	9,68	53,76	1,64	2,68
4	- 2,9	8,41	16,82	56,46	- 4,86	23,64
5	2,1	4,41	8,82	67,54	- 3,04	9,23
6	3,6	12,96	25,92	46,89	- 0,19	0,04
7	2,3	5,29	10,58	40,74	- 1,64	2,68
8	2,9	8,41	16,82	43,44	4,86	23,64
$\sum S_i^2$=97,80			∑(D			

Ikki takroriy tajribalar dispersiyasi 3-formula yordamida hisoblandi (natijalar 5-jadvalda keltirilgan).

$$S_i^2 = \frac{2Д Y^2}{1} \quad (3)$$

Dispersiyaning birlamchilik qiymati Koxren kriteriysi sharti bo‘yicha tekshirildi (4-formula). Bunga ko‘ra shart bajarilsa dispersiya birlamchi ekanligi o‘z isbotini topadi.

$$G_{\text{eks}} = \frac{S^2_{\max}}{\sum_{i=1}^{N} S_i^2} \leq G_{\text{kr}}; \quad (4)$$

G_{kr} = 0,6798 [23].

Hisoblash natijasi:

Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik - G_{eks}= 0,2567.

Sochiluvchan zichlik - G_{eks}= 0,1951.

Eruvchanlik (koenzim Q10) - G_{eks}= 0,2917.

Eruvchanlik (valsartan) - G_{eks}= 0,2650.

Ko‘rinib turibdiki, xar ikkala holatda ham olingan dispersiya Koxren kriteriysi shartini qanoatlantirdi, demak dispersiyalar birlamchi.

Model adekvatligi 5-formula orqali topildi.

$$S^2_{ад} = \frac{\sum_{i=1}^{N}\left(\Delta Y_i^1\right)^2}{f}, \quad (5)$$

Buning uchun avval ΔY^1 qiymati 6-formuladan foydalangan holda aniqlandi (4-jadval).

$$\Delta Y^1 = Y_{o‘r} - Y_{xsb} \quad (6)$$

Dispersiya hosil bo‘lganligining qiymati (ikki marta takrorlanuvchi tajribalar uchun) 7-formula orqali topildi:

$$S^2_y = \frac{2\sum_{i=1}^{N}(Y_{iq} - Y)^2}{N} = \frac{\sum_{i=1}^{N}S_i^2}{N}, \quad (7)$$

Bunda: *i =1,2, ..., N.*

Hisoblash natijasi: $S_y^2 = 2{,}39$.

Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik - $S_y^2 = 0{,}0011$.

Sochiluvchan zichlik - $S_y^2 = 1287{,}8700$.

Eruvchanlik (koenzim Q10) - $S_y^2 = 12{,}3775$.

Eruvchanlik (valsartan) - $S_y^2 = 12{,}2250$.

Olingan natijalar yordamida dispersiya adekvatligi 8-formula orqali topildi.

$$S^2_{ад} = \frac{n\sum(Y_{cp} - Y_{pac})^2}{N\text{-}q} \quad (8)$$

Bunda: *q = k + 1; k - regressiya koeffitsientlari soni.*

Hisoblash natijasi:

Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik - $S_{ad}^2 = 0{,}0048$.

Sochiluvchan zichlik - $S_{ad}^2 = 5052{,}1158$.

Eruvchanlik (koenzim Q10) - $S_{ad}^2 = 33{,}5400$.

Eruvchanlik (valsartan) - $S_{ad}^2 = 47{,}4492$

Modellar adekvatligi Fisher kriteriysiga tekshirildi (9 formula).

$$F_{eks} < F_{tab}\ ; \quad (9)$$

Agar shart bajarilsa topilgan modellar adekvat hisoblanadi.

Buning uchun avval 10-formula orqali F_{eks} aniqlandi.

$$F_{eks} = \frac{S_{ad}^2}{S_y^2} \quad (10)$$

Hisoblash natijasi:

Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik - F_{eks} = 4,28.

Sochiluvchan zichlik - F_{eks} = 3,92.

Eruvchanlik (koenzim Q10) - F_{eks} = 2,71.

Eruvchanlik (valsartan) - F_{eks} = 3,8833

Tajribamizda f_1=2; f_2=8 bo‘lgan qiymat uchun jadvalda keltirilgan F_{jd} topildi. Shunga ko‘ra, ko‘rsatkichlarimiz uchun $F_{0,05}^{(2,8)}$ = 4,5 [23] ekanligi aniqlandi.

Olingan natijalar ko‘ra shart bajarildi va modelllar adekvatligi isbotlandi.

Topilgan koeffitsientlarining qiymatdorligini aniqlash uchun ishonch oralig‘i (Δb_i) 11-formula orqali topildi.

$$\Delta b_i = \pm t S_{bi} \quad (11)$$

Bunda: *t-asosan 0,05 darajada tanlangan Styudent kriteriysining jadvalda keltirilgan natijasi; S_{bi} - regressiya koeffitsientlarining kvadrat xatoligi.*

$S_{bi} = \pm\sqrt{S_{bi}^2}$ ekanligini inobatga olib 12-formula orqali regressiya koeffitsientlarini dispersiyasi S_{bi}^2 aniqlandi:

$$S_b^2 = \frac{S_y^2}{N}; \quad (12)$$

Tajribamiz sharoitida t_{kr}=3,182 ga teng [15].

Hisoblash natijalari:

Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik - S_{bi}^2 = 0,00014; S_{bi} = 0,01186; Δb_i = 0,03775.

Sochiluvchan zichlik - S_{bi}^2 = 160,98; S_{bi} = 12,68; Δb_i = 40,37.

Eruvchanlik (koenzim Q10) - S_{bi}^2 = 1,54; S_{bi} = 1,24; Δb_i = 3,95.

Eruvchanlik (valsartan) - S_{bi}^2 = 1,53; S_{bi} = 1,24; Δb_i = 3,93.

Topilgan ishonch oralig‘iga nisbatan har bir regressiya koeffitsiyentlari $b_i > \Delta b_i$ shartiga tekshirilib, koeffitsiyentlarning qiymatdorligi aniqlandi (6-jadval). Bunga ko‘ra agar shart bajarilsa demak koeffitsiyent qiymatdir.

6-jadval

Regressiya koeffisiyentlarining statistik ahamiyatliligini baholash natijalari

b_i-qiymati		Ishorasi	Δb_i-qiymati	Xulosa natijalari
Vibrotebranish bilan sochiluvchanlik				
B_0	0,70	>	0,03775	Koeffitsiyent qiymatdor
B_1	0,07	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_2	0,06	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_3	0,04	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_4	0,04	>		Koeffitsiyent qiymatdor
Sochiluvchan zichlik				
B_0	330,36	>	40,37	Koeffitsiyent qiymatdor
B_1	69,21	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_2	89,34	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_3	59,09	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_4	53,54	>		Koeffitsiyent qiymatdor
Eruvchanlik (koenzim Q10)				
B_0	67,13	>	3,95	Koeffitsiyent qiymatdor
B_1	7,73	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_2	5,70	>		Koeffitsiyyent qiymatdor
B_3	6,65	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_4	5,80	>		Koeffitsiyent qiymatdor
Eruvchanlik (valsartan)				
B_0	56,16	>	3,93	Koeffitsiyent qiymatdor
B_1	7,56	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_2	4,49	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_3	6,51	>		Koeffitsiyent qiymatdor
B_4	5,84	>		Koeffitsiyent qiymatdor

6-jadvaldan ko‘rinib turibdiki, regressiya tenglamalarining barcha koeffitsiyentlari qiymatdor.

Olib borilgan ishlar natijalariga ko‘ra, 7-jadvalda keltirilgan tarkib tanlab olindi. Mazkur ko‘rsatkichlar kapsula massasining yahshi texnologik xossalarga ega ekanligini tasdiqladi.

Jumladan, vibrotebranish bilan sochiluvchanlikning $0{,}963\times10^{-3}$ kg/s bo‘lishi aralashmaning kapsulalash jarayonida erkin oqishi va kapsulalarga bir xil miqdorda to‘ldirilishini ta’minlaydi. Sochiluvchan zichlikning 653 kg/m^3 qiymati kapsula ichiga massa zich joylashishi hamda dozalash jarayonining barqaror kechishini ko‘rsatdi. Eruvchanlikning 96,3 % ni tashkil etishi esa kapsula tarkibidagi faol moddalarning belgilangan muhitda yetarli darajada ajralib chiqishini tasdiqlab, dori shaklining farmakopeya talablariga javob berishini ko‘rsatdi.

7-jadval

Optimallashtirilgan “CoValis” kapsulasining tarkibi

№	Komponent	Kapsuladgi miqdori, mg
1	Valsartan	160
2	Koenzim Q10	100
3	Gidroksipropil-metilsellyuloza	35
4	Polisorbat 80	12
5	Kolloid kremniy dioksidi	5
6	Magniy stearat	3
Kapsulanadigan massa og‘irligi		315

7-jadvalda keltirilgan tarkib 160 mg valsartan va 100 mg koenzim Q10 ni faol moddalar sifatida, shuningdek, gidroksipropil-metilsellyuloza, polisorbat 80, kolloid kremniy dioksidi va magniy stearat kabi yordamchi moddalarni o‘z ichiga oladi. Kapsula ichidagi umumiy massa 315 mg ni tashkil etib, bu tarkib yuqori texnologik ko‘rsatkichlar hamda kapsulalash jarayonining barqarorligini ta’minlagani sababli keyingi farmasevtik va biofarmasevtik tadqiqotlar uchun tanlab olindi.

Ushbu optimal tarkib asosida «CoValis» kapsulalarini olishning ishlab chiqarish texnologiyasini asoslash va amaliyotga tatbiq etish maqsadga muvofiq deb topildi. O‘tkazilgan tadqiqotlar natijalari asosida «CoValis» kapsulalari olishning texnologiyasi ishlab chiqildi. Texnologik jarayon quyidagi bosqichlarda amalga oshirildi:

Texnologik jarayonning birinchi bosqichida asosiy ta’sir etuvchi moddalar (valsartan va koenzim Q10) hamda yordamchi moddalar 500 mkm teshikli elakdan o‘tkazildi. Ushbu bosqich moddalar zarrachalarining o‘lchamini birxillashtirish, aglomeratlarni bartaraf etish va keyingi aralashtirish jarayonida komponentlarning bir tekis taqsimlanishini ta’minlash maqsadida amalga oshirildi.

Keyingi bosqichda koenzim Q10 uchun emulsiya tayyorlandi. Koenzim Q10 gidrofob xususiyatga ega bo‘lib, suvda deyarli erimaydi. Shu sababli uning zarrachalarini yaxshi namlash va disperslanishini ta’minlash maqsadida oz miqdordagi Tween 80 bilan asta-sekin aralashtirilib,

bir jinsli emulsiya hosil qilindi. Tween 80 granulyatsiya suyuqligi tarkibida qo‘llanilishi koenzim Q10 ning zarrachalarini samarali namlash, aralashma tarkibida bir xil taqsimlanishini ta’minlash, gidrofoblikni kamaytirish hamda kelgusida biofarmatsevtik xususiyatlar, jumladan erish tezligi va biokiraolishini yaxshilashga xizmat qildi.

Alohida bosqichda valsartan va gidroksipropilmetilsellyuloza (HPMC) V-simon aralashtirgichda 15 daqiqa davomida aralashtirildi. HPMC mazkur texnologiyada bog‘lovchi va matritsa hosil qiluvchi polimer vazifasini bajarib, nam massaga plastiklik berish, ekstruziya jarayonini barqarorlashtirish hamda mexanik jihatdan mustahkam pelletlar hosil bo‘lishini ta’minlaydi.

Shundan so‘ng, tayyorlangan koenzim Q10 emulsiyasi quruq aralashmaga asta-sekin qo‘shilib, bir xil plastik nam massa hosil bo‘lguncha aralashtirildi. Nam massa reologik xususiyatlarining optimal bo‘lishi keyingi ekstruziya jarayonining muvaffaqiyatli kechishi uchun muhim ahamiyatga ega.

Hosil qilingan nam massa teshik diametri 1000 mkm bo‘lgan ekstruder orqali o‘tkazildi. Ekstruziya jarayonida silindrsimon granulalar hosil qilindi. Ekstruder teshiklari diametrining tanlanishi keyinchalik bir xil o‘lchamli sferik pelletlar olish imkonini beradi.

Olingan ekstrudatlar sferonizatorda 5–10 daqiqa davomida qayta ishlandi. Sferonizatsiya jarayonida silindrik granulalar ishqalanish va markazdan qochma kuch ta’sirida sferik shaklga keltirildi. Sferik pelletlar yuqori oquvchanlikka, yaxshi dozalanish xususiyatiga va kapsulalarni bir xil to‘ldirish imkoniyatiga ega bo‘ladi.

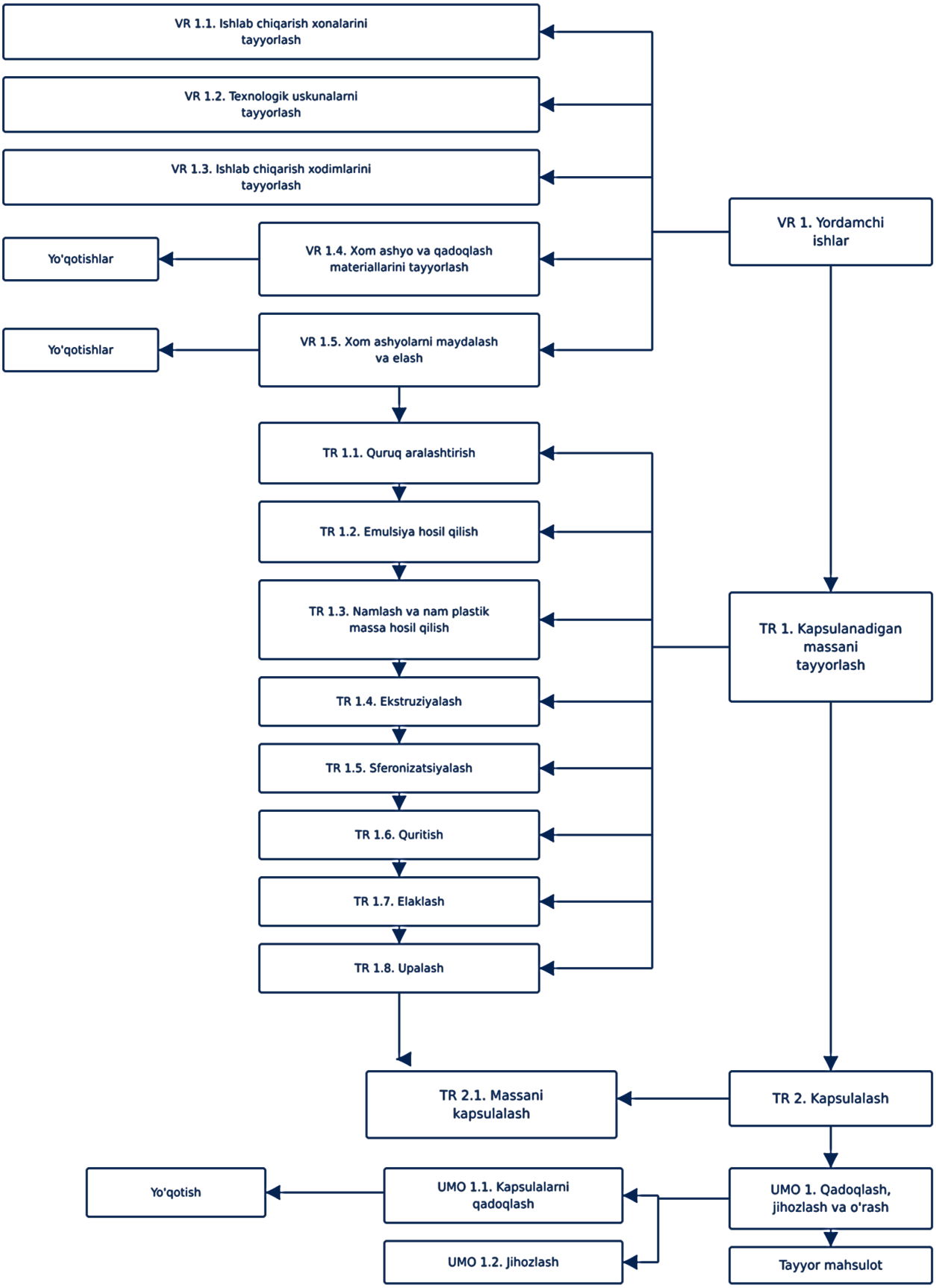
Hosil qilingan pelletlar 40-45°C haroratda quritish shkafida qoldiq namlik 3–5 % ga yetguncha quritildi. Ushbu harorat rejimi koenzim Q10 va valsartanning barqarorligini saqlash, shu bilan birga pelletlarning mexanik mustahkamligini ta’minlash uchun optimal hisoblanadi.

Yakuniy bosqichda quritilgan pelletlarga sirpantiruvchi va antifriksion moddalar sifatida aerosil hamda magniy stearati qo‘shilib, yengil aralashtirildi. Aerosil pelletlarning oquvchanligini oshirib, bir-biriga yopishib qolishining oldini oladi, magniy stearati esa kapsulalash jarayonida ishqalanishni kamaytiradi va texnologik jarayonning barqarorligini ta’minlaydi.

Tayyor pelletlar tarkibida 160 mg valsartan va 100 mg koenzim Q10 saqlagan holda umumiy 260 mg dozada 0 o‘lchamli qattiq jelatin kapsulalarga joylashtirildi. Ekstruziya–sferonizatsiya texnologiyasining qo‘llanilishi bir xil o‘lchamli, yuqori mexanik mustahkamlikka, yaxshi oquvchanlikka va doza bir xilligiga ega pelletlar olish imkonini berdi, bu esa kapsulalarning farmatsevtik sifat ko‘rsatkichlarini yaxshilashga xizmat qildi.

«CoValis» kapsulalarining tajriba-sanoat namunalarini tayyorlash hamda texnologik jarayonlarni aprobatsiyadan o‘tkazish «Samarkand England EcoMedical» MChJ qo‘shma korxonasi bazasida amalga oshirildi.

«CoValis» kapsulalarini olishning texnologik jarayon chizmasi 1-rasmda keltirilgan.



1-rasm. **“CoValis” kapsulalarini ishlab chiqarishning texnologik jarayon chizmasi**

Xulosa. Ushbu tadqiqotda valsartan va koenzim Q10 asosidagi «CoValis» kapsulalari tarkibi Boks–Uilson usuli asosida matematik rejalashtirish orqali optimallashtirildi. 2^{4-1} yarim replika rejasi bo‘yicha o‘tkazilgan 16 ta tajriba natijasida pelletlarning texnologik xossalari va faol moddalarning eruvchanligini tavsiflovchi regressiya modellari ishlab chiqildi hamda ularning statistik ishonchliligi tasdiqlandi.

Optimallashtirilgan tarkib pelletlarning yuqori texnologik xossalarini hamda koenzim Q10 (96,3 %) va valsartan (83,6 %) ning O‘zR DF talablariga muvofiq eruvchanligini ta’minladi. Olingan natijalar Boks–Uilson usuli ko‘p komponentli kapsulalar tarkibini ilmiy asosda optimallashtirishning samarali usuli ekanligini ko‘rsatdi. Ekstruziya–sferonizatsiya asosida ishlab chiqilgan pelletli kapsulalar texnologiyasi barqaror texnologik ko‘rsatkichlari, takrorlanuvchanligi va sanoat miqyosida masshtablashtirish imkoniyati bilan ajralib turadi hamda «CoValis» kapsulalarini sanoat ishlab chiqarishiga joriy etish uchun ilmiy asos bo‘lib xizmat qiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yhati:

1. Валсартан. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. -АО «Вертекс». -URL: https://vertex-spb.ru/upload/medialibrary/1a9/Валсартан.

2. Flesch G., Müller P., Lloyd P. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man // Eur. J. Clin. Pharmacol. -1997. -Vol. 52, № 2. -P. 115-120.

3. Siddiqui N., Husain A., Chaudhry L., Alam M.S., Mitra M., Bhasin P.S. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan: A Review // J. Appl. Pharm. Sci. -2011. -Vol. 1, № 4. -P. 12-19.

4. Ho M.J., Li E.C.K., Wright J.M. Effect of coenzyme Q10 on blood pressure // Cochrane Database Syst. Rev.-2016.-CD007435.-URL: https://www.dev.epocrates.com/epocrates/sites/epocrates/files/res/dacc/2016/BPLoweringEfficacyofQ10Cochrane1604.

5. Samimi F., et al. Coenzyme Q10: A Key Antioxidant in the Management of Cardiovascular Complications Induced by Diabetes // Int. J. Endocrinol. -2024. -Art. 2247748. -DOI: 10.1155/2024

6. Zozina V.I., Covantev S., Goroshko O.A., Krasnykh L.M., Kukes V.G. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem // Curr. Cardiol. Rev. -2018. -Vol. 14, № 3. -P. 164-174. -DOI: 10.2174

7. Singh R.B., Fedacko J., Mojto V., Pella D. Coenzyme Q10 Modulates Remodeling Possibly by Decreasing Angiotensin-Converting Enzyme in Patients with Acute Coronary Syndrome // Antioxidants (Basel). -2018. -Vol. 7, № 8. -Art. 99. -DOI: 10.3390

8. Зырянов О.А., Бркисh Г.Э., Пятигорская Н.В., Сысуев Б.Б., Лавров М.И., Аббасов Р.Ф. Разработка состава лекарственной формы с помощью методологии поверхности отклика // Разработка и регистрация лекарственных средств. -2026. -Т. 15, № 2. -С. 58-70. -DOI: 10.33380

9. Филиппова Н.И., Теслев А.А. Математисheские модели, исползуемые для изучения высвобождения лекарственных веществ из систем с модифицированным высвобождением // Разработка и регистрация лекарственных средств. -2017. -№ 4 (21). -URL: https://

www.pharmjournal.ru/jour/article/download/520/515

10. Karolak M., Pałkowski Ł., Kubiak B., Błaszczyński J., Łunio R., Sawicki W., Słowiński R., Krysiński J. Application of Dominance-Based Rough Set Approach for Optimization of Pellets Tableting Process // Pharmaceutics. -2020. -Vol. 12, № 11. -Art. 1024. -DOI: 10.3390

11. Adeoye A.O., Porta D.J., Rivoira M.A., Garcia N.H. Pharmacoinformatics studies of coenzyme Q10 and potassium polyacrylate on angiotensin-converting enzyme associated with hypertension // J. Biomol. Struct. Dyn. -2024. -Vol. 42, № 19. -P. 9949-9960. -DOI: 10.1080/07391102.2023.2254395

12. Moreton R.C. Magnesium Stearate - Its Importance and Potential Impact on Dissolution of Oral Solid Dosage Forms // Dissolution Technologies. -2024. -Vol. 31, № 3. -P. 122-125. -DOI: 10.14227/DT310324P122

13. Yadav Sh., Bhardwaj P., Chauhan A., Mishra Sh. A Review on Optimization Techniques Used in Pharmaceutical Formulations // Int. J. Pharm. Sci. -2025. -Vol. 3, № 1. -P. 2275-2288. -DOI: 10.5281

14. Karimi M., Pirzad S., Hooshmand F., Shirsalimi N., Ali Pourfaraji S.M. Effects of Coenzyme Q10 Administration on Blood Pressure and Heart Rate in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Int. J. Cardiol. Cardiovasc. Risk Prev. -2025. -Vol. 26.

15. Axnazarova S.L., Kafarov V.V. Optimizatsiya eksperimenta v ximii i ximicheskoy texnologii. M., 1978. 319 c.

16. Vaxidova N.M., Maksudova F.X. Valsartan va sakubitril substansiyalarining struktura-mexanik va texnologik xossalarini o‘rganish borasidagi tadqiqotlar // Farmasevtika jurnali.-2025.- №06.-B.36-40.

17. E.S.Karieva, R.K.Sadikova, K.N.Nuridullaeva Perspectives of immortality (Helichrysum) in modern medicine and pharmacy // International Journal of pharmaceutical research.-2020.-Vol.12.-Issue 4.-P.642-647.

18. Ё.С.Кариева, Р.К.Садикова, О.У. Каримов, К.Н.Нуридуллаева Изучение процесса экстракции изосалипурпозида из цветков бессмертника самаркандского (Helichrysum maracandicum Popov ex Kirp.) //Химия растительного сырья.-2024.-№1.-С.354-361.

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА КАПСУЛ «CoValis» НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ПО МЕТОДУ БОКСА–УИЛСОНА

Максудова Фируза Хуршидовна,
Вахидова Наргиза Мухиддин кизи,
Бахтиёрова Зиёдахон Бахромжон кизи

Ташкентский фармацевтический институт,
г. Ташкент, Республика Узбекистан
e-mail: firuza.maksudova@mail.ru

В настоящем исследовании состав капсул «CoValis» на основе валсартана и коэнзима Q10 был оптимизирован методом математического планирования эксперимента с использованием метода Бокса–Уилсона. По результатам 16 экспериментов, выполненных по полуреплике плана 2^{4-1}, были построены регрессионные модели, характеризующие технологические свойства пеллет и растворение действующих веществ, а также подтверждена их статистическая достоверность. Оптимизированный состав обеспечил высокие технологические свойства пеллет, а также растворение коэнзима Q10 и валсартана, соответствующее требованиям Государственной фармакопеи Республики Узбекистан. Полученные результаты показали, что метод Бокса–Уилсона является эффективным инструментом научно обоснованной оптимизации состава многокомпонентных капсул. Разработанная технология получения пеллетированных капсул методом экструзии–сферонизации характеризуется стабильностью технологических показателей, воспроизводимостью и возможностью масштабирования в промышленных условиях, что создает научную основу для внедрения капсул «CoValis» в промышленное производство.

Ключевые слова: валсартан, коэнзим Q10, капсулы «CoValis», метод Бокса–Уилсона, математическое планирование эксперимента, технология пеллет, сыпучесть, растворимость, регрессионное уравнение, оптимизация.

OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION OF “CoValis” CAPSULES USING MATHEMATICAL DESIGN OF EXPERIMENT BASED ON THE BOX–WILSON METHOD

Firuza Khurshidovna Maksudova,
Vakhidova Nargiza Mukhiddin qizi,
Bakhtiyorova Ziyodakhon Bakhromjon qizi

Tashkent Pharmaceutical Institute,
Tashkent, Republic of Uzbekistan
E-mail: firuza.maksudova@mail.ru

In this study, the formulation of «CoValis» capsules containing valsartan and coenzyme Q10 was optimized using the Box–Wilson method of mathematical experimental design. Based on the results of 16 experiments performed according to a 2^{4-1} fractional factorial design, regression models describing the technological properties of pellets and the dissolution profiles of the active pharmaceutical ingredients were developed, and their statistical significance was confirmed. The optimized formulation provided excellent technological characteristics of the pellets and ensured the dissolution of coenzyme Q10 and valsartan in compliance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Uzbekistan. The findings demonstrated that the Box–Wilson method is an effective tool for the scientifically based optimization of multicomponent capsule formulations. The pellet capsule technology developed using extrusion–spheronization exhibited stable technological performance, high reproducibility, and good scalability for industrial manufacturing, providing a scientific basis for the industrial implementation of «CoValis» capsules.

Keywords: valsartan, coenzyme Q10, “CoValis” capsules, Box–Wilson method, design of experiments, pellet technology, flowability, dissolution, regression equation, optimization.

УДК 615.9:576.08

CYTOTOXICITY OF ARENOBUFAGIN AND ITS DERIVATIVES AGAINST H9c2 CELLS

Mukhamedov Nurkhodja Ramazanovich[1], Kajtár Richard[2], Khakimov Makhmudjon Sobir ugli[1], Kayumov Muzaffar Bakhadirovich[1], Yashinov Ansor Sharofiddin ugli[1], Tashmukhamedov Mugrajitdin Salakhovich[1,3], Mirzaakhmedov Sharafitdin Yashinovich[1]

[1]Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent 100125, Uzbekistan.
[2]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen, Rex Ferenc utca 1, H-4002 Debrecen, Hungary
[3]Department of Biotechnology, Tashkent Institute of Chemical Technology, Tashkent 100011, Uzbekistan
khodja.cht@gmail.com

Arenobufagin is a naturally occurring bufadienolide with diverse biological activities; however, its potential cardiotoxicity may limit its pharmacological application. In the present study, the cytotoxic effects of arenobufagin and two newly synthesized derivatives (Ar-004 and Ar-005) were evaluated in H9c2 rat cardiomyoblast cells using the MTT assay after 24 h of exposure. The tested compounds did not significantly affect cell viability at concentrations of 1 and 10 μM. In contrast, arenobufagin markedly reduced H9c2 cell viability at 100 μM, whereas both derivatives exhibited substantially lower cytotoxicity under the same experimental conditions. These findings suggest that structural modification of arenobufagin may reduce its cytotoxic effects on normal cardiac cells while preserving the need for further pharmacological investigation. Additional studies are warranted to elucidate the mechanisms underlying these observations and to comprehensively evaluate the safety profile of arenobufagin derivatives.

Keywords: *arenobufagin; bufadienolides; H9c2 cells; cardiomyoblasts; cytotoxicity; MTT assay.*

Introduction. Bufadienolides are a class of naturally occurring cardiotonic steroids predominantly isolated from toad venom and several plant species [1]. These compounds have attracted considerable scientific interest because of their diverse pharmacological activities, including cardiotonic, anti-inflammatory, antiviral, and antitumor effects [2]. Among them, arenobufagin, a bufadienolide isolated from the venom of *Bufo viridis*, has been extensively investigated owing to its potent biological activity and its ability to modulate multiple intracellular signaling pathways [3].

Chemical modification of naturally occurring compounds is a widely employed strategy for improving biological activity,

modifying pharmacokinetic properties, and reducing undesirable toxicity. Structural modification of arenobufagin may alter its interaction with biological targets and consequently influence its cytotoxic profile. Therefore, newly synthesized derivatives should be evaluated not only for their desired pharmacological activity but also for their effects on normal cells to obtain preliminary information regarding their biological safety.

The H9c2 rat cardiomyoblast cell line is one of the most commonly used in vitro models for investigating cardiac toxicity and evaluating the safety of biologically active compounds. Although H9c2 cells do not completely reproduce the characteristics of mature cardiomyocytes, they retain several morphological and biochemical properties of cardiac muscle cells and provide a convenient model for preliminary cytotoxicity screening.

Aim of the study. To evaluate the cytotoxic effects of arenobufagin and two newly synthesized derivatives on H9c2 rat cardiomyoblast cells using the MTT cell viability assay. The obtained results provide preliminary information regarding the effects of these compounds on normal cardiac cells and may contribute to the further biological evaluation of arenobufagin derivatives.

Materials and methods. Arenobufagin and two structurally modified derivatives were evaluated in the present study. The derivatives named Ar-004 and Ar005 were synthesized in our laboratory, and their chemical structures are shown in Figure 1. The compounds were dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) to prepare stock solutions and diluted with culture medium to the desired concentrations immediately before use.

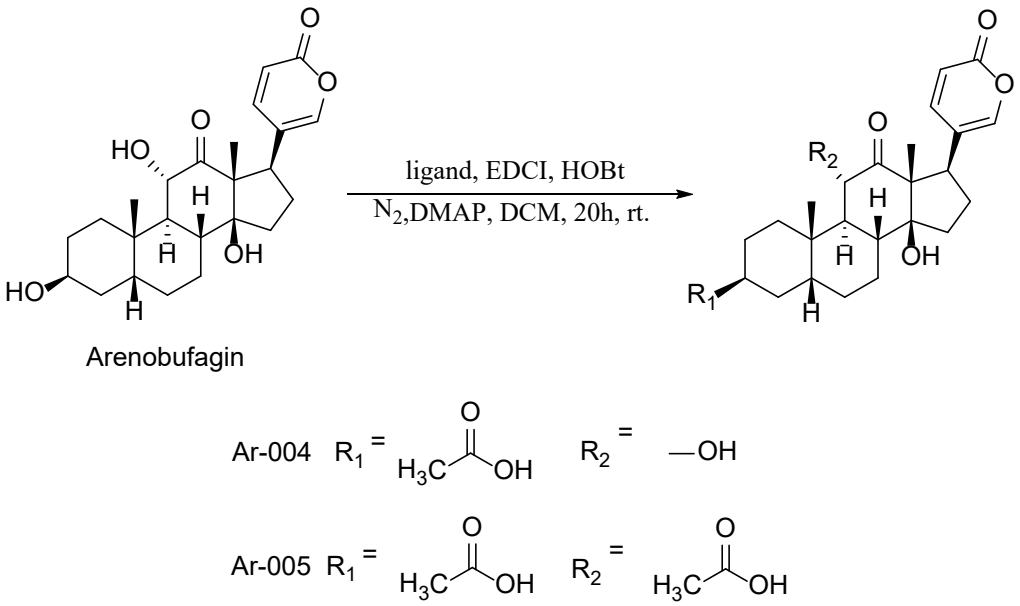


Figure 1. **Structures of arenobufagin and its derivatives.**

The MTT dye 2-4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-3,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide, Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), phosphate-buffered saline (PBS), trypsin from porcine pancreas were purchased from Sigma-Aldrich (Budapest, Hungary). Penicillin-streptomycin mix, 96-well plates, and cell culture flasks were obtained from Thermo-Fisher (Darmstadt, Germany, CAS number: 156499).

The MTT assay was carried out according to the method described in [4]. The culture medium was Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (Sigma Aldrich, Budapest, Hungary) supplemented with 1200 mM L-glutamine (Glutamax, Thermo-Fisher, Darmstadt, Germany, CAS: 35050061), 10% fetal bovine serum (FBS), 4.5 g/L glucose, and penicillin–streptomycin (0.1 mg/mL) (Sigma-Aldrich, Budapest, Hungary). Cells were incubated at 37 °C in 5% CO2 humidified air and maintained by continuous passaging.

Cells were seeded at a 10,000 cells/well density on 96-well plates to achieve complete confluence. After draining the medium, the cells were washed with PBS and incubated with the test solutions for 24 h at 37 °C in 5% CO_2. After removing the test solutions, MTT solution (5 mg/mL) was added to the cells and incubated for 3 h in a light-free chamber. In the presence of living cells, the yellow tetrazolium dye was converted into purple formazan crystals by the action of oxidoreductase enzymes. The purple crystals were dissolved in a 25:1 ratio of isopropanol/hydrochloric acid. The absorbance of the samples was measured by a Thermo Scientific™ Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer (USA). All tests were carried out in triplicate.

Results and discussion. The MTT assay was used to evaluate the effects of arenobufagin and its derivatives on the viability of H9c2 cardiomyoblast cells after 24 h of exposure. Cell viability was determined at compound concentrations of 1, 10, and 100 µM. The results are presented in Figure 2. The results demonstrated that arenobufagin and its derivatives, Ar-004 and Ar-005, did not significantly affect the viability of H9c2 cells at concentrations of 1 and 10 µM. In contrast, exposure to arenobufagin at 100 µM markedly decreased cell viability by approximately 70% compared with the untreated control, indicating pronounced cytotoxicity at this concentration. Under the same experimental conditions, neither Ar-004 nor Ar-005 significantly reduced the viability of H9c2 cells at 100 µM.

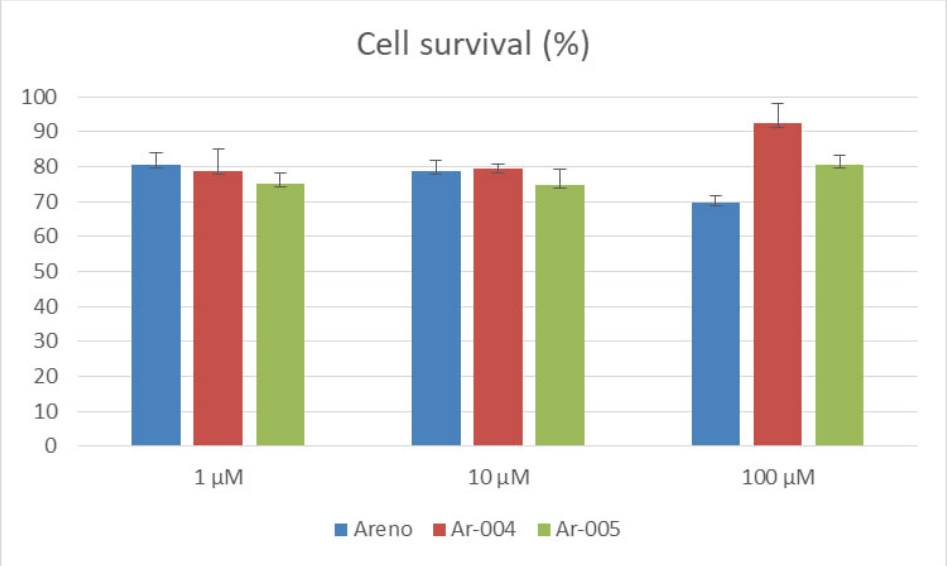


Figure 2. **Results of the study of the effect of arenobufagin and its derivatives Ar-004 and Ar-005 on H9c2 cardiomyoblast cells using the MTT test.**

These findings suggest that the structural modification of arenobufagin altered its cytotoxic profile in normal cardiac cells. While the parent compound exhibited substantial cytotoxicity at the highest tested concentration, both derivatives maintained significantly higher cell viability. This observation indicates that the chemical modifications introduced into arenobufagin may reduce its cytotoxic effects on H9c2 cardiomyoblasts. Nevertheless, additional studies involving a broader concentration range, mechanistic investigations, and *in vivo* evaluation are required to further characterize the cardiac safety of these derivatives.

Bufadienolides exert their biological effects primarily through inhibition of Na^+/K^+-ATPase [5]. However, structural modification of the parent compound may alter its interaction with the enzyme or affect cellular uptake, thereby influencing cytotoxicity. The higher viability of H9c2 cells observed after treatment with Ar-004 and Ar-005 suggests that these structural modifications reduced the toxic effects of arenobufagin toward normal cardiac cells. Although the precise mechanisms remain to be elucidated, the present findings indicate that chemical modification may improve the preliminary safety profile of arenobufagin derivatives.

Conclusion. The present study evaluated the effects of arenobufagin and two newly synthesized derivatives on the viability of H9c2 rat cardiomyoblast cells using the MTT assay. Arenobufagin and its derivatives did not affect cell viability at concentrations of 1 and 10 μM. In contrast, arenobufagin exhibited pronounced cytotoxicity at 100 μM, whereas the derivatives Ar-004 and Ar-005 maintained substantially higher cell viability under the same experimental conditions. These findings suggest that structural modification of arenobufagin may reduce its cytotoxic effects on normal cardiac cells. Although the results are preliminary, they provide a basis for further biological and pharmacological investigations, including detailed mechanistic studies, broader dose-response analyses, and in vivo evaluation of the safety profile of arenobufagin derivatives.

Funding. This work was supported by the basic grant, which was funded by the Uzbek Government to the China-Uzbek Joint Laboratory of Moulding Technology for Macromolecular Compounds at the Institute of Bioorganic Chemistry, Uzbek Academy of Sciences, and by the internship program organized by the Agency of Innovative Development of the Republic of Uzbekistan.

References

1. Hernández-Parra, H., et al., *Bufadienolides as bioorganic anticancer agents: Mechanistic insights into apoptosis, cell cycle arrest and signal pathway modulation.* Bioorganic Chemistry, 2025. **164**: p. 108801.

2. El-Seedi, H.R., et al., *Chemistry and the Potential Antiviral, Anticancer, and Anti-Inflammatory Activities of Cardiotonic Steroids Derived from Toads.* Molecules, 2022. **27**(19).

3. Wang, S.-J., et al., *Cellular and molecular mechanisms of arenobufagin in cancer therapy: a systematic review.* Discover Oncology, 2025. **16**(1): p. 1207.

4. Papp, B., et al. *Preparation and Investigation of Artemisia annua L.-Loaded Alginate Hydrogels with Excipients*. Pharmaceuticals, 2026. **19**, 424 DOI: 10.3390/ph19030424.

5. Asrorov, A.M., et al., *Toad venom bufadienolides and bufotoxins: An updated review.* Drug Development Research, 2023. **84**(5): p. 815-838.

ARENOBUFAGIN VA UNI HOSILALARINING H9c2 HUJAYRALARIGA QARSHI SITOTOKSIKLIGI

N.R. Muxamedov[1], R. Kajtár[2], M.S. Xakimov[1], M.B. Kayumov[1], A.Sh. Yashinov[1], M.S. Tashmuxamedov[1,3], Sh.Ya. Mirzaaxmedov[1]

[1]O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Bioorganik kimyo instituti, Toshkent 100125, O‘zbekiston. khodja.cht@gmail.com
[2]Farmakologiya kafedrasi, farmatsiya fakulteti, Debretsen universiteti, Rex Ferenc utca 1, H-4002 Debrecen, Vengriya
[3]Biotexnologiya kafedrasi, Toshkent kimyo texnologiya instituti, Toshkent 100011, O‘zbekiston

Annotatsiya. *Arenobufagin turli xil biologik faollikka ega bo‘lgan tabiiy bufadienolitdir; ammo, uning potentsial kardiotoksikligi uning farmakologik qo‘llanilishini cheklashi mumkin. Ushbu tadqiqotda arenobufagin va ikkita yangi sintezlangan hosilalarning (Ar-004 va Ar-005) sitotoksik ta’siri H9c2 kalamush kardiomioblast hujayralarida 24 soatlik ta’sirdan so‘ng MTT tahlili yordamida baholandi. Sinovdan o‘tgan birikmalar 1 va 10 μM konsentratsiyalarda hujayralarning yashovchanligiga sezilarli ta’sir ko‘rsatmadi. Aksincha, arenobufagin 100 μM da H9c2 hujayralarining yashovchanligini sezilarli darajada kamaytirdi, ikkala hosila ham bir xil eksperimental sharoitlarda ancha past sitotoksiklikni ko‘rsatdi. Ushbu topilmalar arenobufaginning strukturaviy modifikatsiyasi uning normal yurak hujayralariga sitotoksik ta’sirini kamaytirishi mumkinligini va shu bilan birga keyingi farmakologik tadqiqotlar zarurligini ko‘rsatadi. Ushbu kuzatuvlarning asosiy mexanizmlarini aniqlash va arenobufagin hosilalarining xavfsizlik profilini har tomonlama baholash uchun qo‘shimcha tadqiqotlar talab etiladi.*

Kalit so‘zlar: *arenobufagin; bufadienolitlar; H9c2 hujayralari; kardiomioblastlar; sitotoksiklik; MTT tahlili.*

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ АРЕНОБУФАГИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА КЛЕТКИ H9c2

Н.Р. Мухамедов[1], R. Kajtár[2], М.С. Хакимов[1], М.Б. Каюмов[1], А.Ш. Яшинов[1], М.С. Ташмухамедов[1,3], Ш.Я. Мирзаахмедов[1]

[1]Институт биоорганической химии, Академия наук Республики Узбекистан, Ташкент 100125, Узбекистан.
[2] Кафедра фармакологии, фармацевтический факультет, Дебреценский университет, Rex Ferenc utca 1, H-4002 Дебрецен, Венгрия
[3]Кафедра биотехнологии, Ташкентский институт химической технологии, Ташкент 100011, Узбекистан

Аннотация. *Аренобуфагин – это встречающийся в природе буфадиенолид с разнообразной биологической активностью; однако его потенциальная кардиотоксичность может ограничивать его фармакологическое применение. В настоящем исследовании цитотоксическое действие аренобуфагина и двух недавно синтезированных производных (Ar-004 и Ar-005) оценивали на клетках кардиомиобластов крысы H9c2 с использованием анализа MTT после 24 часов воздействия. Исследованные соединения не оказывали существенного влияния на жизнеспособность клеток при концентрациях 1 и 10 мкМ. В отличие от этого, аренобуфагин заметно снижал жизнеспособность клеток H9c2 при концентрации 100 мкМ, тогда как оба производных демонстрировали существенно меньшую цитотоксичность в тех же экспериментальных условиях. Эти результаты позволяют предположить, что структурная модификация аренобуфагина может снизить его цитотоксическое действие на нормальные клетки сердца, сохраняя при этом необходимость дальнейших фармакологических исследований. Необходимы дополнительные исследования для выяснения механизмов, лежащих в основе этих наблюдений, и для всесторонней оценки профиля безопасности производных аренобуфагина.*

Ключевые слова: *аренобуфагин; буфадиенолиды; клетки H9c2; кардиомиобласты; цитотоксичность; MTT-анализ.*

УДК 615.9:576.08

CYTOTOXICITY OF ARENOBUFAGIN AND ITS DERIVATIVES AGAINST MCF-7 CELLS

Mukhamedov Nurkhodja Ramazanovich[1], E. Sipos[2], Khakimov Makhmudjon Sobir ugli[1], Kayumov Muzaffar Bakhadirovich[1], Yashinov Ansor Sharofiddin ugli[1], Tashmukhamedov Mugrajitdin Salakhovich[1,3], Mirzaakhmedov Sharafitdin Yashinovich[1]

[1]Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent 100125, Uzbekistan.
[2]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen, Rex Ferenc utca 1, H-4002 Debrecen, Hungary
[3]Department of Biotechnology, Tashkent Institute of Chemical Technology, Tashkent 100011, Uzbekistan
khodja.cht@gmail.com

Arenobufagin is a bufadienolide with potent antitumor activity against a variety of human cancer cell lines. In the present study, the cytotoxic activity of arenobufagin and seven newly synthesized derivatives was evaluated against MCF-7 human breast cancer cells using the MTT assay. Cells were exposed to the tested compounds at concentrations of 10, 50, and 300 nM for 24 h. Arenobufagin and the derivatives Ar-004, Ar-007, Ar-008, and Ar-015 exhibited pronounced concentration-dependent cytotoxicity, whereas Ar-014 showed only moderate activity. In contrast, Ar-005 and Ar-011 demonstrated little or no cytotoxic effect under the experimental conditions. The obtained results indicate that structural modification of arenobufagin markedly influences its cytotoxic activity against MCF-7 cells. These findings provide useful preliminary information for the biological evaluation of newly synthesized arenobufagin derivatives and may contribute to the identification of promising lead compounds for further anticancer studies.

Keywords: *arenobufagin; bufadienolides; MCF-7 cells; breast cancer; cytotoxicity; MTT assay.*

Introduction. Breast cancer remains one of the most frequently diagnosed malignancies and a leading cause of cancer-related mortality among women worldwide. Consequently, the identification of novel anticancer agents with improved efficacy and distinct mechanisms of action remains an important objective in cancer research. Natural products have historically served as an invaluable source of biologically active compounds for drug discovery. Among them, bufadienolides have attracted increasing attention because of their potent antiproliferative activity against a wide range of human malignancies. Arenobufagin is one of the major

bufadienolides isolated from *Bufo viridis* and has emerged as a promising lead compound for anticancer drug development. Previous studies have demonstrated potent cytotoxic activity of arenobufagin against a variety of human cancer cell lines, including hepatocellular, colorectal, lung, gastric, esophageal, pancreatic, and breast cancers. [1]. Furthermore, arenobufagin has been reported to induce apoptosis in MCF-7 breast cancer cells through activation of the JNK signaling pathway, leading to multisite phosphorylation of Yes-associated protein (YAP), enhanced interaction with p73, and subsequent activation of pro-apoptotic genes [2].

Growing evidence indicates that relatively small structural modifications to bufadienolides can substantially alter their affinity for biological targets, thereby influencing their pharmacological and toxicological properties [3]. Therefore, the synthesis and biological evaluation of novel arenobufagin derivatives represent a rational strategy for identifying compounds with improved biological characteristics. The MCF-7 cell line is one of the most extensively characterized *in vitro* models of estrogen receptor-positive breast cancer and is widely employed for the preliminary evaluation of anticancer compounds and investigations of apoptosis-related mechanisms [4].

Aim of the study. This study aimed to evaluate the cytotoxic activity of arenobufagin and seven newly synthesized derivatives against MCF-7 human breast cancer cells using the MTT assay. Comparative analysis of these compounds may provide useful information on how structural modification influences the cytotoxic properties of arenobufagin and facilitate the identification of promising candidates for further pharmacological investigation.

Materials and Methods. Arenobufagin and its seven derivatives (Ar-004, Ar-005, Ar-007, Ar-008, Ar-011, Ar-014, and Ar-015) were synthesized in our laboratory. Their chemical structures are presented in Figure 1.

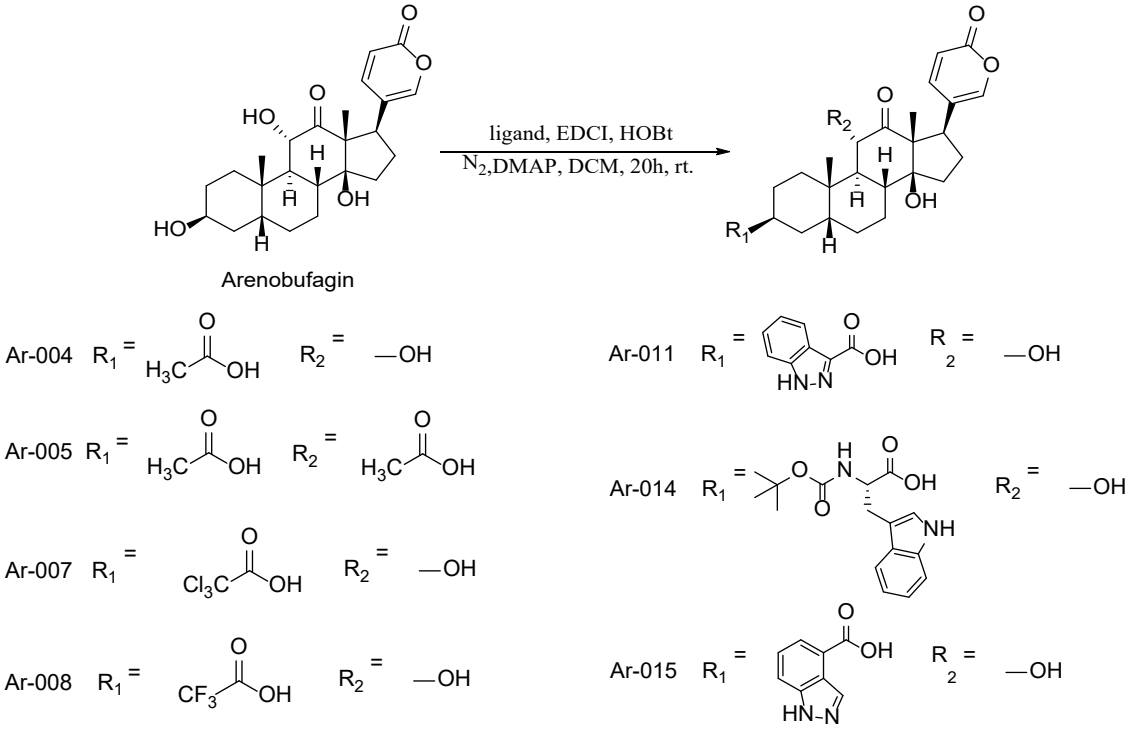


Figure 1. **Structures of arenobufagin and its derivatives.**

Detailed synthetic procedures and structural characterization are beyond the scope of the present study and will be reported separately. Stock solutions of the compounds were prepared in dimethyl sulfoxide (DMSO) and diluted with culture medium immediately before use. The final concentration of DMSO in the culture medium did not exceed 0.1% (v/v).

The MTT dye 2-4,5-dimethyl-2-thiazolyl-3,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide, Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), phosphate-buffered saline (PBS), and trypsin from porcine pancreas were purchased from Sigma-Aldrich (Budapest, Hungary). Penicillin-streptomycin mix, 96-well plates, and cell culture flasks were obtained from Thermo-Fisher (Darmstadt, Germany, CAS number: 156499).

The MTT assay was carried out according to the method described in [5]. The culture medium was Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (Sigma Aldrich, Budapest, Hungary) supplemented with 1200 mM L-glutamine (Glutamax, Thermo-Fisher, Darmstadt, Germany, CAS: 35050061), 10% fetal bovine serum (FBS), 4.5 g/L glucose, and penicillin–streptomycin (0.1 mg/mL) (Sigma-Aldrich, Budapest, Hungary). Cells were incubated at 37 °C in 5% CO_2 humidified air and maintained by continuous passaging.

Cells were seeded at a 10,000 cells/well density on 96-well plates to achieve complete confluence. After draining the medium, the cells were washed with PBS and incubated with the test solutions for 24 h at 37 °C in 5% CO_2. After removing the test solutions, MTT solution (5 mg/mL) was added to the cells and incubated for 3 h in a light-free chamber. In the presence of living cells, the yellow tetrazolium dye was converted into purple formazan crystals by the action of oxidoreductase enzymes. The purple crystals were dissolved in a 25:1 ratio of isopropanol/hydrochloric acid. The absorbance of the samples was measured by a Thermo Scientific™ Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer (USA). All tests were carried out in triplicate.

Statistical analysis. All experiments were performed in triplicate, and the results are presented as mean ± standard deviation (SD).

Results and discussion. The cytotoxic activity of arenobufagin and seven structurally modified derivatives against MCF-7 cells was evaluated after 24 h of exposure using the MTT assay. Cell viability was determined following treatment with 10, 50, and 300 nM of each compound (Figure 2).

At 10 nM, none of the tested compounds reduced MCF-7 cell viability below the control level. In contrast, several derivatives, including Ar-005 and Ar-011, produced viability values exceeding 140%, indicating the absence of detectable cytotoxicity at this concentration. Increasing the concentration to 50 nM resulted in marked differences among the compounds. Arenobufagin, Ar-004, Ar-008, and Ar-015 substantially reduced cell viability, whereas Ar-005 and Ar-011 remained largely inactive. Ar-007 and Ar-014 exhibited intermediate activity.

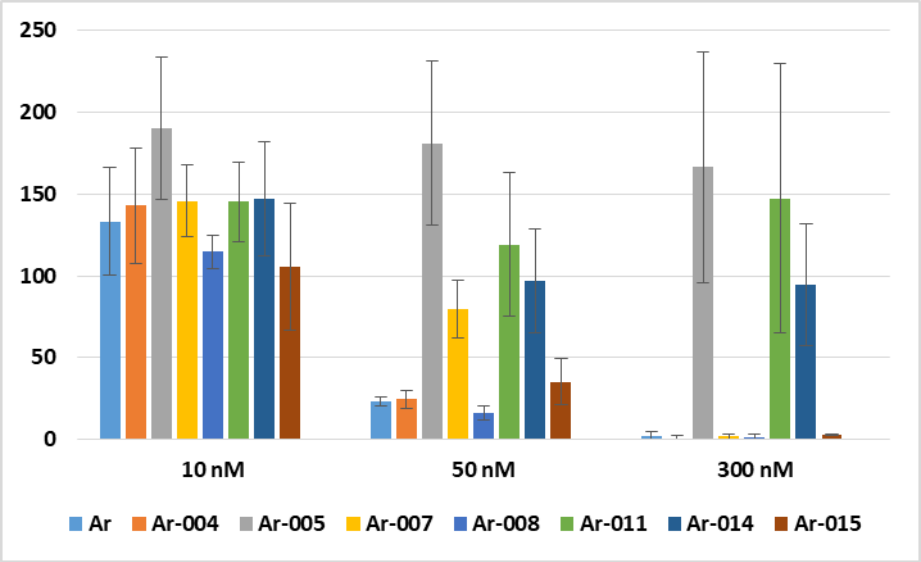


Figure 2. **Results of the study of the effect of arenobufagin and its derivatives on MCF-7 breast cancer cells using the MTT test.**

At 300 nM, arenobufagin, Ar-004, Ar-007, Ar-008, and Ar-015 almost completely abolished MCF-7 cell viability, demonstrating pronounced cytotoxic activity. In contrast, Ar-005 and Ar-011 showed little or no cytotoxic effect, while Ar-014 exhibited only moderate activity.

The present study demonstrated that arenobufagin and its seven derivatives exhibited markedly different cytotoxic activities against MCF-7 human breast cancer cells. While arenobufagin, Ar-004, Ar-007, Ar-008, and Ar-015 produced pronounced concentration-dependent reductions in cell viability, Ar-014 displayed only moderate cytotoxicity, whereas Ar-005 and Ar-011 showed little or no cytotoxic effect within the tested concentration range. These findings indicate that structural modification of arenobufagin substantially influences its biological activity and that relatively small chemical changes may either preserve or attenuate its cytotoxic potential.

The potent activity of arenobufagin observed in the present study is consistent with previous reports describing its broad-spectrum antitumor properties. Arenobufagin has been shown to inhibit the proliferation of various human cancer cell lines, including hepatocellular, colorectal, lung, and breast cancers, through induction of apoptosis, cell-cycle arrest, and inhibition of tumor progression. In particular, studies performed in MCF-7 cells demonstrated that arenobufagin exhibits potent cytotoxicity at nanomolar concentrations, which is in good agreement with the results obtained in the present investigation [2].

Although the present study did not investigate the molecular mechanisms underlying cytotoxicity, several mechanisms have previously been proposed for arenobufagin. As a representative bufadienolide, arenobufagin primarily interacts with Na^+/K^+-ATPase, a membrane protein that functions not only as an ion transporter but also as a signaling receptor regulating cell proliferation, apoptosis, migration, and differentiation. Activation of Na^+/K^+-ATPase-dependent signaling has been implicated in multiple anticancer effects of cardiac glycosides, making this

enzyme an important molecular target for this class of natural compounds [6].

Previous mechanistic studies in MCF-7 cells have further demonstrated that arenobufagin induces apoptosis through activation of the JNK signaling pathway, leading to multisite phosphorylation of Yes-associated protein (YAP). Phosphorylated YAP subsequently interacts with the transcription factor p73, resulting in increased expression of pro-apoptotic proteins, including Bax and p53AIP1, ultimately promoting apoptotic cell death. Although these molecular events were not examined in the present study, they provide a plausible explanation for the marked reduction in MCF-7 cell viability observed after treatment with the parent compound.

A notable finding of the present investigation was the considerable variation in cytotoxic activity among the synthesized derivatives. Whereas several derivatives retained cytotoxicity comparable to that of arenobufagin, others exhibited substantially weaker activity. These observations suggest that the biological activity of arenobufagin is highly dependent on its chemical structure. Since the purpose of the present work was biological evaluation rather than medicinal chemistry, detailed structure-activity relationships cannot be established. Nevertheless, the obtained results clearly demonstrate that structural modification can markedly alter the cytotoxic properties of arenobufagin against breast cancer cells.

Interestingly, Ar-005 and Ar-011 consistently produced MTT values exceeding those of the untreated control. Because the MTT assay quantifies mitochondrial metabolic activity rather than directly measuring cell number, increased absorbance should not be interpreted as evidence of enhanced cell proliferation. Instead, these findings may reflect alterations in cellular metabolism, differences in mitochondrial activity, or assay-specific responses. Therefore, additional studies employing complementary techniques, such as apoptosis assays, cell-cycle analysis, colony formation assays, or direct cell counting, are required to determine the biological effects of these derivatives more precisely.

The present study has several limitations. Only one breast cancer cell line was investigated, and cytotoxicity was evaluated using a single viability assay after 24 h of treatment. Furthermore, the molecular mechanisms responsible for the observed differences among the derivatives were not examined. Despite these limitations, the findings provide useful preliminary information regarding the biological activity of newly synthesized arenobufagin derivatives and identify compounds that warrant further pharmacological investigation.

Conclusion. The present study demonstrated that arenobufagin and its seven derivatives exhibit distinct cytotoxic activities against MCF-7 human breast cancer cells. While arenobufagin and the derivatives Ar-004, Ar-007, Ar-008, and Ar-015 showed pronounced concentration-dependent cytotoxicity, Ar-014 displayed moderate activity, whereas Ar-005 and Ar-011 exhibited little or no cytotoxic effect. These findings indicate that relatively small structural modifications can substantially alter the biological activity of arenobufagin. Although the molecular mechanisms underlying these differences remain to be elucidated, the present results identify several derivatives with promising cytotoxic activity and provide a

basis for further pharmacological, mechanistic, and structure-activity relationship studies.

Funding. This work was supported by the basic grant, which was funded by the Uzbek Government to the China-Uzbek Joint Laboratory of Moulding Technology for Macromolecular Compounds at the Institute of Bioorganic Chemistry, Uzbek Academy of Sciences, and by the internship program organized by the Agency of Innovative Development of the Republic of Uzbekistan.

References:

1. Wang, S.J., et al., *Cellular and molecular mechanisms of arenobufagin in cancer therapy: a systematic review.* Discov Oncol, 2025. **16**(1): p. 1207.

2. Deng, L.J., et al., *Arenobufagin induces MCF-7 cell apoptosis by promoting JNK-mediated multisite phosphorylation of Yes-associated protein.* Cancer Cell Int, 2018. **18**: p. 209.

3. Deng, L.-J., et al., *Molecular mechanisms of bufadienolides and their novel strategies for cancer treatment.* European Journal of Pharmacology, 2020. **887**: p. 173379.

4. Simstein, R., et al., *Apoptosis, chemoresistance, and breast cancer: insights from the MCF-7 cell model system.* Exp Biol Med (Maywood), 2003. **228**(9): p. 995-1003.

5. Papp, B., et al. *Preparation and Investigation of Artemisia annua L.-Loaded Alginate Hydrogels with Excipients*. Pharmaceuticals, 2026. **19**, 424 DOI: 10.3390/ph19030424.

6. Khajah, M.A., P.M. Mathew, and Y.A. Luqmani, *Na+/K+ ATPase activity promotes invasion of endocrine resistant breast cancer cells.* PLoS One, 2018. **13**(3): p. e0193779.

ARENOBUFAGIN VA UNI HOSILALARINING MCF-7 HUJAYRALARIGA QARSHI SITOTOKSIKLIGI

N.R. Muxamedov[1], E. Sipos[2], M.S. Xakimov[1], M. B. Kayumov[1], A. Sh. Yashinov[1], M. S. Tashmuxamedov[1,3], Sh. Ya. Mirzaaxmedov[1]

[1]O‘zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Bioorganik kimyo instituti, Toshkent 100125, O‘zbekiston.
[2]Farmakologiya kafedrasi, farmatsiya fakulteti, Debretsen universiteti, Rex Ferenc utca 1, H-4002 Debretsen, Vengriya
[3]Biotexnologiya kafedrasi, Toshkent kimyo texnologiya instituti, Toshkent 100011, O‘zbekiston
khodja.cht@gmail.com

Annotatsiya. *Arenobufagin – bu turli xil inson saraton hujayralariga qarshi kuchli faollikka ega bo‘lgan bufadienolid. Ushbu tadqiqotda arenobufagin va yettita yangi sintez qilingan hosilalarning sitotoksik faolligi MTT tahlili yordamida MCF-7 inson ko‘krak bezi saraton hujayralariga nisbatan baholandi. Hujayralarga 24 soat davomida 10, 50 va 300 nM konsentratsiyalardagi birikmalar bilan ishlov berildi. Arenobufagin va Ar-004, Ar-007, Ar-008 va Ar-015 hosilalari konsentratsiyaga bog‘liq sitotoksikli-*

kni namoyon etdi, Ar-014 esa faqat o‘rtacha faollikni ko‘rsatdi. Aksincha, Ar-005 va Ar-011 eksperimental sharoitlarda sitotoksik ta’sir ko‘rsatmadi. Olingan natijalar shuni ko‘rsatadiki, arenobufaginning strukturaviy modifikatsiyasi uning MCF-7 hujayralariga qarshi sitotoksik faolligiga sezilarli ta’sir qiladi. Ushbu natijalar yangi sintez qilingan arenobufagin hosilalarini biologik baholash uchun foydali dastlabki ma’lumotlarni taqdim etadi va keyingi saratonga qarshi tadqiqotlar uchun istiqbolli birikmalarni aniqlashga hissa qo‘shishi mumkin.

Kalit so‘zlar: *arenobufagin; bufadienolitlar; MCF-7 hujayralari; ko‘krak bezi saratoni; sitotoksiklik; MTT tahlili.*

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ АРЕНОБУФАГИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ ПРОТИВ КЛЕТКИ MCF-7

Н.Р. Мухамедов[1], E. Sipos[2], М.С. Хакимов[1], М.Б. Каюмов[1], А. Ш. Яшинов[1], М.С. Ташмухамедов[1,3], Ш.Я. Мирзаахмедов[1]

[1]Институт биоорганической химии, Академия наук Htcge,kbrb Узбекистан, Ташкент 100125, Узбекистан
[2] Кафедра фармакологии, фармацевтический факультет, Дебреценский университет, Rex Ferenc utca 1, H-4002 Дебрецен, Венгрия
[3]Кафедра биотехнологии, Ташкентский институт химической технологии, Ташкент 100011, Узбекистан
khodja.cht@gmail.com

Аннотация. *Аренобуфагин – это буфадиенолид, обладающий мощной противоопухолевой активностью в отношении различных линий клеток рака человека. В настоящем исследовании цитотоксическая активность аренобуфагина и семи недавно синтезированных производных была оценена в отношении клеток рака молочной железы человека MCF-7 с использованием анализа MTT. Клетки подвергались воздействию исследуемых соединений в концентрациях 10, 50 и 300 нМ в течение 24 часов. Аренобуфагин и его производные Ar-004, Ar-007, Ar-008 и Ar-015 продемонстрировали выраженную цитотоксичность, зависящую от концентрации, тогда как Ar-014 показал лишь умеренную активность. В отличие от них, Ar-005 и Ar-011 продемонстрировали незначительный или нулевой цитотоксический эффект в экспериментальных условиях. Полученные результаты указывают на то, что структурная модификация аренобуфагина существенно влияет на его цитотоксическую активность в отношении клеток MCF-7. Полученные результаты предоставляют полезную предварительную информацию для биологической оценки недавно синтезированных производных аренобуфагина и могут способствовать выявлению перспективных соединений-кандидатов для дальнейших противораковых исследований.*

Ключевые слова: *аренобуфагин; буфадиенолиды; клетки MCF-7; рак молочной железы; цитотоксичность; MTT-тест.*

УДК 615.9:577.121

БАҚА ВА АЙРИМ ИЛОН ЗАҲАРЛАРИНИНГ АНТИОКСИДАНТ ФАОЛЛИГИ

Мухамедов Нурходжа Рамазанович[1], Чарышникова Оксана Станиславовна[2], Яшинов Ансор Шарофиддин ўғли[1], Нурмирзаев Иброхим Абдулла ўғли [1], Мирзаахмедов Шарафитдин Яшинович[1]

[1]Биоорганик кимё институти, Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси, Тошкент 100125, Ўзбекистон.
[2]Илғор технологиялар маркази, Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси, Тошкент 100174, Ўзбекистон.
khodja.cht@gmail.com

Мазкур тадқиқотда бақа (Bufo viridis), кобра (Naja oxiana), чархилон (Echis carinatus multisquamatus) ва кўлвор илон (Vipera lebetina turanica) заҳарларининг антиоксидант фаоллиги 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH) радикалини сўндириш ҳамда каламуш жигари липосомаларида липид пероксидланишини ингибирлаш усуллари ёрдамида баҳоланди. Тадқиқот натижалари барча текширилган заҳарлар маълум даражада антиоксидант фаолликка эга эканлигини кўрсатди. DPPH усули бўйича чархилон заҳари энг юқори эркин радикалларни сўндириш фаоллигини намоён этган бўлса, липид пероксидланишини ингибирлаш таҳлилида кобра заҳари юқори самарадорлик кўрсатди. Турли экспериментал моделларда кузатилган фарқлар заҳарлар таркибидаги биологик фаол компонентларнинг таъсир механизмлари турлича эканлигини кўрсатади. Олинган натижалар илон ва бақа заҳарлари таркибида антиоксидант хусусиятга эга бирикмалар мавжудлигини тасдиқлайди ҳамда уларни табиий биологик фаол моддалар манбаи сифатида янада чуқур ўрганиш зарурлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: *антиоксидант фаоллик, DPPH, липид пероксидланиши, илон заҳари, бақа заҳари, Naja oxiana, Echis carinatus multisquamatus, Vipera lebetina turanica, Bufo viridis.*

Кириш. Оксидловчи стресс юрак-қон томир, нейродегенератив, эндокрин, яллиғланиш ва онкологик касалликлар ривожланишининг муҳим патогенетик омилларидан бири сифатида қаралади. Шу боис эркин радикалларни самарали нейтраллашга қодир бўлган янги табиий антиоксидантларни излаш замонавий биология ва тиббиётнинг устувор йўналишларидан бири ҳисобланади [1].

Табиий биологик фаол бирикмалар орасида ҳайвонлар заҳарлари алоҳида қизиқиш уйғотади. Илон ва амфибиялар заҳарлари таркиби юзлаб биологик фаол компонентлардан, жумладан ферментлар, пептидлар, оқсиллар ва

паст молекулали бирикмалардан ташкил топган бўлиб, улар турли физиологик нишонларга таъсир кўрсатади. Улар фармацевтика ва биотехнология соҳаларида янги дори воситалари учун истиқболли манба сифатида эътироф этилмоқда [2].

Амфибиялар, айниқса бақалар тери секретлари ташқи муҳитнинг турли салбий омилларига мослашиш натижасида шаклланган ўзига хос ҳимоя тизими ҳисобланади. Улар таркибида антимикроб, иммуномодулятор ва антиоксидант хусусиятларга эга бўлган кўплаб пептидлар мавжудлиги аниқланган. Амфибиялардан ажратилган антиоксидант пептидлар янги табиий антиоксидантлар сифатида катта илмий қизиқиш уйғотмоқда [3].

Илон заҳарлари ҳам биологик фаоллиги жиҳатидан жуда мураккаб табиий тизим ҳисобланади. Илон заҳарининг айрим компонентлари антиоксидант таъсир ҳам намоён қилиши мумкинлиги кўрсатилган. Бу эса заҳар таркибидаги турли молекулаларнинг биологик таъсири бир-биридан кескин фарқ қилиши мумкинлигини кўрсатади [2].

Антиоксидант фаолликни баҳолашда турли *in vitro* усуллардан фойдаланилади. Улар ичида 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH) радикалини сўндириш усули эркин радикалларни нейтраллаш қобилиятини тез ва ишончли баҳолаш имконини беради. Липид пероксидланишини ингибирлаш усули эса биологик мембраналарни оксидловчи шикастланишдан муҳофаза қилиш потенциалини аниқлашга хизмат қилади. Ушбу икки усулни биргаликда қўллаш текширилаётган объектларнинг антиоксидант хусусиятларини комплекс баҳолаш имконини беради ва уларнинг эҳтимолий биологик аҳамияти ҳақида кенгроқ тасаввур ҳосил қилишга ёрдам беради [4].

Ишнинг мақсади. Тадқиқотнинг мақсади бақа (*Bufo viridis*), кобра (*Naja oxiana*), чархилон (*Echis carinatus multisquamatus*) ва кўлвор илон (*Vipera lebetina turanica*) заҳарларининг антиоксидант фаоллигини DPPH радикалини сўндириш ҳамда каламуш жигари липосомаларида липид пероксидланишини ингибирлаш усуллари ёрдамида қиёсий баҳолашдан иборат.

Материаллар ва методлар.

Заҳарларнинг антиоксидант фаоллигини аниқлаш. Заҳарларнинг эркин радикалларни сўндириш қобилияти, ДФПГ радикалини сўндириш таҳлили [5] орқали аниқланди. Моддаларнинг водород атомини бериш қобилияти 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (ДФПГ) нинг МеОН эритмасининг рангсизланиши билан аниқланди. ДФПГ МеОН эритмасида бинафша ранг ҳосил қилади ва антиоксидантлар мавжудлигида сариқ рангга ўтади. МеОНда 0,1 мМ ДФПГ эритмаси тайёрланди ва 120 мкл бу эритма 2 мг/мл 80 мкл захар эритмаси билан аралаштирилди. Реакцион муҳит яхшилаб аралаштирилди ва қоронғи жойда хона ҳароратида 30 дақиқага қолдирилди. Аралашманинг абсорбцияси УБ 517 нм да ўлчанди. Мусбат назорат сифатида витамин С ишлатилди. ДФПГ радикалини сўндириш фаоллиги (%) қуйидаги тенглама билан ҳисобланди:

$$\text{ДФПГ радикалларини сўндириш фаоллиги (\%)} = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100 \quad (1)$$

бу ерда A_0 – бланкнинг оптик ютилиш қиймати ва A_1 – намуналарнинг оптик ютилиш қиймати.

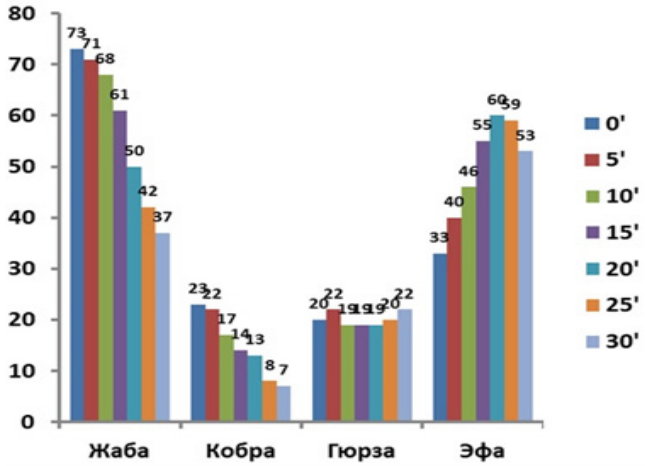
Липид пероксидланишининг ингибирлашини аниқлаш. Ушбу тажриба [6] усулига мувофиқ бажарилди. Ушбу тадқиқотда каламушдан липид пероксидланишини ингибирлаш таҳлили учун ҳайвон модели сифатида фойдаланилди. Кесилган каламуш жигари буферда гомогенлаштирилди ва кейин липосома олиш учун центрифугада чўктирилди. Жигарнинг 10% гомогенатини тайёрлаш учун кесилган каламуш жигари (оғирлиги ~ 150 г) музли совуқ фосфатли буферда (50 мм, pH 7,4) гомогенизатор ёрдамида майдаланди. Гомогенат 4 °C да 15 дақиқа давомида 12000 айланиш/тезликда центрифугалаб чўктирилди. Супернатант *in vitro* липид пероксидланишини таҳлил қилиш учун липосома сифатида ишлатилди. Гомогенизация ва фильтрлаш жараёни музли совуқ шароитда амалга оширилди. 0,5 мл супернатант, 1 мл 0,15 М KCl ва 0,3 мл захар намуналари турли концентрацияларда (0,0001-5 мг/мл) аралаштирилди. Пероксидланиш 300 мкл 0,5 мМ $FeCl_3$ қўшилиши билан бошланди. Аралашма 37 °C да 5-30 дақиқа давомида инкубация қилинди ва 2 мл натрий цитрат эритмаси қўшилиши билан реакция тўхтатилди. Реакцион аралашма 90 °C да 60 дақиқа қиздирилди ва кейин муз устида совутилди ва 5 дақиқа давомида 3000 айланиш/тезликда центрифугалаб чўктирилди. Супернатантлар олиниб, уларнинг пушти рангли комплекснинг интенсивлиги УБ 532 нм да ўлчанди. Назорат тажрибаси модда қўшилмаган дистилланган сувда ўтказилди. Фаоллик (%) (1) тенгламага мувофиқ ҳисобланди.

Олинган натижалар ва уларнинг мухокамаси

Антиоксидант фаолликка скрининг қилиш. Антиоксидантларнинг ДФПГ га таъсири уларнинг водород бериш қобилиятига боғлиқ деб ҳисобланади. Радикалларни тозалаш фаолияти турли касалликларда, шу жумладан саратон касаллигида эркин радикалларнинг зарарли ролини олдини олиш учун жуда муҳимдир. ДФПГ эркин радикалларини тозалаш антиоксидант фаолликни текшириш учун қабул қилинган механизмлардан биридир. ДФПГ таҳлилида бинафша рангли ДФПГ эритмаси концентрацияга боғлиқ ҳолда захар қўшилиши билан сариқ рангли маҳсулот, ДФПГ га айланади.

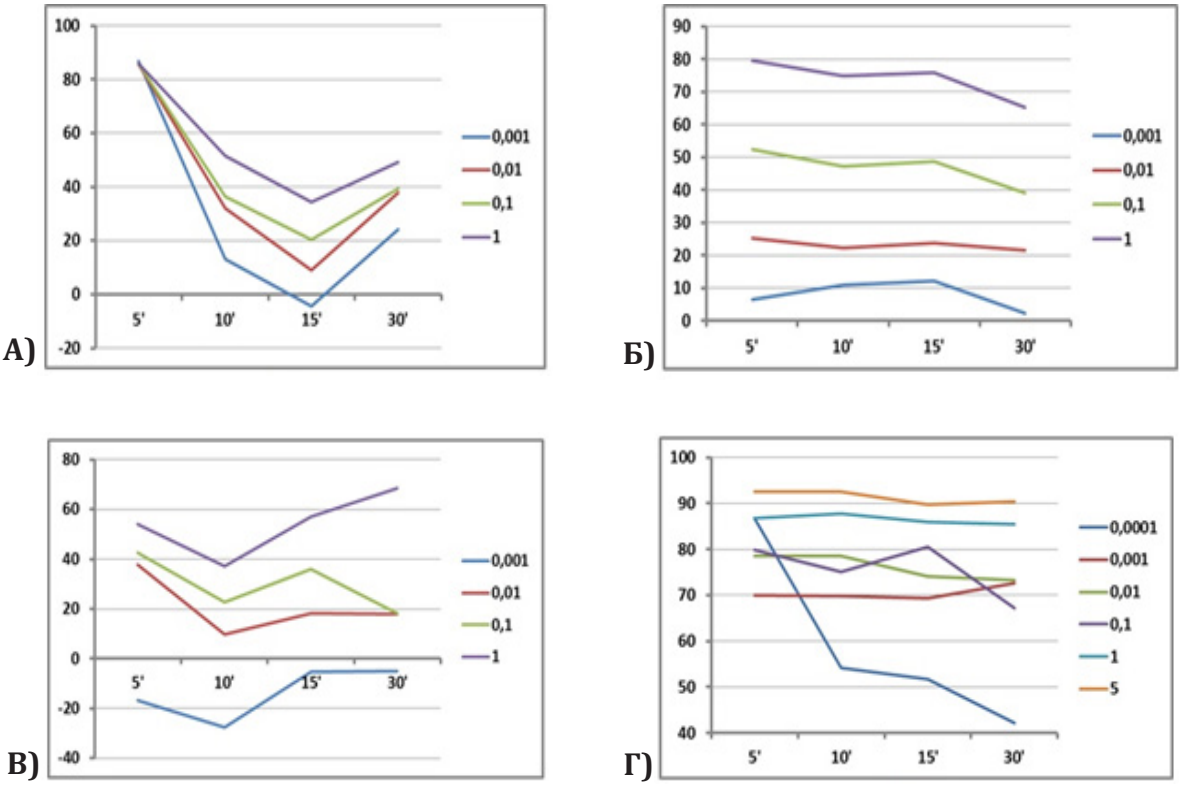
Шу туфайли навбатдаги тадқиқотларда бақа, кобра, эфа ва гюрза заҳарларининг ДФПГ радикалларини сўндириш хоссалари ўрганилди. Олинган натижалар қуйидаги 1-расмда кўрсатилган.

Олинган натижаларга кўра, бақа заҳари реакциянинг аввалида ДФПГ радикалларини сўндириш фаоллиги энг юқори бўлгани ҳолда, вақт ўтиши билан унинг фаоллиги пасайиб бориб, 30-дақиқага етганда 37% ни ташкил қилди. Чархилон заҳари эса аксинча, дастлаб унча юқори бўлмаган фаоллик намоён қилиб, 30-дақиқада бошқа заҳарлар билан таққосланганда энг юқори фаолликни намоён қилди.



1-расм. **Заҳарларнинг ДФПГ радикалларини вақтга боғлиқ ҳолда сўндириш фаоллиги.**

Липид пероксидланишининг ингибирланиши. *In vitro* липид пероксидланиш каламуш жигарида темир иони ва калий хлорид билан Фентон реакцияси орқали $OH^{\cdot}$ радикалини ҳосил қилиш орқали қўзғатилди. Липид пероксидланишни ингибирлаш ҳоссаси турли концентрацияларда (0,001; 0,01; 0,1; 1 мг/мл) ва турли вақт оралиғида (5, 10, 15 ва 30 дақиқа) бақа, кўлвор илон, чархилон ва кобра заҳарлари учун ўрганилди. Олинган натижалар 2А-Г расмларда кўрсатилган.



2-расм. **Бақа, кўлвор илон, чархилон ва кобра заҳарларининг турли концентрацияларда (0,001-1 мг/мл) липид пероксидланишни вақтга боғлиқ ҳолда (5-30 дақиқа) ингибирлаш фаоллиги.**

Бақа заҳари барча концентрацияларда 5-дақиқада бир хил қийматни намоён қилиб, 15-дақиқагача камайиб борди ва концентрацияларга мос равишда синхрон қийматларни кўрсатди. Реакция охирида эса фаоллик бир оз ортиб, 1 мг/мл концентрация учун 50% ни ташкил қилди (2А-расм).

Кўлвор илон захрининг 0,001; 0,01; 0,1; 1 мг/мл концентрациялардаги фаолликлари реакциянинг бошланғич нуқтасида мос равишда 5, 25, 53 ва 80% ни ташкил этиб, рекция охирида фаоллик бир оз пасайганини кўриш мумкин (2Б-расм).

Чархилон заҳари 0,001 мг/мл концентрацияда 0 дан кичик қийматларни намоён қилди. 30-дақиқада 0,01 ва 0,1 мг/мл концентрацияларда липид пероксидланишнинг ингибирлаш фаоллиги тенглашиб қолди (~20%). 1 мг/мл концентрацияда эса фаоллик 70% га етганини кўриш мумкин (2В-расм).

5-расмдан кўринишича, кобра заҳари мос концентрацияларда бошқа заҳарларга нисбатан юқори фаолликни намоён қилди (2Г-рам). Олинган натижалар илон ва бақа заҳарлари таркибида эркин радикалларни нейтраллаш ҳамда липид пероксидланишини чеклаш қобилиятига эга биологик фаол компонентлар мавжудлигини кўрсатади.

Олинган натижалар бақа ва уч тур илон заҳари антиоксидант фаолликка эга эканлигини кўрсатди. Бироқ уларнинг самарадорлиги қўлланилган баҳолаш усулига боғлиқ равишда фарқ қилди. Бу эса турли заҳарлар таркибидаги биологик фаол компонентларнинг таъсир механизми бир хил эмаслигини кўрсатади. Илон ва бақа заҳарлари юзлаб ферментлар, пептидлар ва бошқа биологик фаол молекулаларнинг мураккаб аралашмасидир [7]. Шунинг учун кузатилган антиоксидант фаоллик бирор битта компонент эмас, балки бир нечта молекулаларнинг ўзаро таъсири натижаси бўлиши мумкин.

Хулоса

Тадқиқот натижалари бақа, кобра, чархилон ва кўлвор илон заҳарлари турли даражада антиоксидант фаолликка эга эканлигини кўрсатди. ДФПГ радикалини сўндириш таҳлилида эфа заҳари энг юқори фаолликни намоён этган бўлса, липид пероксидланишини ингибирлаш таҳлилида кобра заҳари самарадорлиги юқори эканлиги аниқланди. Бу турли заҳарлар таркибидаги биологик фаол компонентлар таъсир механизми бир-биридан фарқ қилишини кўрсатади.

Олинган маълумотлар илон ва бақа заҳарлари таркибида эркин радикалларни нейтраллаш ва липид пероксидланишини чеклаш қобилиятига эга бўлган биологик фаол молекулалар мавжудлигини кўрсатади. Келгусида заҳар таркибидан алоҳида биологик фаол компонентларни ажратиб олиш, уларнинг антиоксидант таъсир механизмини молекуляр даражада ўрганиш ҳамда *in vivo* шароитда биологик самарадорлигини баҳолаш мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

Молиялаштириш. Ушбу иш Ўзбекистон Фанлар академияси Биоорганик кимё институтининг Макромолекуляр бирикмаларни қолиплаш технологияси бўйича Хитой-Ўзбекистон қўшма лабораториясига Ўзбекистон ҳукумати томонидан молиялаштирилган базавий грант ҳисобидан қўллаб-қувватланди.

Адабиётлар:

1. Zhu, Y.Y., et al., *Amphibians as a source of bioactive antioxidant peptides: Emerging insights and therapeutic potential.* Zool Res, 2025. **46**(5): p. 1219-1243.

2. Costa, T.R., et al., *Snake venom L-amino acid oxidases: an overview on their antitumor effects.* Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, 2014. **20**(1): p. 23.

3. Feng, G., et al., *Discovery of Antioxidant Peptides from Amphibians: A Review.* Protein Pept Lett, 2021. **28**(11): p. 1220-1229.

4. Indriani, S., et al., *Amphibian Skin and Skin Secretion: An Exotic Source of Bioactive Peptides and Its Application.* Foods, 2023. **12**(6).

5. Rahman, M.M., et al., *In vitro antioxidant and free radical scavenging activity of different parts of Tabebuia pallida growing in Bangladesh.* BMC Res Notes, 2015. **8**: p. 621.

6. Shabbir, M., M.R. Khan, and N. Saeed, *Assessment of phytochemicals, antioxidant, anti-lipid peroxidation and anti-hemolytic activity of extract and various fractions of Maytenus royleanus leaves.* BMC Complement Altern Med, 2013. **13**: p. 143.

7. Oliveira, A.L., et al., *The chemistry of snake venom and its medicinal potential.* Nature Reviews Chemistry, 2022. **6**(7): p. 451-469.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЯДА ЖАБЫ И НЕКОТОРЫХ ЗМЕЙ

Н.Р. Мухамедов[1], О.С. Чарышникова[2], А.Ш. Яшинов[1], И.А. Нурмирзаев[1], Ш.Я. Мирзаахмедов[1]

[1]Институт биоорганической химии, Академия наук Руспублики Узбекистан, Ташкент 100125, Узбекистан. khodja.cht@gmail.com

[2]Центр передовых технологий, Академия наук Руспублики Узбекистан, Ташкент 100174, Узбекистан.

Аннотация. *В данном исследовании оценивалась антиоксидантная активность ядов жабы (Bufo viridis), кобры (Naja oxiana), эфы (Echis carinatus multisquamatus) и гюрзы (Vipera lebetina turanica) с использованием метода определения активности поглощения радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) и метода ингибирования перекисного окисления липидов в липосомах печени крыс. Результаты исследования показали, что все протестированные яды обладают некоторой антиоксидантной активностью. В то время как яд эфы показал самую высокую активность поглощения свободных радикалов методом DPPH, яд кобры показал высокую эффективность в методе ингибирования перекисного окисления липидов. Наблюдаемые различия в различных экспериментальных моделях указывают на то, что механизмы действия биологически активных компонентов ядов различны. Полученные результаты подтверждают наличие соединений с антиоксидантными свойствами в ядах змей и жабы и указывают на необходимость дальнейшего*

изучения их как источника природных биологически активных веществ.

Ключевые слова: *антиоксидантная активность, DPPH, перекисное окисление липидов, змеиный яд, жабый яд, Naja oxiana, Echis carinatus multisquamatus, Vipera lebetina turanica, Bufo viridis.*

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF TOAD AND SOME SNAKES VENOM

N.R. Mukhamedov[1], O.S. Charyshnikova[2], A.Sh. Yashinov[1], I.A. Nurmirzaev[1], Sh.Ya. Mirzaakhmedov[1]

[1]Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent 100125, Uzbekistan. khodja.cht@gmail.com
[2]Center for Advanced Technologies, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent 100174, Uzbekistan

Abstract. *This study assessed the antioxidant activity of toad (Bufo viridis), cobra (Naja oxiana), viper (Echis carinatus multisquamatus), and blunt-nosed viper (Vipera lebetina turanica) venoms using the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging activity assay and the rat liver liposome lipid peroxidation inhibition assay. The results showed that all tested venoms possessed some antioxidant activity. While viper venom exhibited the highest free radical scavenging activity using the DPPH assay, cobra venom demonstrated high efficacy using the lipid peroxidation inhibition assay. The observed differences in the various experimental models indicate that the mechanisms of action of the biologically active components of the venoms differ. The results confirm the presence of compounds with antioxidant properties in snake and toad venoms and highlight the need for further study as a source of natural biologically active substances.*

Key words: *antioxidant activity, DPPH, lipid peroxidation, snake venom, toad venom, Naja oxiana, Echis carinatus multisquamatus, Vipera lebetina turanica, Bufo viridis.*

УДК 615.322.

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТА на ОСНОВе РАСТЕНИя ПОРТУЛАКА ОГОРОДНОГО (Portulaca oleracea)

Олимов Немат Каюмович, Хакимова Гулнора Эркиновна

Ташкентский Фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан
e-mail: nematolimov2025@gmail.com,

В работе приводятся результаты анализа возможности получения фитопрепарата на основе растения портулака огородного (Portulaca oleracea). Изучены морфологическая характеристика, химический состав и фармакологические свойства этого растения, обладающего терапевтическими свойствами широкого спектра. Установлена целесообразность разработки фитопрепарата на основе этого растения, обладающего богатым терапевтическим действием.

***Ключевые слова**: портулак огородный (Portulaca oleracea), фитопрепарат, мочегонное действие, противовоспалительное действие, ранозаживляющее действие, противовирусное действие, противодиабетическое действие.*

Введение. Лекарственные средства и профилактические продукты, которые изготавливаются исключительно из растительного сырья (целых растений, корней, плодов или их экстрактов) называются фитопрепаратами [1, 2].

Биологически активные вещества, такие, как витамины, флавоноиды, эфирные масла, органические кислоты, содержащиеся в фитопрепаратах, созданы самой природой. Формы выпуска фитопрепаратов - травяные сборы, таблетки, капсулы, настойки, сиропы, мази и экстракты. Фитопрепараты в медицинской практике применяются для лечения и профилактики различных заболеваний, укрепления иммунитета и улучшения обмена веществ [1, 2, 3].

Самые популярные виды фитопрепаратов, полученные на основе лекарственного растительного сырья нашли широкое применение в медицинской практике как:

- Седативные (успокоительные): например, такие растения, как валериана и пустырник применяются для снятия нервного напряжения и улучшения сна.
- Противовоспалительные: к примеру, ромашка и зверобой используются при простуде и проблемах с желудком.

Спазмолитические: например, мята перечная применяется для облегчения работы пищеварительной системы [1, 2].

Растительные препараты – это средства, стимулирующие саморегулирующиеся реакции организма, которые восстанавливают естественный

динамический баланс и открывают путь к выздоровлению. Они используются для устранения дефицита биологически активных веществ: пищевых волокон, витаминов, минеральных веществ, аминокислот в качестве дополнительного их источника. В настоящее время лекарственные препараты получают в основном синтетическим путем, которые имеют ряд побочных эффектов. Поэтому разработка вспомогательных средств комплексного терапевтического действия, необходимого для профилактики и лечения различных заболеваний из местных лекарственных растений имеет чрезвычайно важное значение. Сегодня для качественного лечения заболеваний организма во всем мире особое внимание уделяется научным исследованиям по разработке высокоэффективных терапевтических средств на основе растительного сырья. В связи с этим, получение нового комплексного состава с использованием местного растительного сырья и создание эффективной, удобной для применения формы фитопрепарата также является весьма актуальной задачей сегодняшнего дня.

Цель исследования. С целью определения возможности получения фитопрепарата комплексного действия на основе местного растения - портулака огородного *(Portulaca oleracea),* провести обзорный анализ .литературных данных.

Материалы и методы. Объект исследования: портулак огородный – носит научное название ***Portulaca oleracea -*** род растений семейства Портулаковые (*Portulacaceae*) является однолетним травянистым растением, достигает высоты от 10 до 30 см. Корень у портулака огородного веретенообразный, ветвистый. Стебель разветвлённый, мясистый, стелющийся, дудчатый, коричневого цвета. Малиновую пигментацию имеют побеги, обычно стелющийся на земле, лишь растущие части приподняты. Листья мясистые, некрупные, овальной формы, зелёные, по форме напоминают сплюснутое яйцо (рис.1,2). Портулак цветёт с июня по сентябрь, цветки белого, жёлтого, иногда тёмно-коричневого цвета, которые расположены по два-три в разветвленных местах стебля (рис. 3,4,5).

Семена растения портулак мелкие, почти черного цвета. Портулак лучше всего растет на плодородных супесчаных и прогреваемых почвах. Портулак является выносливым растением, которое может расти на различных типах почв и переносить как засуху, так и жару.

С незапамятных времен портулак известен людям. Охотно употребляли его в пищу древние египтяне, греки и римляне. Это растение Гиппократ, Плиний и другие врачи и ученые использовали для лечения разных заболеваний, а в средние века у арабов оно считалось «благословенным».

Портулак в Европе появился поздно. Он сначала попал во Францию, где в 17 веке являлся одним из важнейших овощных культур, потом оттуда попал и в другие европейские государства.

Один из видов портулака (портулак крупноцветковый), используемый в Узбекистане при озеленении парков, местное население называет «гульбеор» (рис. 3). «Бессмертниками» называют в Китае цветы этого же вида растения (кит. упр. 死不了).



Рисунок 1. **Внешний вид растения (*Portulaca oleracea)***



Рисунок 2. **Внешний вид сырья (*Portulaca oleracea)***



Рисунок 3. **Цветки портулака жёлтые, расположены по два-три в разветвлениях стебля**



Рисунок 4. **Цветки портулака крупноцветкового (гульбеор)**



Рисунок 5. **Цветки портулака крупноцветкового**

На Северном Кавказе и Украине портулак попадается в диком виде. Его культивируют на территории бывшего СССР - в Средней Азии и Закавказье, в России этот овощ известен мало; его листья и молодые побеги содержат до 50 мг/% аскорбиновой кислоты, каротин, витамины группы В, минеральные соли, вкус кисловато-пряный, слегка жгучий; в пищу употребляют листья и верхушки стеблей, цветки тоже можно использовать. Съедобен портулак в сыром виде в салатах, вкусен он также вареный в супах и соусах. Зелень можно замариновать впрок (4).

На юге Украины, на Дальнем Востоке, в Закавказье и Средней Азии портулак огородный культивируют. Растет в диком виде на песчаных отмелях, сорных местах, по берегам рек, возле посёлков, в садах и по краям полей. Размножается быстро и просто посредством самосева. Надземная часть и семена портулака используются в качестве лекарственного сырья.

Портулак огородный является высокопитательным растением, богатым витаминами и минералами, включая витамин С, витамин А, железо, кальций и калий.

В побегах и листьях этого растения содержатся витамины С, Е, К, РР, а также каротин, углеводы, легкоусвояемые белки, сахара, органические кислоты, сапонины, смолистые, слизистые, минеральные соли, жиры и другие полезные вещества.

Антиоксиданты и полезные микроэлементы, такие как цинк и медь также содержит портулак. Перечисленные питательные вещества необходимы для поддержания хорошего здоровья и обеспечения выполнения различных функций организма человека. Портулак применяется в качестве питательной добавки к любой диете, так как является отличным источником жирных кислот Омега-3. Он также является хорошим источником клетчатки и растительного белка.

Энергитическая ценность

Содержание в 100 г	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г	Калорийность, ккал
Portulaca oleracea	1,30	0,10	3,43	16,00

Витамины

Содержание в 100 г	A, мг	B1, мг	B2, мг	PP, мг	C, мг	Каротин, мг
Portulaca oleracea	0,07	0,05	0,11	0,48	21,00	-

Минеральные вещества

Содержание в 100 г	Натрий, мг	Калий, мг	Кальций, мг	Магний, мг	Фосфор, мг	Железо, мг
Portulaca oleracea	45,00	494,00	65,00	68,00	44,00	1,99

Благодаря высокой питательной ценности является отличным дополнением к любому блюду. Портулак также используют и в косметологии, его сок добавляют к маскам, при этом кожа становится нежной и гладкой, сок портулака так-

же способствует заживлению фурункулов, удалению маленьких шрамов и пигментных пятен.

Лечебные свойства этого растения в народной медицине применяют при артритах, болезнях печени и почек, при глазных заболеваниях, как мочегонное, противовоспалительное и ранозаживляющее средство, также портулак способен снижать содержание сахара и холестерина в крови. При укусах пчел и ос для снятия боли и отеков используют размятую зелень портулака.

Результаты и их обсуждение. Проведенный анализ литературных источников показал, что портулак в медицине использовался на протяжении веков благодаря своим лечебным свойствам. На основании научных исследований доказано, что он обладает противовоспалительными и противомикробными свойствами, которые могут помочь облегчить различные заболевания. Это растение является отличным источником антиоксидантов, которые могут помочь защитить организм от окислительного стресса. Высокое содержание витамина А в растении портулак может поддерживать здоровье кожи, зрения и нервной системы. Растение также богато минералами и микроэлементами, включая железо, медь и селен. Эти минералы необходимы для поддержания хорошего здоровья и обеспечения выполнения различных функций организма.

Химический состав портулака огородного включает следующие биологически активные соединения**:** флавоноиды (ликвиритин), бетацианины (олерацины), терпеноиды (глютатион, β-амирин, бутироспермол, паркеол, 24-метилен, 24-дигидропаркеол), каротиноиды (лютеин, β-каротин), кумарины (умбеллиферон, бергаптен), алкалоиды (олерацеин В), фенолкарбоновые кислоты (прокатеховая, галловая, коричная, феруловая, синаповая), высшие жирные кислоты (прежде всего α-линоленовая), углеводы (глюкоза, галактоза, фруктоза, сахароза, мальтоза, рафиноза), норадреналин, витамины В1, С (до 300 мг%), α-токоферол (Е), РР и К, стероиды (бета-ситостерин, кампестерин, стигмастерин, даукостерин), монотерпеноиды (портулозид А и др.), органические кислоты (в основном щавелевая), сапонины, азотсодержащие соединения, слизистые и смолистые вещества (до 2,4%), в семенах - жирные кислоты (олеиновая, линолевая, пальмитиновая), которые необходимы для нормального функционирования организма человека.

Богатый спектр фармакологического действия портулака огородного обуславливает применение его в медицинской практике в качестве мочегонного, противовоспалительного, ранозаживляющего, антиоксидантного, противодиабетического, противовирусного, противоязвенного, антимутагенного, гипогликемического, слабительного, противоглистного, противоопухолевого, антигипоксического, детоксицирующего средства.

Портулак применяется при следующих заболеваниях: цинге, воспалительных заболеваниях печени, почек, мочевыводящих путей, опухолях, авитаминозах, воспалении десен, диабете, импотенции, запорах, гонорее, дизентерии, гельминтозах.

Имеются некоторые противопоказания по применению портулака огородного**:** беременность [3-6], исто-

щение и повышенная возбудимость нервной системы [7-13].

Выводы. В результате проведенного анализа литературных данных о местном растении - портулаке огородном ***(Portulaca oleracea)*** обобщены данные о его химическом составе, фармакологических свойствах и применении в научной медицине, а также о противопоказаниях его. Установлено, что это растение обладает мочегонным, слабительным, противовоспалительным, ранозаживляющим, противовирусным, противоглистным, противодиабетическим, противоопухолевым, антиоксидантным, антигипоксическим, противоязвенным, антимутагенным, гипогликемическим, детоксицирующим действием и широко используются при заболеваниях печени, почек и мочевыводящих путей, сахарном диабете. Исходя из вышеизложенного, получение нового комплексного состава на основе местного растения - портулака огородного ***(Portulaca oleracea)*** и создание эффективной, удобной для применения формы фитопрепарата является целесообразной задачей сегодняшнего дня.

Использованная литература.

1. Сафонова Е.Ф. Эколого-гигиенические аспекты оборота биологически активных добавок/ Е.Ф. Сафонова, Н.А. Дьякова, Л.Л. Кукуева. - Воронеж: Изд-во ВГУ, 2016. -40 с.

2. Леонтьев В.Н. и др. Химия биологически активных веществ. Лабораторный практикум. Учебно-методическое пособие для студентов «Биотехнология», специализации «Технология ферментов, витаминов и продуктов брожения» – Минск: БГТУ, 2020. -91 с.

3. Portulaca // Ботанический словарь / сост. Н.И. Анненков - СПб.: Тип. Имп. АН, 1878. - XXI . С.645

4. Портулак // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона : в 86 т. (82 т. и 4 доп.). - СПб., 1890 -1907.

5. Портулак // Плата - Проб. - М. : Советская энциклопедия, 1975.- С. 402. - (Большая советская энциклопедия: [в 30 т.] / гл. ред. А. М. Прохоров ; 1969 -1978, т. 20).

6. Anusha M., Venkateswarlu M., Prabhakaran V., Taj S.S., Kumari B.P., Ranganayakulu D. Hepato-protective activity of aqueous extract of Portulaca oleracea in combination with lycopene in rats - Indian. J. Pharmacol. 2011, Sep., 43(5), 563-567.

7. Askari V.R., Rezaee S.A., Abnous K., Iranshahi M., Boskabady M.H. The influence of hydro-ethanolic extract of Portulaca oleracea L. on Th1/Th2 balance in isolated human lymphocytes - J. Ethnopharmacol. 2016, Dec 24, 194, 1112-1121.

8. Eidi A., Mortazavi P., Moghadam J.Z., Mardani P.M. Hepatoprotective effects of Portulaca oleracea extract against CCl4-induced damage in rats - Pharm. Biol. 2015, Jul., 53(7), 1042-1051.

9. Elkhayat E.S., Ibrahim S.R., Aziz M.A. Portulene, a new diterpene from Portulaca oleracea L. - J. Asian Nat. Prod. Res. 2008, Nov-Dec., 10(11-12), 1039-1043.

10.Guo G., Yue L., Fan S., Jing S., Yan L.J. Antioxidant and Antiproliferative Activities of Purslane Seed Oil - J. Hypertens. (Los Angel). 2016, Jun., 5(2).

11.Karimi G., Hosseinzadeh H., Ettehad N. Evaluation of the gastric antiulcerogenic effects of Portulaca oleracea L. extracts in mice - Phytother. Res. 2004, Jun., 18(6), 484-487.

12.Kokubun T., Kite G.C., Veitch N.C., Simmonds M.S. Amides and an alkaloid from Portulaca oleracea - Nat. Prod. Commun. 2012, Aug., 7(8), 1047-1050.

13.Malek F., Boskabady M.H., Borushaki M.T., Tohidi M. Bronchodilatory effect of Portulaca oleracea in airways of asthmatic patients - J. Ethnopharmacol. 2004 Jul., 93(1), 57-62.

SEMIZ O‘T O‘SIMLIGI ASOSIDA FITOPREPARAT OLISH IMKONIYATINI TAHLIL QILISH

Olimov Ne’mat Qayumovich,
Xakimova Gulnora Erkinovna

Toshkent farmatsevtika instituti,
Toshkent shahri, O‘zbekiston Respublikasi
e-mail: nematolimov2025@gmail.com,

Maqolada semiz o‘t (Portulaca oleracea) o‘simligi asosida fitopreparat olish imkoniyatini tahlil qilish natijalari keltirilgan. Keng qamrovli terapevtik xususiyatlarga ega bo‘lgan ushbu o‘simlikning morfologik xususiyatlari, kimyoviy tarkibi va farmakologik xususiyatlari o‘rganilgan. Boy terapevtik ta’sirga ega bo‘lgan mazkur o‘simlik asosida fitopreparat ishlab chiqish maqsadga muvofiqligi aniqlangan.

Kalit so‘zlar: *Semiz o‘t (Portulaca oleracea), fitopreparat, siydik haydovchi ta’siri, yallig‘lanishga qarshi ta’sir, jarohatlarni bitiruvch ta’sir, virusga qarshi ta’sir, diabetga qarshi ta’sir.*

ANALYSIS OF THE POSSIBILITY OF OBTAINING A PHYTOPREPARATION BASED ON THE PORTULACA OLERACEA PLANT

Olimov Nemat Kayumovich,
Khakimova Gulnora Erkinovna

Tashkent Pharmaceutical Institute,
Tashkent city, Republic of Uzbekistan
e-mail: nematolimov2025@gmail.com

The work presents the results of the analysis of the possibility of obtaining a phytopreparation based on the Portulaca oleracea plant. The morphological characteristics, chemical composition, and pharmacological properties of this plant, which possesses a wide range of therapeutic properties, have been studied. The expediency of developing a phytopreparation based on this plant, which possesses a rich therapeutic effect, has been established.

Keywords: *Portulaca oleracea, phytopreparation, urinary effect, anti-inflammatory effect, wounding effect, antiviral effect, antidiabetic effect.*

УДК 615.9:544.72:577.17

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕЛЯ «NANOZINC» IN VIVO

Рахимберганова Зилола Махсуджон қизи[1], Шерматова Ирода Бахтиёр қизи*[2], Шамсутдинова Мадина Ринатовна, Нуримова Лола Шерзодовна [3]

[1]Ташкентский государственный технический университет, г.Ташкент, РУз
[2]Ташкентский Фармацевтический институт, г.Ташкент, РУз
e-mail: iroda.shermatova.94@mail.ru

Наночастицы оксида цинка (ZnO) обладают антимикробными, противовоспалительными и регенеративными свойствами, что определяет перспективность их применения в наружных лекарственных формах. Целью исследования являлась оценка острой токсичности и ранозаживляющей активности экспериментального геля «NanoZinc» при наружном применении. Токсичность изучали на лабораторных животных, а ранозаживляющую активность – на модели кожной раны по динамике сокращения площади раневого дефекта. Полученные результаты характеризуют безопасность и ранозаживляющий потенциал исследуемого препарата.

Ключевые слова: *наночастицы оксида цинка, ZnO, NanoZinc, гель, острая токсичность, ранозаживление, регенерация, кожная рана, доклиническое исследование, наружное применение.*

Введение. Развитие нанотехнологий открыло новые возможности для создания лекарственных форм на основе наноматериалов, среди которых особое место занимают наночастицы оксида цинка (ZnO). Благодаря высокой удельной поверхности, способности к контролируемому высвобождению ионов Zn^{2+}, а также выраженным антимикробным, противовоспалительным и регенеративным свойствам наночастицы ZnO рассматриваются как перспективный компонент наружных средств для лечения повреждений кожи, ожогов и дерматологических заболеваний [1–3].

Заживление кожных ран – многоэтапный процесс, включающий фазы гемостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования тканей. Цинк играет в нём ключевую роль: участвует в синтезе коллагена, пролиферации и миграции фибробластов и кератиноцитов, формировании грануляционной ткани и эпителизации [4]. При переходе к наномасштабу эти эффекты усиливаются за счёт более интенсивного взаимодействия частиц с биоло-

гическими структурами – экспериментальные исследования гидрогелей и других наружных систем доставки с ZnO демонстрируют ускоренное сокращение площади раны, эпителизацию и созревание грануляционной ткани [2,3,5].

Вместе с тем высокая биологическая активность наночастиц требует тщательной оценки их безопасности. Высвобождение ионов Zn^{2+} и индукция активных форм кислорода могут при определённых концентрациях приводить к окислительному стрессу и цитотоксическим эффектам [6]. Токсикологический профиль ZnO при накожном применении зависит от размера частиц, концентрации, лекарственной формы и состояния кожного барьера [7], что определяет необходимость доклинической оценки безопасности одновременно с изучением эффективности.

Гелевая форма обеспечивает равномерное распределение активного компонента на поверхности кожи и пролонгированный контакт с повреждённой тканью, что делает её оптимальной для наружного применения. В этой связи разработка геля «NanoZinc» на основе наночастиц ZnO представляет интерес как потенциальное ранозаживляющее и антимикробное средство. Целью настоящего исследования стала одновременная оценка острой токсичности и ранозаживляющей активности геля «NanoZinc» в условиях экспериментальной модели кожной раны.

Целью исследования. Комплексная доклиническая оценка экспериментального геля «NanoZinc», содержащего наночастицы оксида цинка, включая изучение его острой токсичности при накожном применении и оценку ранозаживляющей активности в экспериментальной модели кожной раны.

Материалы и методы исследования. Все исследования проводили на здоровых половозрелых белых беспородных мышах (самцах и самках) массой тела 18–22 г, прошедших предварительный карантин (адаптационный период) в течение 10–14 дней [8,9,10]. Животные содержались в стандартных условиях вивария на полноценном рационе со свободным доступом к воде и корму. Исследуемый объект – 0,02% гель «Nanozinc» (ТашФарми, Узбекистан).

1. Оценка острой токсичности при накожном введении. Исследование острой токсичности выполняли по общепринятой методике на 18 белых мышах, разделённых на 3 равные группы (по 6 животных). За 24 часа до эксперимента в дорсальной области спины животных выстригали участок кожи площадью 1×1 см [11].

0,02% гель «Nanozinc» наносили однократно в дозах:

1-я группа: 1 мг/кг (0,1 мл/20 г);

2-я группа: 3 мг/кг (0,3 мл/20 г);

3-я группа: 5 мг/кг (0,5 мл/20 г).

Наносимый объём геля не превышал предельно допустимый объём для накожного введения у лабораторных мышей [12].

Непрерывное наблюдение за животных осуществляли в течение первого часа, затем каждый час в течение первых суток, и далее ежедневно 1 раз в день в течение 14 дней. Оценивали общее состояние, поведенческие реакции, двигательную активность, тонус

мышц, реакцию на раздражители, частоту дыхания и сердцебиения, состояние шерстного покрова, кожи и слизистых оболочек, потребление корма и воды, а также динамику массы тела и случаи гибели животных.

2. Оценка ранозаживляющей активности. Исследование ранозаживляющего действия проводили на модели полнослойного иссечения кожи на 10 белых мышах, разделённых на 2 группы (по 5 животных) [13]:

Контрольная группа: животным наносили подсолнечное масло в объёме 0,2 мл/20 г массы тела.

Опытная группа: животные получали 0,02% гель «Nanozinc» в дозе 2 мг/кг (0,2 г/20 г массы тела).

В асептических условиях в дорсальной области спины выполняли иссечение круглого лоскута кожи диаметром 1 см. Раны оставались открытыми (без повязок) на протяжении всего эксперимента (14 дней). Препараты наносили ежедневно 1 раз в сутки.

Динамику заживления раневого дефекта оценивали каждые два дня путем цифровой фотофиксации и измерения площади раны с помощью компьютерной планиметрии в программе GraphPad Prism версия 8.0.0 для Windows, GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com [14].

Результаты и обсуждение. Оценка острой токсичности. В ходе исследования острой токсичности экспериментального геля «NanoZinc» при накожном нанесении в дозах 1, 3 и 5 мг/кг не было зарегистрировано случаев гибели животных. На протяжении периода наблюдения у животных не отмечалось выраженных изменений общего состояния и поведения, а также клинических признаков интоксикации.

При максимальной исследуемой дозе 5 мг/кг у 4 животных наблюдалось образование локальных изменений кожи в виде шрамов в области нанесения препарата. При этом признаков системного токсического воздействия и летальных исходов зарегистрировано не было.

В связи с отсутствием летальности при всех исследованных дозах расчет точного значения LD_{50} не представлялся возможным. Полученные данные позволяют установить, что LD_{50} препарата при накожном введении превышает максимальную исследованную дозу и составляет более 5 мг/кг. Таким образом, в исследованном диапазоне доз экспериментальный гель «NanoZinc» не проявлял признаков выраженной острой токсичности при наружном применении.

Таблица 1

Результаты изучения показателей острой токсичности при накожном введении «Nanozinc» гель, ТашФарми, Узбекистан

«Nanozinc» гель, ТашФарми, Узбекистан	
Доза	Количество животных погибшие/всего
1 мг/кг	0/6
3 мг/кг	0/6
5 мг/кг	0/6
$ЛД_{50}$>5 мг/кг	

Динамика массы тела животных также не свидетельствовала о выраженном токсическом воздействии исследуемого препарата. Индивидуальные значения массы животных в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты измерения массы животных (в граммах), взятых для изучения острой токсичности образцов

№	«Nanozinc» гель, ТашФарми, Узбекистан		
	1 мг/кг	3 мг/кг	5 мг/кг
1.	18	21	22
2.	19	22	18
3.	21	19	19
4.	22	18	21
5.	20	22	22
6.	19	21	19

Оценка ранозаживляющей активности. Для оценки ранозаживляющего действия геля «NanoZinc» была использована экспериментальная модель полного иссечения кожи у лабораторных мышей. Ранозаживляющую активность оценивали по динамике изменения площади раневого дефекта в контрольной группе и группе животных, получавших исследуемый препарат.

В первые 3 суток эксперимента в обеих группах наблюдалось сходное течение раннего периода заживления. После первоначального увеличения площади раневого дефекта происходило её постепенное сокращение. Начиная с 5–7-х суток различия между группами становились более выраженными.

В контрольной группе процесс сокращения площади раны протекал медленнее. К 9-м суткам у части животных сохранялись остаточные участки раневого дефекта. В группе, получавшей гель «NanoZinc», отмечалась более выраженная динамика сокращения площади раны, а к 9-м суткам у большинства животных наблюдалось практически полное закрытие раневого дефекта.

На 1-е сутки средняя площадь раны в контрольной группе составляла 42,75 ± 20,80 мм^2, тогда как в группе «NanoZinc» – 34,93 ± 7,32 мм^2. На 9-е сутки средняя площадь остаточного раневого дефекта в контрольной группе составляла 2,81 ± 4,18 мм^2, тогда как в группе «NanoZinc» – 1,54 ± 2,15 мм^2 согласно индивидуальным значениям, представленным в таблице 4.



Рисунок 1. **Результаты изучения регенеративной способности «Nanozinc» гель, ТашФарми, Узбекистан**

Таблица 3

Исследование ранозаживляющей активности «Nanozinc» гель, ТашФарми, Узбекистан

№	Контроль	«Nanozinc» гель, ТашФарми, Узбекистан
Площадь раны на 1^{й} день (мм^2)		
1.	32,884	23,645
2.	32,048	34,57
3.	53,983	37,429
4.	21,450	43,902
5	73,398	35,079
Ср. Зн.	**42,75**	**34,93**
Ст. Откл.	**20,80**	**7,32**

Таблица 4

№	Контроль	«Nanozinc» гель, ТашФарми, Узбекистан
Площадь раны на 9^{й} день (мм^2)		
1.	0	0
2.	0	4,417
3.	0	3,303
4.	9,329	0
5	4,699	0
Ср. Зн.	**2,81**	**1,54**
Ст. Откл.	**4,18**	**2,15**

Вывод: Проведённая оценка острой токсичности экспериментального геля «Nanozinc» (ТашФарми, Узбекистан) при накожном применении в дозах 1–5 мг/кг не выявила случаев гибели животных и выраженных признаков острой интоксикации. Значение LD_{50} при данном пути введения превышало максимальную исследованную дозу и составляло более 5 мг/кг. При этом у части животных, получавших препарат в дозе 5 мг/кг, отмечались локальные кожные изменения в области нанесения.

В экспериментальной модели кожной раны применение геля «Nanozinc» сопровождалось более выраженным сокращением площади раневого дефекта по сравнению с контрольной группой. На 9-е сутки средняя площадь остаточной раны в группе «Nanozinc» составляла 1,54 ± 2,15 мм^2, тогда как в контрольной группе – 2,81 ± 4,18 мм^2. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у исследуемого препарата потенциальной ранозаживляющей активности при наружном применении.

Заключение. Таким образом, экспериментальный гель «Nanozinc», содержащий наночастицы оксида цинка, продемонстрировал благоприятный профиль острой токсичности при накожном применении в исследованном диапазоне доз и положительную динамику процессов заживления кожной раны. Сочетание отсутствия летальных исходов и выраженной системной токсичности с ранозаживляющим потенциалом позволяет рассматривать «Nanozinc» как перспективную наружную лекарственную форму на основе наночастиц оксида цинка. Полученные результаты создают основу для дальнейшего доклинического изучения препарата, включая оценку местной переносимости, морфологических изменений в зоне раневого дефекта и механизмов его регенеративного действия.

Список литературы:

1. Pino P., Bosco F., Mollea C., Onida B. Antimicrobial Nano-Zinc Oxide Biocomposites for Wound Healing Applications: A Review // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15, № 3. – Art. 970. doi:10.3390/pharmaceutics15030970

2. Xiao D., Huang Y., Fang Z., Liu D., Wang Q., Xu Y., Li P., Li J. Zinc oxide nanoparticles for skin wound healing: A systematic review from the perspective of disease types // Materials Today Bio. – 2025. – Vol. 34. – Art. 102221. doi:10.1016/j.mtbio.2025.102221

3. Tayyeb J.Z., Guru A., Kandaswamy K., Jain D., Manivannan C., Mat K.B., Shah M.A., Arockiaraj J. Synergistic effect of zinc oxide-cinnamic acid nanoparticles for wound healing management: in vitro and zebrafish model studies // BMC Biotechnology. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 1–15. doi:10.1186/s12896-024-00906-w

4. Lansdown A.B.G., Mirastschijski U., Stubbs N., Scanlon E., Ågren M.S. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects // Wound Repair and Regeneration. – 2007. – Vol. 15, № 1. – P. 2–16.

5. Shahrousvand M., Mirmasoudi S.S., Pourmohammadi-Bejarpasi Z., Feizkhah A., Mobayen M., Hedayati M., Sadeghi M., Esmailzadeh M., Mirkatoul F.B., Jamshidi S. Polyacrylic acid/polyvinylpyrrolidone hydrogel wound dressing containing zinc oxide nanoparticles promote wound healing in a rat model of excision injury // Heliyon. – 2023. – Vol. 9, № 8. – Art. e19230.

6. Alarifi S., Ali D., Alkahtani S., Verma A., Ahamed M., Ahmed M., Alhadlaq H.A. Induction of oxidative stress, DNA damage, and apoptosis in a malignant human skin melanoma cell line after exposure to zinc oxide nanoparticles // International Journal of Nanomedicine. – 2013. – Vol. 8. – P. 983–993. doi:10.2147/IJN.S42028

7. Leite-Silva V.R., Le Lamer M., Sanchez W.Y., Liu D.C., Sanchez W.H., Morrow I., Martin D., Silva H.D.T., Prow T.W., Grice J.E., Roberts M.S. The effect of formulation on the penetration of coated and uncoated zinc oxide nanoparticles into the viable epidermis of human skin in vivo // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2013. – Vol. 84, № 2. – P. 297–308.

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под общ. ред. Р. У. Хабриева]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.

9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных

средств. Часть первая / [под ред. А.Н. Миронова]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

10. Organisation for Economic Co-operation and Development. (2008). Test No. 425: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure (UDP). OECD Publishing. https://doi.org/10. 1787/9789264071049-en

11. ГОСТ Р ИСО 10993.10-99. Оценка биологических действий медицинских изделий. Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия. – Москва: Изд-во стандартов, 1999. – 38 с.

12. Morton, D. B., Jennings, M., Buckwell, A., Ewbank, R., Godfrey, C., Holgate, B., Inglis, I., James, R., Page, C., Sharman, I., Verschoyle, R., Westall, L., Wilson, A. B., & Joint Working Group on Refinement (2001). Refining procedures for the administration of substances. Report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. British Veterinary Association Animal Welfare Foundation/Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments/Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals/Universities Federation for Animal Welfare. Laboratory animals, 35(1), 1–41. https://doi.org/10.1258/0023677011911345

13. Yampolsky, M., Bachelet, I., & Fuchs. Y. (2024). Reproducible strategy for excisional skin-wound-healing studies in mice. Nature Protocols. 19(1), 184-206. https://doi.org/10.1038/s41596-023-00899-4

14. Sokal, R. R.,&Rohlf, F. J. (2012). Biometry: The Principles and Practice of Statistics in Biological Research (4th ed.). W. H. Freeman.

«NANOZINC» GELINI *IN VIVO* USULIDA TERIGA KIRITISHDA NAMUNANING O‘TKIR TOKSIKLIGINI TADQIQ ETISH

Raximberganova Zilola Maxsudjon qizi[1], Shermatova Iroda Baxtiyor qizi[2], Shamsutdinova Madina Rinatovna, Nurimova Lola Sherzodovna

[1]Toshkent davlat texnika universiteti
[2] Toshkent farmatsevtika instituti
**e-mail: iroda.shermatova.94@mail.ru*

Rux oksidi (ZnO) nanopartikullari mikroblarga qarshi yallig‘lanishga qarshi va regenerativ xossalari bilan ularni tashqi dori shakllarida qo‘llashning istiqbolliligi. Maqsad o‘tkir toksiklik va yarani tiklovchi faollikni baholash «NanoZinc» eksperimental gelining tashqi qo‘llashda. Toksiklik o‘rganildi laboratoriya hayvonlariga, yarani tiklovchi faollik esa teri yarasi modellariga yara nuqsonlari maydonining qisqarish dinamikasi bo‘yicha. Olingan natijalar tekshirilayotgan preparatning xavfsizligi va yarani tiklovchi salohiyatini tavsiflaydi.

Kalit so‘zlar: *rux oksidi nanozarralari, ZnO, NanoZinc, jel, o‘tkir, jarohatlanish, regeneratsiya, teri yarasi, klinikadan oldingi tekshirish, tashqi qo‘llash.*

IN VIVO STUDY OF THE ACUTE TOXICITY OF THE SAMPLE UPON DERMAL ADMINISTRATION OF ‘NANOZINC’ GEL

Rakhimberganova Zilola Makhsudjon qizi[1], Shermatova Iroda Bakhtiyor qizi[2], Shamsutdinova Madina Rinatovna, Nurimova Lola Sherzodovna

[1]Tashkent state technical universitete
[2] Tashkent Pharmaceutical Institute
**e-mail: iroda.shermatova.94@mail.ru*

Zinc oxide (ZnO) nanoparticles possess antimicrobial, anti-inflammatory and regenerative properties, which makes their use in topical medicinal formulations a promising prospect. The aim of the study was to evaluate the acute toxicity and wound-healing activity of the experimental ‘NanoZinc’ gel when applied topically. Toxicity was assessed in laboratory animals, whilst wound-healing activity was evaluated in a skin wound model based on the rate of reduction in wound defect area. The results obtained demonstrate the safety and wound-healing potential of the test preparation.

Keywords*: zinc oxide nanoparticles, ZnO, NanoZinc, gel, acute toxicity, wound healing, regeneration, skin wound, preclinical study, topical application.*

VFM 42 UZ-5874-2025 RAQAMLI SUBSTANSIYA ASOSIDA OLINGAN GELNING TARKIBIDAGI FLAVONOIDLARNI MIQDORINI YuSSX USULIDA ANIQLASH

Raximberganova Zilola Maxsudjon qizi[1] ,
Shermatova Iroda Baxtiyor qizi[2]

[1]Toshkent davlat texnika universiteti
[2] Toshkent farmatsevtika instituti
**e-mail: iroda.shermatova.94@mail.ru*

Ushbu tadqiqotda Scutellaria Iscanderi L. o‘simligining quruq ekstrakti va rux oksidi nanozarrachalarini saqlovchi gelning kimyoviy hamda antimikrob xususiyatlari o‘rganildi. Gel tarkibidagi biologik faol flavonoid – apigeninning miqdoriy tarkibi yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi usulida aniqlandi. Apigenin standart namunasining ushlanish vaqti 6,2 minutni, tadqiqot namunasidagi tegishli pikning ushlanish vaqti 6,1 minutni tashkil etdi. Gel tarkibidagi apigenin miqdori 0,0065 mg/g darajasida aniqlandi. Gelning antimikrob faolligi diffuziya usulida Staphylococcus aureus va Escherichia coli ga nisbatan baholandi. Rux oksidining 0,1%, 0,05% va 0,025% konsentratsiyalarida mikroorganizmlar o‘sishini bostirish zonalari aniqlandi. Eng yuqori ko‘rsatkichlar 0,1% konsentratsiyada qayd etilib, S. aureus uchun 28,3 ± 0,5 mm, E. coli uchun 24,6 ± 0,5 mm ni tashkil etdi. Olingan natijalar ishlab chiqilgan gelning kimyoviy tarkibi va antimikrob xususiyatlarini kompleks baholash imkonini berdi.

Kalit so‘zlar: *Scutellaria Iscanderi L., rux oksidi nanozarrachalari, nanobiotexnologiya, apigenin, yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi, antimikrob faollik, gel, Staphylococcus aureus, Escherichia coli.*

Kirish. So‘nggi yillarda nanobiotexnologiyaning jadal rivojlanishi biologik faol tabiiy birikmalar va metall oksidlari asosida yangi farmatsevtik tizimlarni yaratish imkoniyatlarini kengaytirmoqda. Ayniqsa, o‘simlik xomashyosi tarkibidagi biologik faol moddalarni nanostrukturali materiallar bilan birlashtirish dori vositalarining funksional xususiyatlarini yaxshilash, ularning biologik faolligini oshirish hamda yangi dori shakllarini ishlab chiqishning istiqbolli yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi. O‘simlik ekstraktlari asosida metall va metall oksidi nanozarrachalarini olish «yashil sintez» tamoyillariga asoslangan biotexnologik yondashuv sifatida alohida ilmiy ahamiyat kasb etmoqda.

Scutellaria turkumiga mansub o‘simliklar biologik faol flavonoidlar va boshqa fenolik birikmalarga boy tabiiy manbalardan biri sifatida qaraladi. Ushbu guruh birikmalari orasida apigenin, luteolin, rutin va kversetin kabi flavonoidlar alohida e’tiborga ega. Flavonoidlarning mavjudligi o‘simlik ekstraktlarining biologik xususiyatlarini belgilovchi muhim omillardan biri bo‘lib, ularni tayyor dori shakllarini standartlashtirishda marker birikmalar sifatida aniqlash muhimdir.

O‘simlik ekstrakti asosida olingan na-

nokompozit tizimlarning samaradorligini baholashda nafaqat biologik faollikni, balki faol komponentlarning mavjudligi va miqdorini ham nazorat qilish talab etiladi. Shu sababli yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YuSSX, HPLC) o‘simlik preparatlaridagi individual flavonoidlarni identifikatsiya qilish va miqdoriy aniqlash uchun yuqori sezgir va selektiv analitik usullardan biri hisoblanadi. Mazkur yondashuv o‘simlik asosidagi dori shakllarining kimyoviy tarkibini standartlashtirish imkonini beradi.

Rux oksidi nanozarrachalari (ZnO-NPs) esa o‘zining fizik-kimyoviy xususiyatlari, nisbatan yuqori sirt faolligi va mikroorganizmlarga qarshi ta’siri bilan nanobiotexnologiya hamda farmatsevtik texnologiyada keng o‘rganilayotgan nanomateriallardan biridir. Ularning antimikrob ta’siri nanozarrachalarning bakterial hujayra yuzasi bilan bevosita o‘zaro ta’siri, reaktiv kislorod shakllarining hosil bo‘lishi va Zn^{2+} ionlarining ajralishi kabi bir nechta mexanizmlar bilan bog‘lanadi (1, 2). ZnO nanozarrachalarining antimikrob faolligi ularning konsentratsiyasi, zarracha o‘lchami, morfologiyasi va sirt xususiyatlariga bog‘liq bo‘lishi mumkin (2, 3).

ZnO nanozarrachalarining grammusbat va grammanfiy mikroorganizmlarga nisbatan faolligi turlicha namoyon bo‘lishi mumkin. Bunda mikroorganizmlarning hujayra devori tuzilishi, membrana xususiyatlari va nanozarrachalar bilan o‘zaro ta’sir darajasi muhim ahamiyatga ega (3, 4). Tayyor gelning turli konsentratsiyalardagi antimikrob ta’sirini ikki xil biologik model – grammusbat Staphylococcus aureus va grammanfiy Escherichia coli ga nisbatan qiyosiy o‘rganish preparatning biologik xususiyatlarini tavsiflash imkonini beradi.

Mazkur tadqiqotda mahalliy o‘simlik xomashyosi – Scutellaria Iscanderi L. asosidagi quruq ekstrakt va rux oksidi nanozarrachalarini saqlovchi gelning analitik hamda mikrobiologik xususiyatlariga e’tibor qaratildi. Ilgari ishlab chiqilgan gel tarkibida o‘simlik ekstrakti bilan bir qatorda rux oksidi nanozarrachalari mavjud bo‘lib, ushbu dori shaklining sifat ko‘rsatkichlarini baholash uchun fizik-kimyoviy va mikrobiologik tadqiqotlar majmuasi amalga oshirilgan. Tadqiqotning muhim jihati shundan iboratki, tayyor gelning biologik faol komponentlaridan biri sifatida apigenin miqdori yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi yordamida aniqlanadi, uning biologik yo‘nalishdagi funksional xususiyatlari esa antimikrob faollikni baholash orqali to‘ldiriladi. Bunday kompleks yondashuv dori shaklining kimyoviy tarkibi va biologik faolligini birgalikda tavsiflash imkonini beradi.

Tadqiqotning maqsadi. Scutellaria Iscanderi L. ekstrakti va rux oksidi nanozarrachalarini saqlovchi gelni nanobiotexnologik yondashuv asosida baholash, undagi apigeninning miqdoriy tarkibini yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi yordamida aniqlash hamda gelning Staphylococcus aureus va Escherichia coli ga nisbatan antimikrob faolligini qiyosiy o‘rganishdan iborat.

Tadqiqot vazifalari: Scutellaria Iscanderi L. ekstrakti va rux oksidi nanozarrachalarini saqlovchi gel namunasida apigeninni yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi yordamida identifikatsiya qilish.

Gel tarkibidagi apigeninning miqdoriy miqdorini aniqlash.

Gelning turli konsentratsiyalarida Staphylococcus aureus ga nisbatan antimikrob faolligini aniqlash.

Gelning turli konsentratsiyalarida Escherichia coli ga nisbatan antimikrob faolligini aniqlash.

Olingan natijalarni mikroorganizmlarning o‘sishini bostirish zonalari asosida qiyosiy baholash.

Olingan analitik va mikrobiologik natijalarning ishlab chiqilgan nanobiotexnologik gelning sifat ko‘rsatkichlarini tavsiflashdagi ahamiyatini baholash.

Tadqiqot obyekti sifatida Scutellaria Iscanderi L. o‘simligining quruq ekstrakti va rux oksidi nanozarrachalarini saqlovchi gel dori shakli olindi. Ilgari o‘tkazilgan texnologik tadqiqotlar natijasida gel uchun karbomer asosidagi tarkib tanlangan bo‘lib, tayyor gel tarkibida o‘simlik ekstrakti va rux oksidi nanozarrachalari mavjudligi ko‘rsatilgan.

Nanostrukturali ZnO materiallarining mikroorganizmlarga ta’siri bir nechta o‘zaro bog‘liq mexanizmlar bilan izohlanadi. Ilmiy adabiyotlarda reaktiv kislorod shakllarining hosil bo‘lishi, Zn^{2+} ionlarining ajralishi, bakterial hujayra devori va membranasi bilan bevosita o‘zaro ta’sir hamda hujayra ichiga kirib borish kabi mexanizmlar asosiy omillar sifatida ko‘rsatilgan (1–4). Biroq ZnO nanozarrachalarining aniq antimikrob mexanizmi ularning fizik-kimyoviy xususiyatlari va tadqiqot sharoitlariga qarab farqlanishi mumkin.

ZnO nanozarrachalarining antimikrob samaradorligiga konsentratsiyaning ta’siri ham alohida ahamiyatga ega. Nanozarrachalar konsentratsiyasining ortishi bilan mikroorganizmlar bilan o‘zaro ta’sir qiluvchi faol sirt maydoni va biologik tizimga ta’sir qiluvchi komponentlar miqdori o‘zgarishi mumkin. Shu sababli turli konsentratsiyalardagi gel namunalarini qiyoslash uning antimikrob faolligi uchun optimal konsentratsiya oralig‘ini baholashga xizmat qiladi (2, 5).

O‘simlik ekstrakti tarkibidagi flavonoidlarning mavjudligini nazorat qilish esa gelning kimyoviy standartlashtirilishi uchun muhimdir. Apigenin flavonoidlar guruhiga mansub bo‘lib, uning xromatografik aniqlanishi o‘simlik asosidagi dori shaklining kimyoviy tarkibini tavsiflash uchun analitik mezon sifatida qo‘llanishi mumkin.

Material va usullar. Tadqiqot obyekti sifatida Scutellaria Iscanderi L. o‘simligining quruq ekstrakti va rux oksidi nanozarrachalarini saqlovchi gel dori shakli olindi. Gelning texnologik tarkibi oldingi tadqiqotlar asosida tanlangan bo‘lib, 100 g tayyor mahsulot tarkibiga 0,5 g nanostrukturali rux oksidi saqlovchi quruq ekstrakt, 1,5 g karbomer 934/974, 10% li natriy gidroksid eritmasi va tozalangan suv kiritilgan. Tayyor gel tarkibidagi rux miqdori 0,1% ni tashkil etgan. Gelni tayyorlash jarayonida karbomer tozalangan suvda dispergirlanib, shishishi uchun ma’lum vaqt davomida qoldirilgan. Nanozarrachalarni saqlovchi quruq ekstrakt alohida tayyorlanib, keyinchalik karbomer asosiga qo‘shilgan. Natriy gidroksid eritmasi yordamida gelning bir xil konsistensiyasi va talab etilgan pH ko‘rsatkichi shakllantirilgan. Tayyor mahsulotning pH qiymati 5,5–6,0 oralig‘ida bo‘lgan.

Tadqiqotda gelning kimyoviy tarkibini baholash uchun apigenin marker birikma sifatida tanlandi. Scutellaria turkumidagi o‘simliklarning flavonoid tarkibini yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi yordamida aniqlash ilmiy adabiyotlarda keng qo‘llanadi. Apigenin ushbu turkum o‘sim-

liklarining xromatografik jihatdan aniqlanadigan flavonoidlaridan biri sifatida tavsiflangan (6).

Gel tarkibidagi apigeninni aniqlash uchun yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YuSSX) usulidan foydalanildi. Ushbu usul o‘simlik xomashyosi va o‘simlik asosidagi dori shakllarida flavonoidlarni identifikatsiya qilish hamda ularning miqdorini aniqlash uchun selektiv analitik usul hisoblanadi (6, 7).

Tahlilning birinchi bosqichida apigeninning standart namunasi xromatografik tekshiruvdan o‘tkazildi. Standart moddaning xromatogrammasida asosiy signalning ushlanish vaqti 6,2 minutni tashkil etdi. Keyingi bosqichda ishlab chiqilgan gel namunasining xromatogrammasi olindi.

Gel namunasining xromatogrammasida 320 nm sohada kuzatilgan asosiy piklardan biri 6,1 minut atrofida qayd etildi. Standart apigenin uchun olingan ushlanish vaqti bilan tadqiqot namunasidagi pikning ushlanish vaqtining yaqinligi gel tarkibida apigenin mavjudligini identifikatsiya qilish uchun asos bo‘ldi.

Xromatografik natijalarni baholashda tadqiqot namunasi va standart moddaning ushlanish vaqtlariga e’tibor qaratildi. Apigeninning miqdoriy tarkibi xromatografik tahlil natijalari asosida hisoblandi.

Apigeninning miqdoriy miqdorini aniqlashda tadqiqot namunasi xromatogrammasidagi tegishli pikning analitik ko‘rsatkichi standart apigenin namunasi bilan taqqoslandi.

O‘tkazilgan tahlil natijasida gel tarkibidagi apigeninning miqdori 0,0065 mg/g ekanligi aniqlandi. Ushbu ko‘rsatkich ishlab chiqilgan gelning o‘simlik komponentiga xos biologik faol flavonoid mavjudligini miqdoriy jihatdan tavsiflaydi.

Gelning antimikrob faolligi standart namuna va tekshirilayotgan preparatning mikroorganizmlar o‘sishiga ta’sirini baholashga asoslangan diffuziya usuli yordamida o‘rganildi.

Tadqiqotda grammusbat Staphylococcus aureus hamda grammanfiy Escherichia coli mikroorganizmlaridan foydalanildi. Ushbu ikki mikroorganizm ZnO nanozarrachalarining antibakterial xususiyatlarini baholashda ko‘p qo‘llanadigan model mikroorganizmlar qatoriga kiradi.

Tekshirilayotgan gelning rux bo‘yicha uchta konsentratsiyasi o‘rganildi:

- 0,1%;
- 0,05%;
- 0,025%.

Namunalarning mikroorganizmlar o‘sishini bostirish darajasi hosil bo‘lgan ingibitsiya zonalarining diametri bo‘yicha baholandi. Inkubatsiyadan so‘ng mikroorganizmlar o‘sishining bostirilish zonalari mikrobiologik o‘lchov vositasi – HiAntibiotic Zone Scale CPW 297 yordamida 1 mm aniqlikda o‘lchandi.

ZnO nanozarrachalarining antibakterial ta’sirini baholashda zona diametrining kattaligi mikroorganizmlarning tekshirilayotgan namunaga sezgirligini tavsiflovchi ko‘rsatkich sifatida qabul qilindi. Adabiyotlarda ZnO nanozarrachalarining S. aureus va E. coli ga ta’siri hujayra membranasining shikastlanishi, reaktiv kislorod shakllarining hosil bo‘lishi va rux ionlarining ajralishi kabi mexanizmlar bilan bog‘langan (1, 3, 5).

Apigeninni aniqlash bo‘yicha xromatografik natijalar standart moddaning ushlanish vaqti bilan tadqiqot namunasidagi tegishli pikning ushlanish vaqtini taqqoslash asosida baholandi. Miqdoriy natija mg/g birlikda ifodalandi.

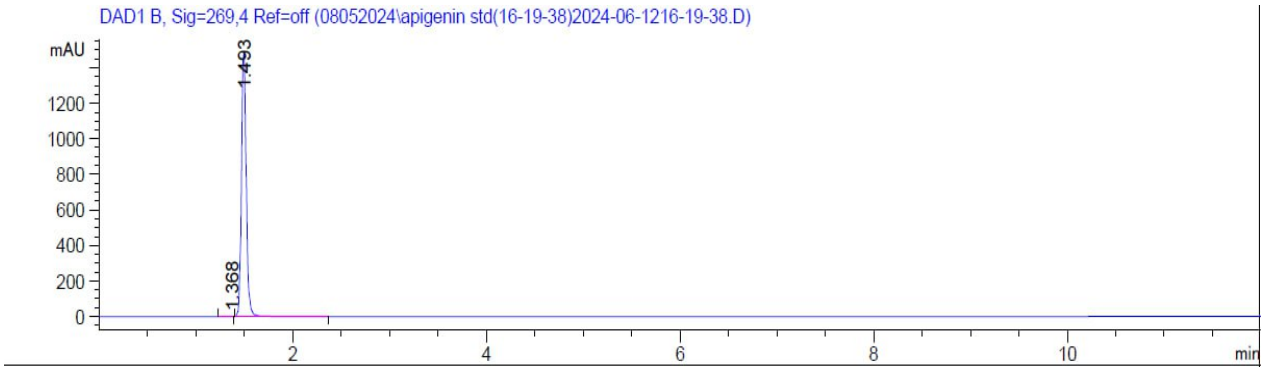
Antimikrob faollik S. aureus va E. coli uchun aniqlangan o‘sishni bostirish zonalari diametrlari orqali baholandi. Uch xil rux konsentratsiyasida olingan ko‘rsatkichlar qiyosiy tahlil qilindi.

Tadqiqotning ushbu bosqichida asosiy e’tibor ikkita ko‘rsatkichga qaratildi: gel tarkibidagi apigenin miqdori va turli konsentratsiyalardagi gelning mikroorganizmlar o‘sishini bostirish darajasi. Mazkur ko‘rsatkichlarning birgalikdagi tahlili ishlab chiqilgan nanobiotexnologik dori shaklining kimyoviy va biologik xususiyatlarini tavsiflash imkonini berdi.

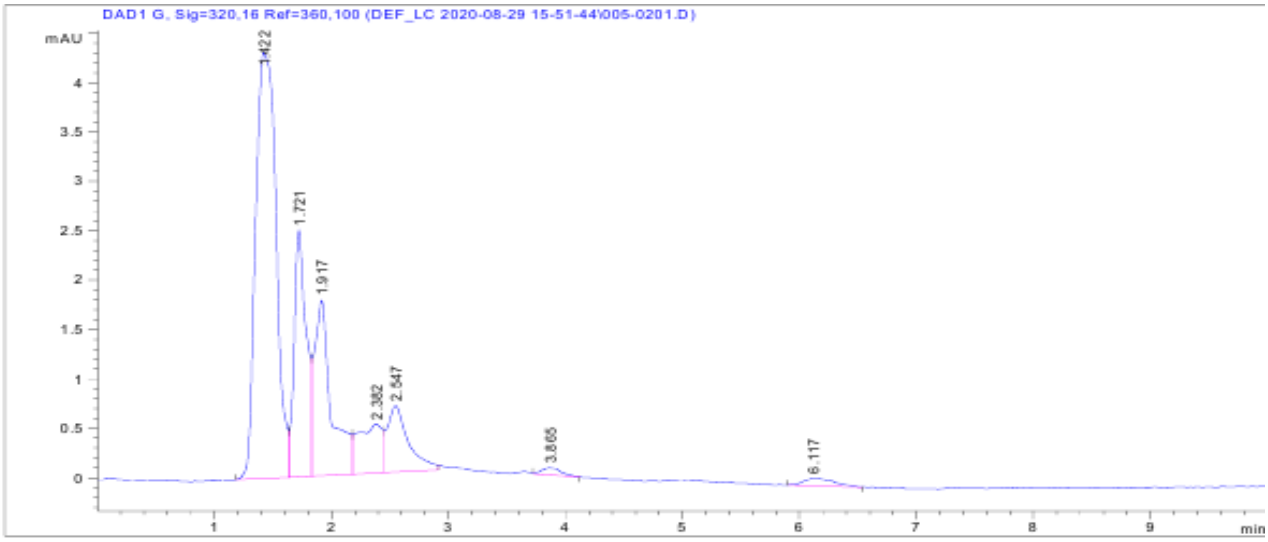
Natijalar. Gel tarkibidagi apigeninni xromatografik identifikatsiya qilish

Apigeninning mavjudligini aniqlash uchun dastlab standart moddaning xromatogrammasi olindi. Standart apigeninning xromatogrammasida asosiy pikning ushlanish vaqti 6,2 minutni tashkil etdi (1-rasm).

Keyingi tahlilda rux oksidi nanozarrachalarini saqlovchi gel namunasi tekshirildi. Tadqiqot namunasining xromatogrammasida 320 nm sohada qayd etilgan piklardan biri 6,1 minut atrofida joylashgani aniqlandi. Ushbu qiymat standart apigeninning 6,2 minutlik ushlanish vaqtiga yaqin bo‘ldi. Natija gel tarkibida apigenin mavjudligini tasdiqlovchi xromatografik belgi sifatida baholandi.



1-rasm. **Apigenin standart namunasining xromatogrammasi.**



2-rasm. **Rux oksidi nanozarrachalarini saqlovchi gel namunasining xromatogrammasi.**

Gel tarkibidagi apigeninning miqdoriy ko‘rsatkichi

YuSSX tahlili natijasida gel namunasidagi apigeninning miqdori 0,0065 mg/gni tashkil etdi. Mazkur natija ishlab chiqilgan gel tarkibida apigenin mavjudligini nafaqat sifat jihatdan, balki miqdoriy jihatdan ham tavsiflash imkonini berdi.

1-jadval.

Gel tarkibidagi apigeninning miqdoriy ko‘rsatkichi

Ko‘rsatkich	Natija
Aniqlangan biologik faol birikma	Apigenin
Aniqlash usuli	YUSSX
Standartning ushlanish vaqti	6,2 min
Namunaning ushlanish vaqti	6,1 min
Apigenin miqdori	0,0065 mg/g

Olingan xromatografik natijalar Scutellaria Iscanderi L. asosidagi gel tarkibining kimyoviy tavsifini beruvchi muhim ko‘rsatkichlardan biri hisoblanadi.

Gelning Staphylococcus aureus va Escherichia coli ga qarshi antimikrob faolligi

Gelning mikrobiologik faolligini baholash natijalari uning S. aureus va E. coli o‘sishini bostirish qobiliyatiga ega ekanligini ko‘rsatdi. Antimikrob ta’sir rux oksidining uch xil konsentratsiyasida baholandi.

0,1% konsentratsiyada S. aureus uchun o‘sishni bostirish zonasi 28,3 ± 0,5 mm, E. coli uchun esa 24,6 ± 0,5 mmni tashkil etdi. Rux konsentratsiyasi 0,05% gacha kamaytirilganda mos ravishda 24,3 ± 0,5 mm va 19,3 ± 0,5 mm natijalar qayd etildi. 0,025% konsentratsiyada esa o‘sishni bostirish zonalari S. aureus uchun 19,6 ± 0,5 mm, E. coli uchun 17,6 ± 0,5 mm bo‘ldi.

2-jadval.

Rux oksidi nanozarrachalarini saqlovchi gelning mikroorganizmlar o‘sishini bostirish zonalari

Gel tarkibidagi ZnO konsentratsiyasi	S. aureus, mm	E. coli, mm
0,100%	28,3 ± 0,5	24,6 ± 0,5
0,050%	24,3 ± 0,5	19,3 ± 0,5
0,025%	19,6 ± 0,5	17,6 ± 0,5

Natijalardan ko‘rinadiki, rux oksidi konsentratsiyasining pasayishi bilan ikkala mikroorganizm uchun ham o‘sishni bostirish zonasi kamaygan. Eng yuqori ko‘rsatkich 0,1% konsentratsiyada qayd etildi. Bunda S. aureus uchun aniqlangan zona diametri E. coli ga nisbatan yuqoriroq bo‘ldi.

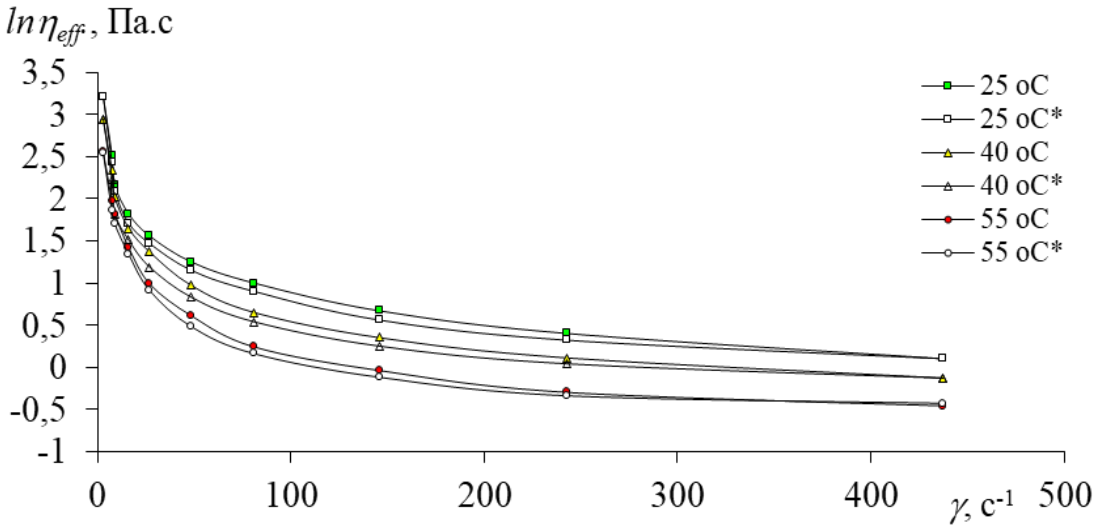
Ushbu natija ZnO nanozarrachalarining grammusbat va grammanfiy bak-

teriyalarga nisbatan ta’siri bir xil emasligi haqidagi ma’lumotlarga mos keladi. Ilmiy manbalarda S. aureus ayrim ZnO nanopartikulyar tizimlarga E. coli ga qaraganda sezgirroq bo‘lishi mumkinligi qayd etilgan.

4.4. Antimikrob faollikning konsentratsiyaga bog‘liqligi

Olingan natijalarni qiyoslash rux oksidi konsentratsiyasi va mikroorganizmlar o‘sishini bostirish zonasi o‘rtasida aniq yo‘nalish mavjudligini ko‘rsatdi. Konsentratsiya 0,1% dan 0,025% gacha pasayishi bilan S. aureus uchun zona diametri 28,3 mm dan 19,6 mm gacha, E. coli uchun esa 24,6 mm dan 17,6 mm gacha kamaydi.

Bu holat gel tarkibidagi ZnO nanozarrachalarining miqdori antimikrob faollikning muhim omillaridan biri ekanligini ko‘rsatadi. Bunday konsentratsiyaga bog‘liq ta’sir ZnO nanozarrachalarining antibakterial xususiyatlari bo‘yicha olib borilgan tadqiqotlarda ham qayd etilgan.



3-rasm. **ZnO konsentratsiyasining Staphylococcus aureus va Escherichia coli o‘sishini bostirish zonasiga ta’siri.**

Olib borilgan tadqiqot natijalari *Scutellaria Iscanderi* L. quruq ekstrakti va rux oksidi nanozarrachalarini saqlovchi gelning kimyoviy hamda mikrobiologik ko‘rsatkichlarini birgalikda baholash imkonini berdi. Gel tarkibidagi apigeninning YuSSX yordamida aniqlanishi uning tarkibida o‘simlikka xos flavonoid komponent mavjudligini ko‘rsatdi. Tadqiqot namunasida apigeninning ushlanish vaqti 6,1 minut bo‘lib, standart apigenin uchun ushbu ko‘rsatkich 6,2 minutni tashkil etdi. Gel namunasida apigeninning miqdori 0,0065 mg/g darajasida aniqlandi.

Apigenin *Scutellaria* turkumidagi biologik faol flavonoidlardan biri hisoblanadi. 2025-yilda *Scutellaria iscanderi* L. ekstrakti va ZnO nanozarrachalarining biogen hosil bo‘lish jarayonini o‘rgangan tadqiqotda apigenin, kversetin, rutin va luteolin kabi flavonoidlarning xromatografik profili o‘rganilgan. Mualliflar o‘simlik ekstraktidagi flavonoidlarni ZnO nanozarrachalarining hosil bo‘lishi va barqarorlashuvida ishtirok etuvchi fitokimyoviy komponentlar sifatida ko‘rsatgan (6).

Bizning tadqiqotimizda esa e’tibor tayyor gel dori shaklidagi apigeninning mavjudligi va miqdorini aniqlashga qaratildi. Bu natija o‘simlik komponenti-

ning kimyoviy tavsifini beruvchi analitik ko‘rsatkich sifatida qaralishi mumkin. Shu bilan birga, faqat apigenin miqdorining aniqlanishi gelning umumiy biologik faolligini aynan ushbu birikma bilan bog‘lash uchun yetarli asos bermaydi. Gelning biologik xususiyatlari tarkibidagi boshqa flavonoidlar, ekstraktiv moddalar va ZnO nanozarrachalarining birgalikdagi ta’siri bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Antimikrob tadqiqot natijalari gel tarkibidagi ZnO konsentratsiyasi o‘zgarishi bilan mikroorganizmlarning o‘sishini bostirish zonalari ham o‘zgarganini ko‘rsatdi. 0,1% konsentratsiyada *S. aureus* uchun zona 28,3 ± 0,5 mm, *E. coli* uchun 24,6 ± 0,5 mm bo‘ldi. Konsentratsiya 0,05% gacha kamaytirilganda ushbu ko‘rsatkichlar mos ravishda 24,3 ± 0,5 va 19,3 ± 0,5 mm ni tashkil etdi. 0,025% konsentratsiyada esa *S. aureus* uchun 19,6 ± 0,5 mm, *E. coli* uchun 17,6 ± 0,5 mm natijalar olindi.

Tekshirilgan konsentratsiyalar oralig‘ida ZnO miqdorining kamayishi ikkala mikroorganizm uchun ham o‘sishni bostirish zonasining qisqarishi bilan kechgan. 0,1% konsentratsiya tadqiqot qilingan variantlar orasida eng katta ingibitsiya zonasini ta’minlagan.

S. aureus uchun barcha uchta konsentratsiyada olingan ko‘rsatkichlar *E. coli* ga nisbatan yuqori bo‘ldi. 0,1% konsentratsiyada farq 3,7 mm, 0,05% konsentratsiyada 5,0 mm, 0,025% konsentratsiyada esa 2,0 mm ni tashkil etdi. Bunday farq grammusbat va grammanfiy bakteriyalarning hujayra qobig‘i tuzilishidagi biologik farqlar bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. ZnO nanozarrachalarining antibakterial ta’sirida zarracha sirtining hujayra bilan o‘zaro ta’siri, reaktiv kislorod shakllari hosil bo‘lishi va Zn^{2+} ionlarining ajralishi kabi mexanizmlar muhim o‘rin tutishi qayd etilgan.

Mazkur tadqiqotda antimikrob faollik **in vitro** sharoitda ikkita bakterial turga nisbatan baholangan. Shuning uchun olingan natijalarni bevosita klinik samaradorlik ko‘rsatkichi sifatida talqin qilish mumkin emas. Ular gelning laboratoriya sharoitidagi antimikrob xususiyatini tavsiflaydi.

Tadqiqotning yana bir muhim jihati – kimyoviy va biologik ko‘rsatkichlarning birgalikda baholanganidir. Apigeninning miqdoriy aniqlanishi gelning o‘simlik komponentini analitik jihatdan tavsiflaydi, mikrobiologik test esa uning mikroorganizmlarga qarshi faolligini ko‘rsatadi. Bunday kompleks yondashuv o‘simlik ekstrakti va nanomaterial asosidagi dori shakllarini standartlashtirishda muhim ahamiyatga ega.

2025-yilda e’lon qilingan tadqiqotlarda *S. iscanderi* ekstraktidan ZnO nanozarrachalarini «yashil sintez» usulida olishda flavonoidlar, aminokislotalar va uglevodlarning ishtiroki ko‘rsatilgan. Flavonoidlar nanozarrachalarning barqarorlashuvida tabiiy stabilizator sifatida qaralgan (6). Bu ma’lumotlar o‘simlik ekstrakti va ZnO nanozarrachalarining yagona nanobiotexnologik tizim sifatida o‘rganilishining ilmiy asosini kuchaytiradi.

Shu sababli antimikrob ta’sirni faqat apigenin bilan izohlash ilmiy jihatdan to‘g‘ri bo‘lmaydi. Olingan biologik natijalarni ZnO nanozarrachalari, o‘simlik ekstrakti tarkibidagi biologik faol moddalar va gel matritsasining umumiy ta’siri bilan bog‘liq kompleks natija sifatida baholash maqsadga muvofiq.

Tadqiqotning amaliy ahamiyati

O‘tkazilgan tadqiqotlar ishlab chiqilgan gel dori shaklining kimyoviy va mikro-

biologik sifat ko‘rsatkichlarini baholash uchun bir nechta nazorat parametrlarini qo‘llash mumkinligini ko‘rsatdi.

YuSSX usulida apigeninni aniqlash gel tarkibidagi biologik faol flavonoidni identifikatsiya qilish va uning miqdorini nazorat qilish imkonini beradi. Tadqiqotda ushbu ko‘rsatkich **0,0065 mg/g** darajasida qayd etildi.

Antimikrob faollikni diffuziya usulida aniqlash esa tayyor gelning mikroorganizmlar o‘sishini bostirish xususiyatini baholash imkonini beradi. Tadqiqotda eng yuqori ingibitsiya zonalari 0,1% ZnO konsentratsiyasida qayd etilgan: *S. aureus* uchun 28,3 ± 0,5 mm va *E. coli* uchun 24,6 ± 0,5 mm.

Mazkur natijalar o‘simlik ekstrakti va ZnO nanozarrachalarini saqlovchi gelni keyingi farmatsevtik-biologik tadqiqotlar uchun istiqbolli obyekt sifatida ko‘rib chiqish imkonini beradi. Biroq uning terapevtik samaradorligi va xavfsizligini to‘liq baholash uchun qo‘shimcha preklinik va klinik tadqiqotlar talab etiladi.

Mazkur tadqiqotning asosiy cheklovi antimikrob faollikning laboratoriya sharoitida ikki turdagi mikroorganizmga nisbatan baholanganligi bilan bog‘liq. Olingan natijalar preparatning **in vitro** antimikrob xususiyatini ko‘rsatadi, ammo klinik samaradorlikni tasdiqlamaydi.

Bundan tashqari, tadqiqotda apigenin miqdori va antimikrob faollik o‘rtasidagi to‘g‘ridan-to‘g‘ri korrelyatsiya aniqlanmagan. Shu sababli apigenin miqdorini gelning antimikrob ta’sirining yagona determinanti sifatida talqin qilish mumkin emas.

Kelgusidagi tadqiqotlarda gelning boshqa biologik faol komponentlarini miqdoriy aniqlash, ZnO nanozarrachalarining fizik-kimyoviy xususiyatlarini antimikrob faollik bilan bog‘lash, mikroorganizmlar spektrini kengaytirish hamda xavfsizlik va samaradorlikni **in vivo** modellarida baholash maqsadga muvofiq.

Xulosa. *Scutellaria Iscanderi* L. quruq ekstrakti va rux oksidi nanozarrachalarini saqlovchi gelning kimyoviy va mikrobiologik xususiyatlari kompleks ravishda baholandi.

Yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi yordamida gel tarkibida apigenin identifikatsiya qilindi. Standart apigeninning ushlanish vaqti 6,2 minut, tadqiqot namunasidagi tegishli pikning ushlanish vaqti 6,1 minutni tashkil etdi. Apigeninning miqdoriy tarkibi **0,0065 mg/g** darajasida aniqlandi.

Gelning antimikrob faolligi *Staphylococcus aureus* va *Escherichia coli* ga nisbatan diffuziya usuli yordamida baholandi. Uchta tekshirilgan konsentratsiya ichida 0,1% ZnO saqlovchi gel eng katta o‘sishni bostirish zonalarini hosil qildi. *S. aureus* uchun zona **28,3 ± 0,5 mm**, *E. coli* uchun **24,6 ± 0,5 mm** bo‘ldi. ZnO konsentratsiyasining 0,05% va 0,025% gacha pasayishi bilan ikkala mikroorganizm uchun ham ingibitsiya zonalari kamaydi.

Olingan natijalar o‘simlik ekstrakti va ZnO nanozarrachalarini birlashtirgan gel dori shaklining kimyoviy hamda antimikrob xususiyatlarini baholashda YuSSX va mikrobiologik diffuziya usullarini birgalikda qo‘llash maqsadga muvofiqligini ko‘rsatadi.

Tadqiqot natijalari ishlab chiqilgan gelni keyingi farmatsevtik-biologik va preklinik tadqiqotlarda o‘rganish uchun asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati:

1. Sirelkhatim A., Mahmud S., Seeni A., Kaus N.H.M., Ann L.C., Bakhori S.K.M., Hasan H., Mohamad D. Review on Zinc Ox-

ide Nanoparticles: Antibacterial Activity and Toxicity Mechanism // *Nano-Micro Letters*. – 2015. – Vol. 7, No. 3. – P. 219–242. – DOI: 10.1007/s40820-015-0040-x.

2. da Silva B.L., Abuçafy M.P., Manaia E.B., Oshiro Junior J.A., Chiari-Andréo B.G., Pietro R.C.L.R., Chiavacci L.A. Relationship Between Structure and Antimicrobial Activity of Zinc Oxide Nanoparticles: An Overview // *International Journal of Nanomedicine*. – 2019. – Vol. 14. – P. 9395–9410. – DOI: 10.2147/IJN.S216204

3. Zhang L., Jiang Y., Ding Y., Povey M., York D. Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (ZnO nanofluids) // *Journal of Nanoparticle Research*. – 2007. – Vol. 9, No. 3. – P. 479–489. – DOI: 10.1007/s11051-006-9150-1.

4. Sagdullayev S., Shermatova I., Xusniddinova A., Tayirova D., Zakirova R. Phytochemical Influence of *Scutellaria iscanderi* L. on Zinc Oxide Nanoparticle Biosynthesis // *Journal of Science and Mathematics Letters*. – 2025. – Vol. 13, No. 2. – DOI: 10.37134/jsml.vol13.2.5.2025.

5. Shermatova I.B., Sagdullayev S.Sh., Xusniddinova A.R. et al. Morphological and size characterization of zinc oxide nanoparticles and evaluation of their cytotoxicity on the MCF-7 cell line // *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. – 2025. – DOI: 10.15587/2519-4852.2025.338297.

6. Espitia P.J.P., Soares N.F.F., Coimbra J.S.R., de Andrade N.J., Cruz R.S., Medeiros E.A.A. Zinc Oxide Nanoparticles: Synthesis, Antimicrobial Activity and Food Packaging Applications. *Food and Bioprocess Technology*. 2012. Vol. 5. P. 1447–1464.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В СОСТАВЕ ГЕЛЯ, ПОЛУЧЕННОГО НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИИ VFM 42 UZ-5874-2025, МЕТОДОМ ВЭЖХ

Рахимберганова Зилола Махсуджон қизи[1], Шерматова Ирода Бахтиёр қизи*[2]

[1]Ташкентский государственный технический университет
[2]Ташкентский Фармацевтический институт
e-mail: iroda.shermatova.94@mail.ru

В настоящем исследовании изучены химические и антимикробные свойства геля, содержащего сухой экстракт растения Scutellaria Iscanderi L. и наночастицы оксида цинка. Количественное содержание биологически активного флавоноида – апигенина в составе геля определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Время удерживания стандартного образца апигенина составило 6,2 мин, а время удерживания соответствующего пика в исследуемом образце – 6,1 мин. Содержание апигенина в составе геля было определено на уровне 0,0065 мг/г. Антимикробную активность геля оценивали методом диффузии в отношении Staphylococcus aureus и Escherichia coli. Зоны подавления роста микроорганизмов были определены при концентрациях оксида цинка 0,1%, 0,05% и 0,025%. Наиболее высокие показатели

зарегистрированы при концентрации 0,1% и составили 28,3 ± 0,5 мм для S. aureus и 24,6 ± 0,5 мм для E. coli. Полученные результаты позволили провести комплексную оценку химического состава и антимикробных свойств разработанного геля.

Ключевые слова: *Scutellaria Iscanderi L., наночастицы оксида цинка, нанобиотехнология, апигенин, высокоэффективная жидкостная хроматография, антимикробная активность, гель, Staphylococcus aureus, Escherichia coli.*

DETERMINATION OF THE QUANTITATIVE CONTENT OF FLAVONOIDS IN A GEL OBTAINED BASED ON THE VFM 42 UZ-5874-2025 SUBSTANCE BY HPLC

Rakhimberganova Zilola Makhsudjon qizi[1], Shermatova Iroda Bakhtiyor qizi[2], Shamsutdinova Madina Rinatovna, Nurimova Lola Sherzodovna

[1]Tashkent state technical universitete
[2] Tashkent Pharmaceutical Institute
**e-mail: iroda.shermatova.94@mail.ru*

In the present study, the chemical and antimicrobial properties of a gel containing a dry extract of the plant Scutellaria Iscanderi L. and zinc oxide nanoparticles were investigated. The quantitative content of the biologically active flavonoid apigenin in the gel was determined by high-performance liquid chromatography. The retention time of the apigenin reference standard was 6.2 min, while the retention time of the corresponding peak in the test sample was 6.1 min. The apigenin content in the gel was determined to be 0.0065 mg/g. The antimicrobial activity of the gel was evaluated by the diffusion method against Staphylococcus aureus and Escherichia coli. Zones of inhibition of microbial growth were determined at zinc oxide concentrations of 0.1%, 0.05%, and 0.025%. The highest values were recorded at a concentration of 0.1%, measuring 28.3 ± 0.5 mm for S. aureus and 24.6 ± 0.5 mm for E. coli. The obtained results enabled a comprehensive assessment of the chemical composition and antimicrobial properties of the developed gel.

Keywords: *Scutellaria Iscanderi L., zinc oxide nanoparticles, nanobiotechnology, apigenin, high-performance liquid chromatography, antimicrobial activity, gel, Staphylococcus aureus, Escherichia coli.*

UDK 615.014.22:615.281

OYOQ GIPERGIDROZI KASALLIGI PROFILAKTIKASI UCHUN PARAFARMATSEVTIK LOS'ON TARKIBINI TANLASH

Rizayeva Nilufar Muxutdinovna, Aripova Nozima Xakimdjanovna, Kurbanbayeva Munira

Toshkent farmatsevtika instituti, Toshkent shahri, O'zbekiston Respublikasi
e-mail: nozima1108@list.ru

Annotsiya. *Oyoqlar gipergidrozini davolash uchun los'on tayyorlash uchun tanlangan turli kombinatsiyalardagi dori va yordamchi moddalarning 11 ta tarkibi o'rganildi. Tayyorlangan los'onlarning sifat ko'rsatkichlaridan tashqi ko'rinishi, rangi, hidi, etil spirtining massa ulushi, pH ko'rsatkichi o'rganildi. Ushbu ko'rsatkichlar tadqiqotlarga tayyorgarlik ko'rish vaqtida va ularni 3 oy davomida saqlagandan so'ng amalga oshirildi. Shunday qilib, olingan natijalar asosida oyoq gipergidrozini davolash uchun kalendula nastoykasi, urotropin, NaKMS, glitserin, 96% etil spirti, kaliy sorbati, natriy benzoat, moychechak damlamasidan iborat los'on tarkibi tanlandi va texnologiyasi ishlab chiqildi.*

Tayanch iboralar. *Los'on, gipergidroz, teri, damlama, barqarorlik, sifat ko'rsatkichlari, dori moddasi, yordamchi modda.*

Kirish. Dunyoda 2,5 milliondan ortiq odam teri yuzasi mikozlaridan aziyat chekadi, ularning dermatozlar tarkibidagi ulushi 37-40% ga yetadi. Kasallanishning o'sishi har yili 5% ga teng. 2003 yilda Yevropaning 16 mamlakatida o'tkazilgan va 70 mingdan ortiq kishini qamrab olgan ko'p markazli tadqiqot natijalariga ko'ra, ushbu kasallik 35% hollarda qayd etilgan. Oxirgi yillarda olib borilgan tadqiqotlar natijalariga ko'ra ambulator sharoitda davolanayotgan bemorlarda teri yuzasi mikozlari bilan kasallanishning intensiv ko'rsatkichi 63,9‰ ni tashkil etgan.

So'nggi yillarda dermatologlarning mahalliy ortiqcha ter ajralishini davolash muammosiga qiziqishi ortib bormoqda. Gipergidroz surunkali holat bo'lib, u ko'proq kaft, oyoq va qo'ltiq osti sohalarida uchraydi. Ter ajralishi - evolyutsiya jarayonida shakllangan tabiiy mexanizmdir. Uning birlamchi vazifasi - tananing termoregulyatsiyasi. Deyarli barcha sutemizuvchilarda ter bezlari mavjud. Tana qiziganda ular faollashadi va bug'lanish paytida tanani sovutadigan o'ziga xos suyuqlik chiqaradi. Shuningdek, ter ajralishi teri orqali ortiqcha suv, metabolizm mahsulotlari, tuzlar va boshqa moddalarni chiqarish jarayonida ishtirok etadi.

Ya'ni bu tabiiy jarayon, lekin ba'zi odamlarda u juda shiddatli kechadi, hatto buning aniq sabablari bo'lmasa ham. Bu hodisa gipergidroz deb ataldi.

Statistik ma'lumotlarga ko'ra, dunyodagi odamlarning taxminan 5 foizi erkaklar va ayollarda bir xil darajada uchraydigan birlamchi gipergidrozdan, taxminan

15 foizi ikkilamchi gipergidrozdan aziyat chekadi. U mahalliy, faqat ter bezlari eng ko‘p to‘plangan ma’lum joylarda (qo‘ltiq ostida, oyoqlarda, boshda, yuzda, kaftlarda, chovda) yoki umumiy tarzda namoyon bo‘ladi. Bunday holat sog‘liq uchun xavf tug‘dirmasa-da, haddan tashqari namlanish noxush oqibatlarga olib kelishi mumkin[1].

Sprey ko‘rinishidagi los’on mahalliy farmatsiya uchun alohida qiziqish uyg‘otadi. Aerozollardan farqli o‘laroq, ular maxsus texnologik uskunalar, propellentlar ko‘rinishidagi yordamchi moddalar, aerozol ballonchalari ko‘rinishidagi qadoqlash materiallarini talab qilmaydi va atmosferaning ozon qatlamini buzishga ta’sir ko‘rsatmaydi. Sprey ko‘rinishidagi los’onlar zamonaviy tibbiyot amaliyotida muvaffaqiyatli qo‘llanilmoqda va farmasevtika bozorida keng tarqalgan. Barcha ma’lum dermatomikozlar orasida oyoq mikozi eng keng tarqalgan, bu nafaqat optimal dori moddasini tanlashni, balki tegishli dori shakli, oqilona foydalanishni ta’minlash uchun tanlangan vositalar to‘plamini tanlashni ham bilish zarur degani. Bugungi kunda mavjud bo‘lgan parafarmasevtik vositlar orasida eng ko‘p biofarmasevtik xususiyatlariga ko‘ra va texnologik ko‘rsatkichlar bo‘yicha ham mos keladigan parafarmasevtik vosita bu los’on-spreylar hisoblanadi.

Oyoq mikozini oldini olish va profilaktika samaradorligi ko‘pincha kasallik kechishining o‘ziga xos xususiyatlarini hisobga olmasdan talqin qilinadi. Teri mikozlarining turli nozologik shakllarida antimikotikning 100% samaradorligi preparatga rezistentlikning yo‘qligidan dalolat beradi[2].

Ishning maqsadi: sprey ko‘rinishidagi los’on parafarmasevtik vositasining farmasevtika amaliyotida hozirgi holatini o‘rganish, istiqbollarini aniqlash, hozirgi kunda antimikotik spreylar assortimenti nisbatan cheklanganligi, ularning tarkibini tanlash va optimal texnologiyasini tanlash tadqiqotlarimiz maqsadi bo‘ldi. Shu munosabat bilan, zamburug‘larga qarshi los’onni ishlab chiqish imkoniyatlarini o‘rganish muhim va dolzarb masala hisoblanadi.

Usul va uslublar: Oyoq gipergidrozi kasalligini davolash uchun los’onni ishlab chiqishda o‘simlik xomashyosining kimyoviy tarkibi to‘g‘risidagi adabiyot ma’lumotlari, shuningdek, ulardan zamburug‘li kasalliklarni davolashda foydalanish to‘g‘risidagi ma’lumotlar hisobga olindi. Shuningdek, dori shaklini tayyorlash uchun bir qancha dorivor va yordamchi moddalardan iborat tarkiblar ustida izlanishlar olib borildi. Asosni tanlash dori shaklining maqsadi, fizik-kimyoviy va texnologik xususiyatlari, saqlashda dori shaklining barqarorligini ta’minlash zarurligini hisobga olgan holda amalga oshirildi. Gipergidroz kasalliklarini davolash uchun los’on-spreylar tarkibini o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, ulardagi asos, odatda, glitserin (yoki uning spirt va suv bilan aralashmasi) bo‘lib, bu nafaqat teri bo‘ylab bir tekis taqsimlanadigan, balki unda uzoq vaqt saqlanadigan suyuqlik olish zarurati bilan izohlanadi. Tirnoqgul tinkturasini konsentratsiyasini tanlash nafaqat kerakli farmakologik ta’sirni, balki saqlash vaqtida dori shaklining barqarorligini ta’minlashni hisobga olgan holda amalga oshirildi.

Tadqiqot uchun dastlab dori vositasidagi nastoykaning 5, 10, 15 massa qismdagi konsentratsiyalari tanlab olindi. Olin-

gan mikroblarga qarshi faollik natijalariga ko‘ra, tirnoqgul nastoykasining optimal konsentratsiyasi 10 massa qismni tashkil etadi. Yordamchi moddalarning miqdori dori shakli ega bo‘lishi kerak bo‘lgan xususiyatlar: qovushqoqlik, eritmaning bir xilligi va purkashning bir xilligi bilan bog‘liq bo‘ldi. Sirtga ishlatiladigan dori shakllarida urotrpin 5 dan 40% gacha konsentratsiyalarda kiritiladi, bu ushbu moddaning standart kontsentratsiyasidir. Yallig‘lanishga qarshi potensial faollikka ega bo‘lgan ekstraksion preparat tarkibiga urotrpinning eng past konsentratsiyasi 5% ni qo‘shishni hisobga olgan holda tanlab olindi. Ekstraksion preparatlar turli xil konsentratsiyalarda, o‘rtacha 2 dan 20% gacha topik shakllar tarkibiga kirishi mumkin. Los’onlarning kombinatsiyalangan tarkibini ishlab chiqishni hisobga olgan holda 10% konsentratsiya tanlandi, bu urotropinning ta’sirini kuchaytirishga imkon beradi, ammo shu bilan birga, nastoyka tarkibida tirnoqgul mavjudligi tufayli mahalliy ta’sirlanish xavfini oshirmaydi. Asosiy erituvchi sifatida urotropinning fizik-kimyoviy xususiyatlarini hisobga olgan holda 96% etanol va dorivor moychechakning suvli damlamasi tanlangan bo‘lib, ular лосьон hajmining 40 dan 50% gacha bo‘lishi mumkin. Terida uzoqroq qolish uchun лосьонlar tarkibiga plyonka hosil qiluvchilar yoki quyuqlashtiruvchilar - natriy karboksimetilsellyuloza, metilsellyuloza qo‘shish tavsiya etiladi. Ular spirtlarning teri yuzasidan juda tez bug‘lanishiga to‘sqinlik qiladi va ta’sir etuvchi moddaning teri orqali uzoqroq diffuziyalanishiga yordam beradi. Quyuqlashtiruvchining konsentratsiyasi uning xususiyatlariga qarab 0,5 dan 7% gacha o‘zgarishi mumkin. Teriga yumshatuvchi ta’sirni ta’minlash uchun los’on tarkibiga glitserin qo‘shildi. Adabiyot ma’lumotlariga ko‘ra, har qanday teri turi uchun los’onlardagi glitserin konsentratsiyasi 10-15% bo‘lishi tavsiya etiladi.

Ma’lumotlarga asoslanib dorivor modda va yordamchi moddalar ob’ektlari tanlab olindi. Dorivor moddalar sifatida moychechak suyuq ekstrakti va damlamasi, tirnoqgul nastoykasi, achchiqtosh, nistatin, geksametilen tetramin, yordamchi moddalardan asos sifatida metilselluloza, NaKMS, konservantlardan nipagin, nipazol, spirt 96 %, kaliy sorbat, natriy benzoat, erituvchilar glitserin,tozalangan suv tanlab olindi[3,4].

Tajriba davomida 1-jadvalda keltirilgan dori vositasining turli tarkiblari ishlab chiqildi. Tayyorlangan tarkiblarni sifati va saqlanishdagi turg‘unliklari bo‘yicha baholandi.

Oyoq soxasidagi gipergidroz kasalliga davolash uchun los’on parafarmasevtik vositani tayyorlash uchun tanlab olingan dorivor va yordamchi moddalarni turli kombinatsiyalarda 11 ta tarkibi o‘rganildi. Yordamchi moddalarning miqdori dori shakli ega bo‘lishi kerak bo‘lgan xususiyatlar: qovushqoqlik, eritmaning bir xilligi va purkashning bir xilligi bilan bog‘liq edi.

1-jadval

Oyoq gipergidrozi kasalligini davolash uchun los'on tarkiblari

Tarkib	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9
Tirnoqgul tindirmasi	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Urotropin	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Metilsel-luloza	2,0		1,0						
NaKMS		2,0	1,0					0,6	1,0
Jelatina				3,0		2,0			
Aerosil					3,0		2,0		
Glitserin	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Spirt 96%	38,3	38,6	20,0	21,10	21,0	20,80	38,6	20,0	33,6
Moychechak damlamasi	100 mlgacha	100 mlgacha	100 mlgacha	100 mlgacha	100 mlgacha	100 mlgacha	100 mlgacha	100 mlgacha	100 mlgacha
Umumiy hajm	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

Los'on tarkibini optimal tanlash uchun ularning sifatini baholash bo'yicha tadqiqotlar o'tkazish zarur edi. Organoleptik baholash natijalariga ko'ra, bir sutka davomida 1-tarkibda kristall cho'kma, 3, 4, 7-tarkiblarda biroz loyqa, 9, 10-tarkiblarda mayda dispersli cho'kma hosil bo'ldi. Barcha tarkiblar o'ziga xos hidga ega bo'lgan och yashil-sarg'ish jigarrang tusga ega bo'lib, bu tirnoqgul nastoykasining mavjudligi bilan bog'liq. 2, 5, 6 va 8-tarkiblar vaqt davomida to'liq shaffof va barqaror bo'ldi. Lekin saqlanishning 8 kuniga kelib barqaror tarkiblarda ham xiralashish va cho'kma tushishi kuzatildi, shuning uchun keyingi izlanishlarimiz olingan tarkiblarni barqarorlashtirishga qaratildi. Turg'unlashtirish uchun konservantlardan kaliy sorbat va natriy benzoatdan foydalanildi.

2-jadval

Oyoq gipergidrozi kasalligini davolash uchun los'on turg'unlashtirilgan tarkiblari

	Tarkib	**№1**	**№2**	**№3**	**№4**	**№5**	**№6**	**№7**	**№8**	**№9**	**№10**	**№11**
1	Tirnoqgul tindirmasi	10ml	10ml	10ml	10ml	10ml	10ml	10ml	10ml	10ml	10ml	10ml
2	Urotropin	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
3	Metilselluloza	2,0		3,0	4,0	1,0						
4	NaKMS		2,0			1,0	0,5	0,6	0,8	1,0	0,6	1,0

5	Jelatina	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
6	Aərosil	0,2	0,2	0,3	0,3			0,2				
7	Glitserin	0,1	0,1			0,3	0,3	0,1				
8	Spirt 96%	38,3	38,6	38,6	10	20	21,10	21	20,80	38,6	20	33,6
9	Kaliy sorbat	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0	0,8	0,8	0,2	0,2
10	Natriy benzoat										0,2	0,2
11	Moychechak damlamasi	100ml gacha	100ml gacha	100ml gacha	100ml gacha	100ml gacha	100ml gacha	100ml gacha	100ml gacha	100ml gacha	100ml gacha	100ml gacha
	Umumiy hajm	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml	100ml

Maqbul kompozitsiyani tanlash bo‘yicha tadqiqotlarning yakuniy bosqichi yordamchi moddalarning qovushqoqligini aniqlash bo‘lib, u dozalash qurilmasi orqali los’onning ajralib chiqish tezligi va to‘liqligiga ta’sir qiluvchi asosiy ko‘rsatkichlardan biri hisoblanadi. Tayyorlangan los’onlar sifat ko‘rsatkichlari bo‘yicha tadqiqotlar tayyorlash vaqtida va 30 kun davomida saqlangandan so‘ng o‘tkazildi. Sifat ko‘rsatkichlarini o‘rganish bo‘yicha barcha ma’lumotlar 3-jadvalda keltirilgan.

3-jadval

O‘simlik ajratmalari asosidagi los’on sifat ko‘rsatkichlari

Sifat ko‘rsat-kichlar	**Me’yori**	**№1**	**№2**	**№3**	**№4**	**№5**	**№6**	**№7**	**№8**	**№9**	**№10**	**№11**
Tashqi ko‘rinishi	Shaffof yoki biroz xira suyuqlik, ozgina cho‘kma, xiralashuv bo‘lishiga yo‘l qo‘yiladi.	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	mos	mos
Rangi	Los’onni o‘ziga xos rang (damlama ga xos)	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	mos	mos	mos
Xidi	O‘ziga xos xushbo‘y xidga əga los’on	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	Mos emas	mos	mos	mos

Etil spirtining massa ulushi, %	17,0-90,0	40,2	43,1	41,2	9,6	19,6	19,2	19,8	19,9	40,2	19,2	32,25
pH ko‘rsatkichi	3.0-8.5	6,7	6,4	6,7	5,9	6,04	6,65	6,45	6,8	6,78	6,3	6,93

Oyoq gipergidrozining oldini olish uchun parafarmatsevtik vositani ishlab chiqish klinik jihatdan asoslangan antiperspirant komponentlar, samarali adsorbentlar va antiseptik komponentlarni birlashtirishni talab qiladi. Ushbu moddalarning los’on ko‘rinishidagi kombinatsiyasi qo‘llash qulayligini ta’minlaydi, chidamlilikni yaxshilaydi va asoratlar xavfini kamaytiradi.

Tadqiqotlar davomida saqlash jarayonida los’onning barqarorligi masalasiga katta e’tibor qaratildi. Aniqlanishicha, los’onning mikroblar bilan kontaminatsiyasi uni tayyorlash va xona haroratida saqlashdan 8 kun o‘tgach kuzatilgan. Los’onning mikrobiologik barqarorligiga erishish maqsadida uning tarkibiga konservant qo‘shish maqsadga muvofiqdir. Turli xil dorivor va kosmetik shakllarda qo‘llaniladigan bu moddalarning assortimenti juda keng. Los’on muhitiga qo‘yiladigan talabni - kuchsiz kislotali bo‘lishi kerakligini hisobga olgan holda, nipagin, nipazol, kaliy sorbat, natriy benzoatdan 0,1% dan 0,8% gacha bo‘lgan konsentratsiyalarda o‘rganildi. 12 oy davomida saqlanganda maksimal mikrobiologik barqarorlikni 0,2% konsentratsiyadagi kaliy sorbat va 0,2% kontsentratsiyada natriy benzoat aralashmasi ta’minladi. Konservantning muvaffaqiyatli tanlanishi nafaqat uning los’on tarkibidagi past konsentratsiyasi, balki antiseptik xususiyatlari bilan ham asoslanadi, bu esa tavsiya etilgan los’onning ta’sirini foydali tarzda to‘ldiradi.

Shunday qilib, olingan natijalar asosida oyoq gipergidrozi kasalligini davolash uchun los’on tarkibi tanlandi va texnologiyasi ishlab chiqildi:

tirnoqgul nastoykasi	10,0
Urotrapin	5,0
NaKMS	1,0
Glitserin	10,0
Spirt 96 %	33,6
Kaliy sorbat	0,2
Natriy benzoat	0,2
Moychechak damlamasi	100,0 gacha
Umumiy massa	100,0

Oyoq soxasidagi gipergidroz kasalliga davolash uchun los’on parafarmatsevtik vositani tayyorlash uchun tanlab olingan dorivor va yordamchi moddalarni turli kombinatsiyalarda 11 ta tarkibi o‘rganildi. Yordamchi moddalarning miqdori dori shakli ega bo‘lishi kerak bo‘lgan xususiyatlar: qovushqoqlik, eritmaning bir xilligi va purkashning bir xilligi bilan bog‘liq edi. Maqbul kompozitsiyani tanlash bo‘yicha tadqiqotlarning yakuniy bosqichi yordamchi moddalarning qovushqoqligini aniqlash bo‘lib, u dozalash qurilmasi orqali los’onning ajralib chiqish tezligi va

to‘liqligiga ta’sir qiluvchi asosiy ko‘rsatkichlardan biri hisoblanadi.

Xulosalar: Tayyorlangan los’onlar sifat ko‘rsatkichlari bo‘yicha tadqiqotlar tayyorlash vaqtida va 3 oy davomida saqlangandan so‘ng o‘tkazildi. Shunday qilib, olingan natijalar asosida oyoq gipergidrozi kasalligini davolash uchun tarkibi tanlandi va texnologiyasi ishlab chiqildi: tirnoqgul nastoykasi, urotrapin, NaKMS, glitserin, spirt 96%, kaliy sorbat, natriy benzoat, moychechak damlamasi.

Adabiyotlar ro‘yxati:

1. Комисаренко, Н.Ф. Антигрибковая активност некоторых природных флавоноидов, фуранохромонов, кумаринов и-антрахинонов / Н.Ф: Комиссаренко, С.Э. Дмитрук, А.Н. Комисаренко// Раст. ресурсы. - 1991. Т. 27, Вып. 1.-С.3-9.

2. Выбор и биофармацевтическое исследование вспомогателных композиций для некоторых интраназалных и трансдермалных лекарственных форм/Э.Ф. Степанова, Э.В. Ковтун, Л.В. Погребняк [и др.] //Медицинский вестник Башкортостана. 2022. - Т. 17. - № 2 (98). - С. 40-46.

3. Baratova M.B., Karieva E.S. Selection of the composition and development of technology of medical-cosmetic lotion based on plant extract //American Journal of Biomedical Sciences and Pharmaceutical Innovation.-2022.-Vol. 02 (12).-P. 1-7 (ISSN: 2771-2753; ResearchBib=13,32).

4. М.Б.Баратова, Н.М.Ризаева, Н.Х.Арипова. Разработка состава и технологии лечебно-профилактического лосьона для проблемной кожи/ Фармация ва фармакология.- 2024.-№1.-48-53.С

ВЫБОР СОСТАВА ПАРАФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛОСЬОНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПЕРГИДРОЗА НОГ

Ризаева Нилуфар Мухутдиновна,
Арипова Нозима Хакимджановна,
Курбанбаева Мунира

Ташкентский фармацевтический институт, город Ташкент, Республика Узбекистан
e-mail: nozima1108@list.ru

Аннотация. Изучено 11 составов лекарственных и вспомогательных веществ в различных комбинациях, отобранных для приготовления лосьона для лечения гипергидроза нижних конечностей. Из качественных показателей подготовленных лосьонов были изучены внешний вид, цвет, запах, массовая доля этилового спирта, показател pH. Эти показатели проводились во время подготовки исследований и после их хранения в течение 3 месяцев. Таким образом, на основании полученных результатов был выбран состав и разработана технология лосьона для лечения гипергидроза нижних конечностей состоящий из: настойки календулы, уротрапина, NaКМЦ, глицерин, спирт этилового 96%, сорбата калия, бензоата натрия, настоя ромашки.

Ключевые слова: лосьон, гипергидроз, кожа, настой, стабильность, показатели качества, лекарственное вещество, вспомогательное вещество.

SELECTION OF THE COMPOSITION FOR A PARAPHARMACEUTICAL LOTION FOR THE PREVENTION OF FOOT HYPERHIDROSIS

Rizaeva Nilufar Mukhutdinovna,
Aripova Nozima Khakimjanovna,
Kurbanbaeva Munira

Tashkent Pharmaceutical Institute
Tashkent, Republic of Uzbekistan
e-mail: nozima1108@list.ru

Abstract. Medicinal and auxiliary substances in various combinations were studied for the preparation of a lotion for the treatment of hyperhidrosis of the lower extremities. Among the qualitative indicators of the prepared lotions, the following were studied: appearance, color, odor, mass fraction of ethyl alcohol, and pH value. These indicators were assessed at the time of preparation and after 3 months of storage. Thus, based on the results obtained, a composition was selected and a technology was developed for a lotion to treat hyperhidrosis of the lower extremities, consisting of: calendula tincture, urotropin, NaCMC, glycerin, 96% ethyl alcohol, potassium sorbate, sodium benzoate, and chamomile infusion.

Keywords: lotion, hyperhidrosis, skin, infusion, stability, quality indicators, medicinal substance, auxiliary substance.

УДК. 615.074.615.543.4

ХЛОРПИРАМИННИ СУВЛИ МУҲИТДАН ЭКСТРАКЦИЯ ШАРОИТЛАРИНИ ЎРГАНИШ

Сапаева Лолахон Умрбековна, Усманалиева Зумрад Уктамовна

Фармацевтика таълим ва тадқиқот институти,
Тошкент ш.,Ўзбекистон Республикаси
E-mail: safayevalola71@gmail.ru

Аннотация. *Хлорпираминни сувли муҳитдан экстракциялаб олишнинг мўътадил шароитлари (pH-муҳитини таъсири, органик эритувчи табиати, экстракция сони ва электролитлар таъсири ўрганилган. Бунда эритма муҳитининг pH кўрсаткичи 4,01 бўлганда экстрагент сифатида хлороформдан фойдаланиб экстракция сонини беш мартага етказилганда, хлорпираминни 82,71% миқдорда экстракция қилиб олиш мумкинлиги аниқланди. Ишлаб чиқилган экстракция шароитларини хлорпираминни биологик суюқликлардан ажратиб олишда фойдаланилди ва ижобий натижаларга эришилди.*

Таянч иборалар. *Хлорпирамин, хлороформ, экстракция, pH муҳит, органик эритувчилар, электролитлар таъсири, экстракция сони, УБ-спектрофотометрия.*

Кириш. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, аллергик касалликлар дунё аҳолисининг 15-30 фоизини ташкил қилади. Бу турли хил аллергик касалликларни тарқалиш даражаси бўйича юрак-қон томир ва онкологик касалликлар билан бир хил даражада эканлигини кўрсатади. Шунинг учун ҳам замонавий тиббиёт амалиётида антигистаминлардан фойдаланиш кўпаймоқда. Хлорпирамин биринчи авлод антигистаминларнинг этилендиамин гуруҳига киради, кўп тармоқли фармакологик таъсири бўйича аллергияга ва яллиғланишга қарши таъсири билан ажралиб туради. Препарат турли хил шаклларда (таблеткалар, инъекция эритмалар, малҳамлар, кремлар) ишлаб чиқарилади ва кўплаб савдо номларига эга (хлорпирамин, супрастин, аллергосан, синопен, авапин ва бошқалар). Малҳам ва кремлар таркибида 0,1% хлорпирамин гидрохлорид, инъекцион дори шакли таркибида 20 мг/мл ва таблеткалар таркибида 25 мг хлорпирамин гидрохлоридни ўз ичига олган. Препарат анальгетиклар, психотроп дорилар ва спиртли ичимликлар билан бир вақтда қўлланилганда гиёҳванд моддаларнинг токсик таъсирини кучайтиради, бу интоксикация ташхисини оширади. Ундан кенг кўламда қўлланилиши оқибатида заҳарланиш ҳолатлари кузатилганлиги адабиётларда келтирилган. Хлорпираминнинг заҳарлилик даражасини

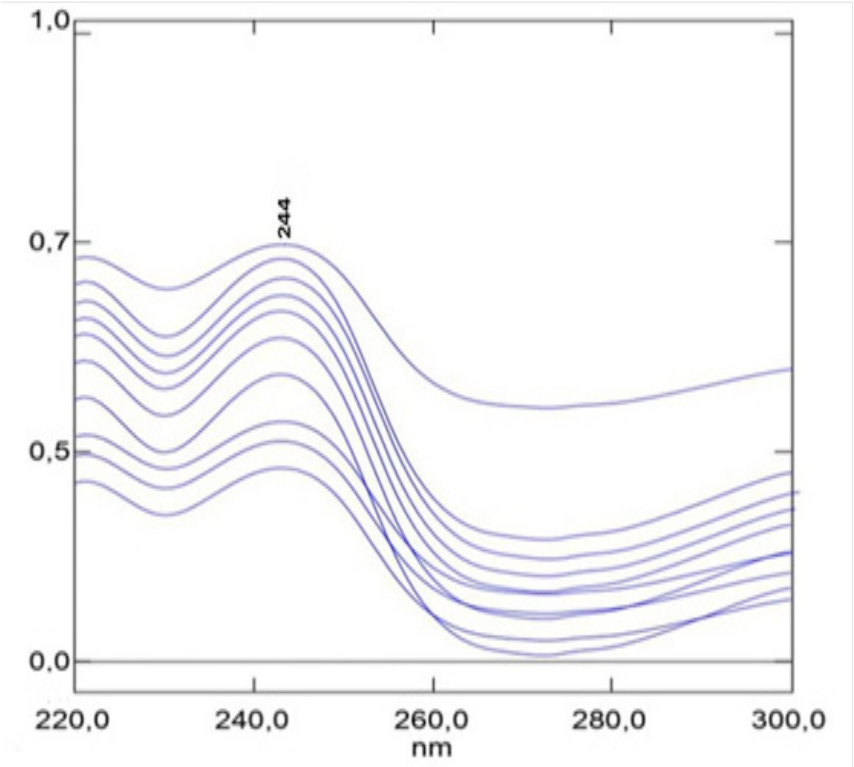
инобатга олиб, у билан ўткир заҳарланиш ҳолатлари юз берганда инсонларга тез-тиббий ёрдам кўрсатиш учун тўғри ташхис қўйиш муҳим аҳамиятга эга. Суд-кимё амалиётида заҳарли моддаларни биологик объектлар ва биологик суюқликлардан ажратиб олиш усулини ишлаб чиқиш долзарб вазифалардан саналади[1,2].

Тадқиқотнинг мақсади: хлорпираминни сувли муҳитдан ажратиб олишнинг мўътадил шароитларини (pH-муҳитининг таъсири, органик эритувчи табиати, экстракция сони ва электролитлар таъсири) ўрганишдан иборат.

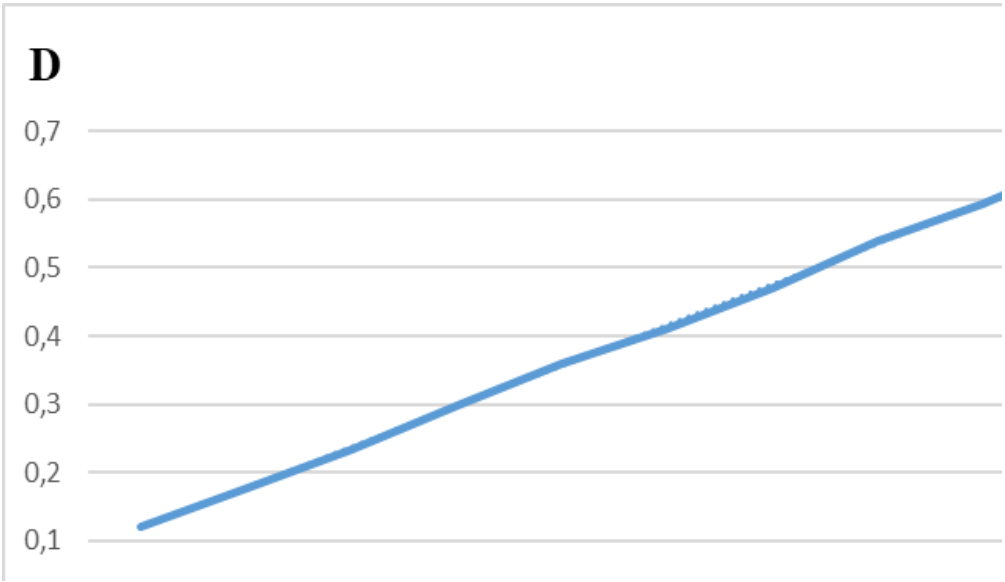
Усуллар ва услублар: Хлорпираминни сувли муҳитдан экстракциялаб ажратиб олиш жараёнига органик эритувчи табиатининг таъсирини ўрганиш Хлорпираминни сувли муҳитдан экстракция қилиб ажратиб олишда қўлланилаётган органик эритувчи табиатининг таъсирини ўрганиш мақсадида бир қатор органик табиатли эритувчилардан фойдаланилди: жумладан, гексан ($Т_{қай}$=68,7ºС), диэтил эфири ($Т_{қай}$=34,6ºС), бутанол ($Т_{қай}$=117,7ºС), этилацетат ($Т_{қай}$=77,1ºС), хлороформ ($Т_{қай}$=61,2ºС) ҳамда бензол (Тқай-=80,1ºС). Хлорпираминнинг сувли муҳитдан ажратиб олинишига pH кўрсаткичининг таъсирини ўрганиш мақсадида стандарт фиксанал лар ёрдамида (ГОСТ 8.135 - 74 талабларига мувофиқ, pH стандарт) pH - муҳитининг кўрсаткичлари 1,68; 3,56; 4,01; 6,86; 9,18 ва 12,45 га тенг бўлган эритмалар тайёрланди. Тажрибани ўтказиш учун ҳажми 100 мл ли герметик ёпиладиган конуссимон колбаларга турли pH кўрсаткичли эритмалардан 9 мл дан солиниб, устига концентрацияси 100 мкг/мл бўлган хлорпираминнинг ишчи стандарт эритмасидан 1 мл қўшилди. Кейин ҳар бир колбага 10 мл дан танланган органик эритувчилар қўшилиб, механик чайқатгич ёрдамида 15 дақиқа давомида бир маромда аралаштирилди. Колбаларда қатламларлар тўлиқ алохида икки қисмга ажралиб чиқиши учун колбалар 5 дақиқа тиндирилди. Ҳосил бўлган органик эритувчи қавати ажратгич воронкаси орқали олдиндан 5 г сувсиз натрий сульфат солинган ва эритувчи билан намланган фильтр қоғоз ёрдамида тоза чинни идишларга фильтрация қилиб олинди. Фильтр юзаси 3-5 мл органик эритувчи билан чайилиб, олинган чайинди асосий экстрактга қўшилди. Олинган экстрактлар таркибидаги органик эритувчилар иссиқ ҳаво оқими таъсирида тўлиқ қуригунга қадар буғлатиб юборилди [3]. Ҳосил бўлган қуруқ қолдиқ 96 фоизлик этил спиртида эритилиб, 25 мл ли ўлчов колбасига ўтказилди ва белгиланган чизиққача етказилди. Олинган эритмалар “Agilent Technologies” компаниясининг 8453E Spectroscopy System русумли УБ-спектрофотометрида, 10 мм кювета қалинлигида ва 244 нм тўлқин узунлигида фотометрик таҳлил қилинди. Бунда солиштирилувчи эритма сифатида 96% ли этил спирти ишлатилди. Текширилаётган хлорпираминнинг миқдорий кўрсаткичлари унинг стандарт эритмалари асосида олдиндан тайёрланган калибрлаш градиенти (чизмаси) орқали ҳисоблаб топилди. Бунда хлорпираминнинг 1,0-5,5 мкг/мл оралиғидаги ишчи стандарт эритмалари тайёрланиб, юқоридаги каби спектрофотометрик шароитда (кювета қалинлиги 10 мм, тўлқин узунлиги 244 нм) таҳлил этилди.

Олинган тажриба натижалари асосида хлорпираминнинг солиштирма ва моляр нур ютиш кўрсаткич қийматлари ҳисоблаб чиқилди [4,5,6].

Натижалар: Бажарилган таҳлил натижалари 1,2-расм ва 1-жадвалда келтирилган.



1-расм. **Хлорпираминни ишчи стандарт эритмаларининг нур ютиш кўрсаткичлари**



2-расм. **Хлорпираминнинг оптик зичлигининг концентрацияга боғлиқлик чизмаси**

1-жадвал

Хлорпираминнинг солиштирма ва моляр нур ютиш кўрсаткичларини аниқлаш натижалари

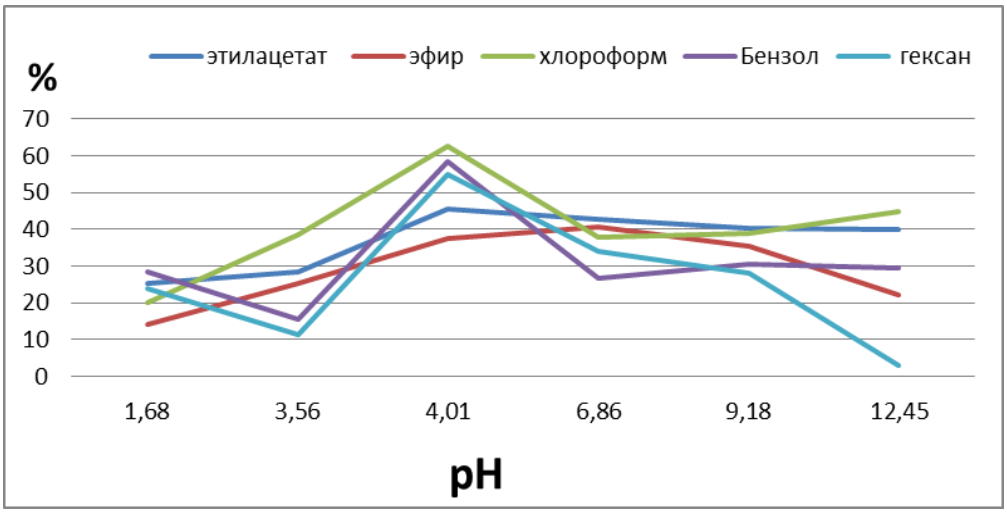
Модда миқдори, мкг/мл	Оптик зичлик (D)	Солиштирма нур ютиш кўрсаткичи(E)	Моляр нур ютиш кўрсаткичи()
1,0	0,121	121	3506
1,5	0,176	117	3400
2,0	0,234	117	3390
2,5	0,298	119	3454
3,0	0,359	120	3468
3,5	0,411	117	3402
4,0	0,471	118	3412
4,5	0,540	120	3477
5,0	0,593	119	3437
5,5	0,661	120	3482
Ўртача		119	3443

Олиб борилган таҳлил натижаларига кўра, хлорпираминни ўртача солиштирма нур ютиш кўрсаткичи 119 ва ўртача моляр нур ютиш кўрсаткичи 3443 қийматларига мослиги аниқлаб олинди.Ушбу натижалар асосида сувли муҳитдан хлорпираминнинг экстракция жараёнини олиб боришда органик эритувчилар ва pH кўрсаткичининг таъсирини ўрганиш натижалари амалга оширилди. Тажриба натижалари 2-жадвал ва 3-расмда келтирилган.

2-жадвал

Сувли муҳитдан хлорпираминни экстракциясига органик эритувчи ва pH кўрсаткичининг таъсирини ўрганиш натижалари (n=1)

Муҳитнинг pH кўрсаткичи	Органик эритувчи									
	этилацетат		эфир		хлороформ		бензол		гексан	
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
1,68	25,36	25,36	14,2	14,2	20,16	20,16	28,26	28,26	23,94	23,94
3,56	28,24	28,24	25,12	25,12	38,4	38,4	15,37	15,37	11,17	11,17
4,01	45,54	45,54	37,38	37,38	62,43	62,43	58,54	58,54	54,91	54,91
6,86	42,83	42,83	40,42	40,42	37,63	37,63	26,52	26,52	34,03	34,03
9,18	40,34	40,34	35,37	35,37	38,94	38,94	30,34	30,34	28,08	28,08
12,45	39,74	39,74	22,01	22,01	44,83	44,83	29,37	29,37	2,87	2,87



3-расм. **Сувли муҳитдан хлорпираминни экстракциясига органик эритувчи ва pH кўрсаткичининг таъсирини ўрганиш чизмаси**

Олиб борилган таҳлил натижаларига асосан, хлорпираминни сувли муҳитдан pH=4,01 шароитда хлороформ билан бир марта экстракцияланганда 62,43 % миқдорда аниқлаб олишга эришилди.

Тадқиқотларнинг кейинги босқичида хлорпираминнинг экстракциясига экстракция сони ва электролитларнинг таъсири ўрганилди.

Суд-кимё амалиётида аммоний сульфат, натрий хлорид тузлари электролит сифатида кенг қўлланилади. Шундан келиб чиққан ҳолда, ушбу электролитларнинг хлорпираминни сувли қатламдан экстракция қилиш жараёнига таъсири ўрганилди.

Электролитларнинг экстракция даражасига таъсирини ўрганиш қуйидагича олиб борилди. Бунинг учун натрий хлорид ҳамда аммоний сульфатнинг 5% ва 25% тўйинган эритмалари тайёрланди. Сўнгра ажратгич воронкада 9 мл pH=4,01 буфер эритма, 2 мл миқдорда электролит ҳамда1 мл таркибида 100 мкг сақлаган хлорпираминнинг ишчи эритмасидан қўшилди ва юқорида келтирилган шароитда хлорпираминнинг экстракцияси амалга оширилди. Шу билан бирга моддaнинг органик қатламга тўлиқ ўтишига экстракция сонининг таъсирини ўрганиш мақсадида хлороформ билан 1,2,3,4,5 марта экстракция олиб борилди. Экстрактдан органик эритувчилар иссиқ ҳаво оқимида қуруқ қолдиқ қолгунча буғлатилди. Қуруқ қолдиқни 96% этил спиртида эритилиб, ҳажми 10 млга етказилди ва ундан 1 мл олиб, 25 мл ҳажли ўлчов колбасига солиб, ҳажми чизиғигача 96% этил спирти билан етказилди ва спектрофотометрик усул ёрдамида таҳлил қилинди. Тажриба натижалари 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

Хлорпираминни экстракциясига электролит ва экстракция сонининг таъсири (n=5)

Электролит	Экстракция сони ва ажратиб олинган хлорпирамин миқдори									
	1 марта		2 марта		3марта		4 марта		5 марта	
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
Электролит қўшилмаган	62,43	62,43	67,76	67,76	72,01	72,01	82,52	82,52	82,71	82,71
NaCl	62,43	62,43	66,45	66,45	71,88	71,88	82,52	82,52	82,51	82,51
$(NH_4)_2SO_4$	61,95	61,95	67,76	67,76	71,61	71,61	81,82	81,82	82,35	82,35

Олиб борилган таҳлил натижаларига асосан, хлорпираминни экстракция жараёнига натрий хлор хамда аммоний сульфат электролитлари сезиларсиз таъсир кўрсатди. Экстракция сонини 5 марта олиб борилганда хлорпираминни 82,71% миқдорида аниқлаб олишга эришилди.

Хулосалар: Сувли муҳитдан хлорпираминни экстракциясига таъсир этувчи омиллар: органик моддалар табиати, эритманинг pH муҳити, экстракция сони, электролитлар таъсири ўрганилди. Бунда эритма муҳитининг pH кўрсаткичи 4,01 га келтирилиб, экстрагент сифатидахлороформдан фойдаланилганда ва электролит қўшмасдан экстракция сони беш мартага етганда 82,71% миқдорида экстракциялаб олишга эришилди. Ишлаб чиқилган экстракциялаш шароитларини биологик суюқликлардан хлорпираминни ажратиб аниқлашда қўлланилди ва ижобий натижаларга эришилди. Ишлаб чиқилган экстракциялаш услуби хлорпираминдан ўткир заҳарланиш ҳолатларида уни тезкор усуллар ёрдамида аниқлаб, инсонларга шошилинч тиббий ёрдам кўрсатиш имконини беради.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринбергер. Аллергические болезни: диагностика и лечение - М.: ГЭОТАР, 2000. – 768 с.

2. Морозова С.В., Лусс Л.В. Хлорпирамин: современные аспекты применения // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 1. С. 137–139.

3. Усмоналиева З. Ў. Дерозал пестицидининг кимё-токсикологик таҳлил усулларини ишлаб чиқариш. – Тошкент, 2012. – 135 б.

4. Sapayeva L.U., Usmanaliyeva Z.U. Suprastin dori vositasini UB-spektrofotometrik usulda tahlili // Farmatsiya jurnali. -Toshkent, 2025. -№1, -B.60-64.

5. Abdullabekova N.A.,Usmanaliyeva Z.U. Development of UV-spectrophotometric analysis methods for torasemide // “Actual problems of the chemistry of natural copounds” Scientific and practical conference of young scientist. -Tashkent, 2025. -P.30.

6. Усманалиева З.У., Тожиев М.А. Альбендазол дори воситасини сувли муҳитдан экстракция шароитларини ўрганиш // Фармацевтика журнали. № 4, -Тошкент, 2014. -Б. 58-61.

ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ ХЛОРПИРАМИНА В ВОДНОЙ СРЕДЕ

Сапаева Лолахан Умрбековна,
Усманалиева Зумрад Уктамовна

Фармацевтический институт образования и исследований, город Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация. *Изучены оптимальные условия экстракции хлорпирамина из водной среды (влияние pH среды, природа органического растворителя, кратность экстракции и влияние электролитов). Установлено, что при значении pH раствора 4,01, использовании хлороформа в качестве экстрагента и увеличении кратности экстракции до пяти раз, возможно экстрагировать хлорпирамина в количестве 82,71%. Разработанные условия экстракции были применены для выделения хлорпирамина из биологических жидкостей, при этом достигнуты положительные результаты.*

Ключевые слова: *хлорпирамин, хлороформ, экстракция, pH среда, органические растворители, влияние электролитов, кратность экстракции, УФ-спектрофотометрия.*

STUDYING CHLOROPYRAMINE EXTRACTION CONDITIONS IN AN AQUATIC ENVIRONMENT

Lolakhan Umrbekovna Sapaeva,
Zumrad Uktamovna Usmanalieva

Pharmaceutical Education and Research Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Abstract. *Optimal conditions for chloropyramine extraction from an aqueous medium (including the influence of pH, the nature of the organic solvent, the extraction rate, and the influence of electrolytes) were studied. It was found that, with a solution pH of 4.01, using chloroform as the extractant, and increasing the extraction rate up to five times, 82,71% of chloropyramine can be extracted. The developed extraction conditions were applied to the isolation of chloropyramine from biological fluids, achieving positive results.*

Key words: *chloropyramine, chloroform, extraction, pH, organic solvents, effect of electrolytes, extraction rate, UV spectrophotometry.*

УДК 615.212:615.07

СТРУКТУРИРОВАННЫЙ КОНТЕНТ-АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУРЫ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Тиллаева Гулнора Урунбаевна[1], Кахоров Муроджон Болтаевич[2], Тиллаева Умида Махмуджановна[1]

[1] Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Узбекистан
[2] ГУ «Центр надлежащих практик» при Агентстве по развитию медицинской и фармацевтической отрасли, г. Ташкент, Узбекистан
E-mail:gulnoratillaeva@gmail.com

Аннотация. *Проведён структурированный контент-анализ номенклатуры анальгетических и нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, зарегистрированных в Республике Узбекистан. Из полного Государственного реестра лекарственных средств (8282 позиции) методом фильтрации по коду АТХ выделено 573 позиции анальгетиков групп M01A, N02A и N02B. Каждая позиция классифицирована по происхождению, лекарственной форме, составу, природе и типу действия. Установлено, что основная доля рынка приходится на препараты зарубежного производства (44,3 %), а в сегменте комбинированных препаратов зависимость от импорта максимальна. Полученные результаты обосновывают целесообразность разработки и стандартизации нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов в рациональных лекарственных формах для отечественного производства.*

Ключевые слова. *Структурированный контент-анализ, нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты, анальгетики, комбинированные препараты, Государственный реестр лекарственных средств.*

Введение. Мировая фармацевтическая промышленность в XXI век вступила с мощным арсеналом лекарственных средств и производит десятки тысяч наименований лекарственных препаратов (ЛП). В настоящее время наиболее актуальными вопросами рационального применения лекарственных средств является возможность оценки эффективности, безопасности и качества находящихся в обращении лекарственных препаратов на протяжении всего их «жизненного цикла»: от разработки, критериев качества предрегистрационных исследований, процедуры экспертизы до выхода в широкую клиническую практику и периода пребывания на фармацевтическом рынке [1].

Проблема лекарственного обеспечения, рациональной и безопасной фармакотерапии в настоящее время стала одной из наиболее актуальных задач деятельности клиницистов и

фармацевтов. Это связано, с одной стороны, с постоянно увеличивающимся рынком лекарственных средств (ЛС) и объёмом научной информации, с другой – с необходимостью определять наиболее востребованные группы и классы ЛС [2,3,4]. Противовоспалительные (нестероидные) лекарственные средства– (НПВС) занимают одно из первых мест по частоте клинического использования. Представляет интерес изучения номенклатуры группы противовоспалительных ЛП, определение соответствия её состава современным методам лечения.

Известно, что для лечения ревматических, артрозных и других воспалительных заболеваний широко используются НПВС. Они являются базисными препаратами в фармакотерапии многих хронических и острых болезней, нормализующими биохимические показатели и функциональное состояние клеток крови, а также соединительных тканей. Более тридцати миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВС, причём 40 % этих пациентов старше 60 лет и около 20 % – стационарные больные [5,6]. Большинство НПВС относятся к безрецептурным ЛП, что означает широкую доступность и зачастую бесконтрольное использование препаратов данной категории.

В целях новой Стратегии развития Узбекистана на 2022–2026 годы определены такие важные задачи, как увеличение объёмов производства продукции фармацевтической промышленности в 3 раза и доведение уровня обеспеченности местного рынка до 80 %. В связи с этим важное значение приобретает разработка новых эффективных лекарственных средств, установление норм их качества в соответствии с международными требованиями.

Изучение фармацевтического рынка ЛС нестероидного противовоспалительного ряда, зарегистрированных в Республике Узбекистан, для определения их востребованности является актуальной проблемой.

Цель исследования. Целью настоящего исследования является изучение по нескольким осям классификации общих и индивидуальных свойств препаратов, входящих в группу анальгетиков и НПВС, и проведение контент-анализа номенклатуры противовоспалительных средств, зарегистрированных в Республике Узбекистан, с целью обоснования актуальности разработки оригинальных лекарственных средств для отечественного производства.

Материалы и методы. Исходные данные для проведения ассортиментного и контент-анализа получены из официальных источников Государственного реестра лекарственных средств и изделий медицинского назначения, разрешённых к применению в медицинской практике на территории Республики Узбекистан [7].

Контент-анализ (англ. content analysis; content – содержание) – формализованный метод изучения текстовой и графической информации, заключающийся в переводе изучаемой информации в количественные показатели и её статистической обработке. Из полного реестра (8282 позиции) методом фильтрации по коду АТХ выделены анальгетики трёх групп: M01A (нестероидные противовоспалительные препараты), N02A (опиоидные/наркотические анальгетики) и N02B (анальгетики-ан-

типиретики, ненаркотические). Итого – 573 позиции. Каждая позиция классифицирована по происхождению, лекарственной форме, составу (моно-/комбинированные), природе (синтетические/растительные) и типу действия (наркотические/ненаркотические).

В исследовании нами была разработана и использована следующая схема проведения контент-анализа (рис. 1).

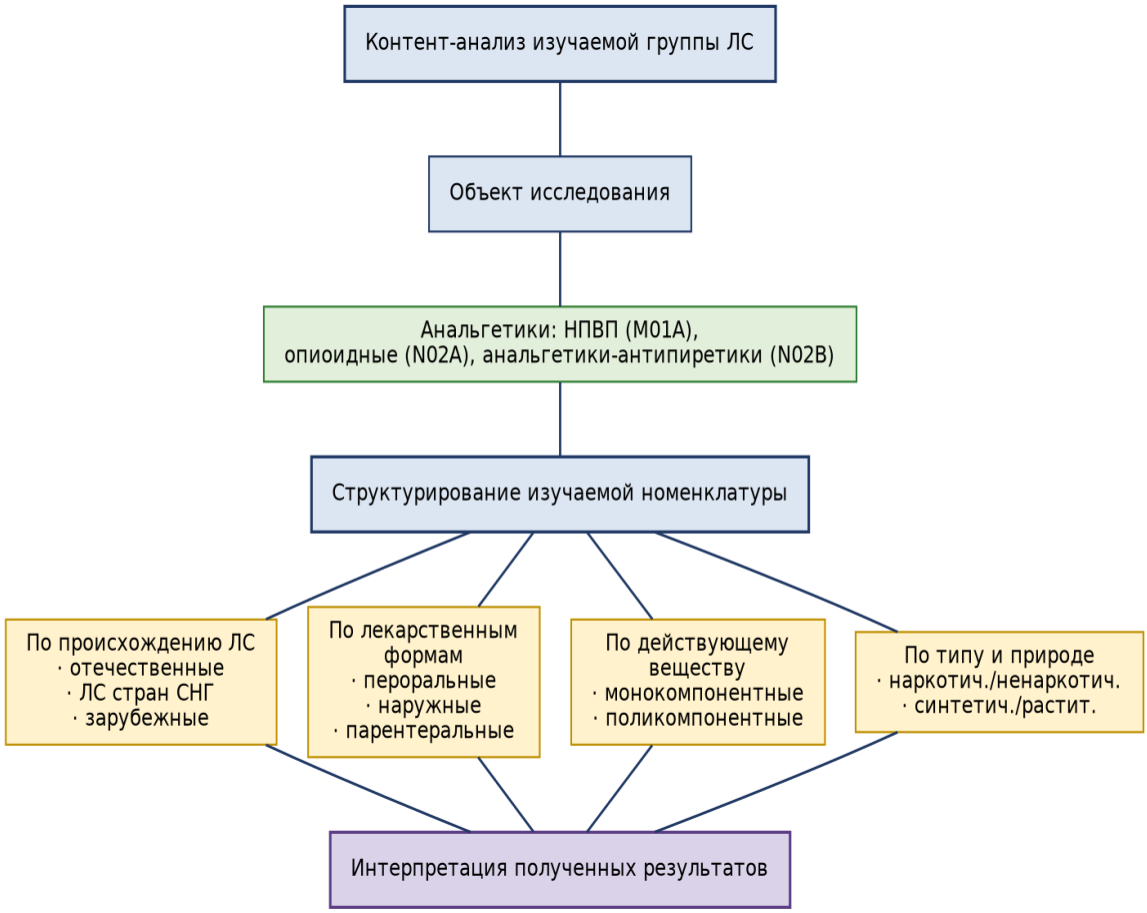


Рисунок 1. **Общая схема проведения контент-анализа номенклатуры анальгетиков**

Результаты и обсуждение. Анализ изменения соотношения номенклатурных позиций противовоспалительных лекарственных средств по происхождению (странам) представлен в табл. 1, рис.2.

Таблица 1.

Распределение анальгетиков по происхождению (группам стран)

Группа стран	Количество позиций	Доля, %
Зарубежные	254	44.3
Страны СНГ	90	15.7
Отечественные (Узбекистан)	229	40.0
ИТОГО	**573**	**100,0**

Как видно из табл. 1, основная доля номенклатуры анальгетиков приходится на препараты зарубежного производства – 254 позиции (44,3 %). Отечественные производители занимают 229 позиций (40,0 %), препараты из стран СНГ – 90 позиций (15,7 %). Таким образом, с учётом импорта из стран СНГ суммарная доля импортной продукции достигает 60 % против 40 % отечественной, что свидетельствует о значительной зависимости внутреннего рынка от импорта.



Рисунок 2. **Распределение анальгетиков по происхождению**

Анализ ассортимента по лекарственным формам представлен в табл. 2,рис 3.

Таблица 2.

Распределение анальгетиков по лекарственным формам

Лекарственная форма	Количество	Доля, %
Таблетки	206	36.0
Инъекционные	197	34.4
Порошки/гранулы	58	10.1
Пероральные жидкие (сироп/суспензия/капли)	46	8.0
Суппозитории	27	4.7
Капсулы	20	3.5
Наружные (гель/мазь/пластырь)	15	2.6
Прочие	4	0.7
ИТОГО	**573**	**100,0**

Среди лекарственных форм преобладают таблетки (206 позиций) и инъекционные формы (197 позиций). Мягкие лекарственные формы представлены ограниченно: суппозитории – 27 позиций, наружные формы (гели, мази, пластыри) – 15 позиций. При этом комбинированных анальгетиков в форме суппозиториев в реестре выявлено лишь одна позиция, что указывает на практически незанятую нишу мягких (ректальных) лекарственных форм комбинированного действия.



Рисунок 3. **Распределение анальгетиков по лекарственным формам**

Анализ по составу (моно- и комбинированные препараты) с учётом происхождения представлен в табл. 3, рис.4

Таблица 3.

Распределение моно- и комбинированных анальгетиков по группам стран

Группа стран	Монопрепараты	Комбинированные	Всего
Отечественные	172	57	229
Страны СНГ	71	19	90
Зарубежные	161	93	254
ИТОГО	**404**	**169**	**573**

Комбинированные препараты составляют 169 из 573 позиций (29,5 %). Существенно, что в сегменте комбинированных анальгетиков доминируют препараты зарубежного производства – 93 позиции, тогда как отечественных лишь 57. Таким образом, в наиболее технологически ёмком и коммерчески

привлекательном сегменте комбинированных препаратов отечественные производители отстают в наибольшей степени, что определяет здесь максимальный потенциал импортозамещения.

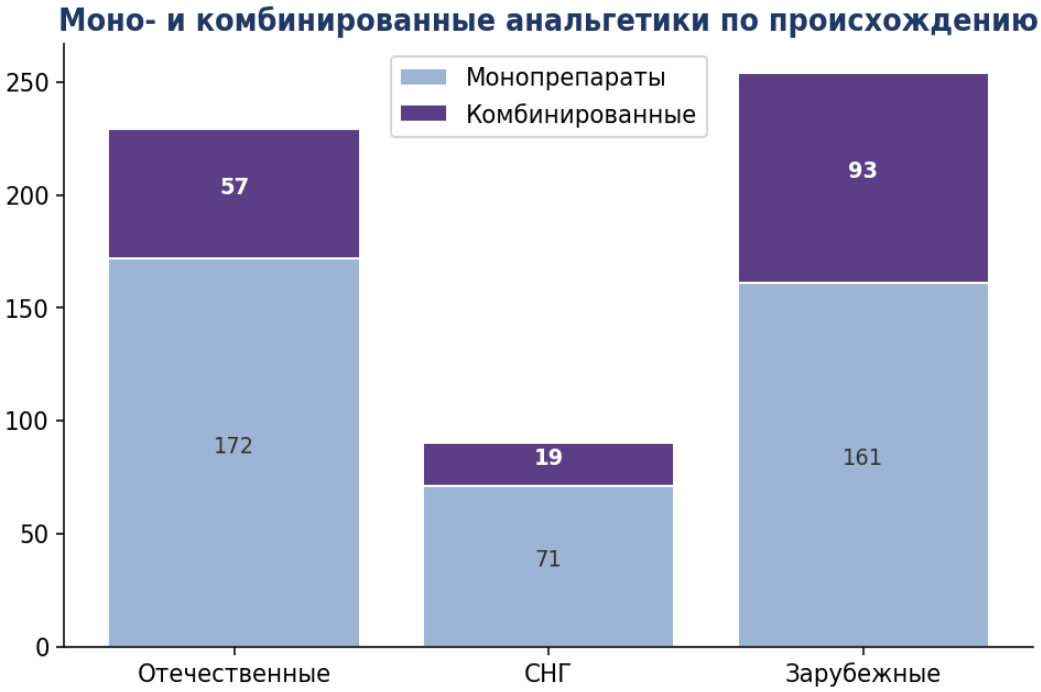


Рисунок 4. **Соотношение моно- и комбинированных анальгетиков по происхождению**

Распределение анальгетиков по природе и типу действия представлены в табл. 4.

Таблица 4.

Распределение анальгетиков по природе и типу действия

Признак классификации	Категория	Количество	Доля, %
Природа	Синтетические	568	99.1
	Растительные	5	0.9
Тип действия	Ненаркотические	551	96.2
	Наркотические	22	3.8

Подавляющее большинство анальгетиков относятся к синтетическим (568 из 573); растительные представлены лишь 5 позициями. По типу действия ненаркотические составляют 551 позицию, наркотические (опиоидные) – 22.

Отдельный интерес представляет анализ динамики регистрации анальгетических препаратов за последние

годы. В качестве временного параметра использована дата регистрации (перерегистрации) лекарственного средства. Результаты анализа за период 2023 г. – первое полугодие 2026 г. представлены в табл. 5 и на рис. 5, 6.

Таблица 5.

Динамика регистрации анальгетиков за 2023-2025 г.г. и 2026 г. (первое полугодие)

Год регистрации	Всего позиций	Отечественные	Страны СНГ	Зарубежные	в т.ч. комбинированные
2023	45	21	5	19	9
2024	60	31	9	20	10
2025	138	81	18	39	32
2026*	49	18	11	20	9
ИТОГО	**292**	**151**	**43**	**98**	**60**

** Данные за 2026 г. приведены за первое полугодие (по состоянию на дату выпуска реестра).*

Как видно из табл. 5, за анализируемый период зарегистрировано и перерегистрировано 292 позиций анальгетических препаратов. Наибольшая активность отмечена в 2025 г. – 138 позиций, что более чем вдвое превышает показатели 2024 г. (60) и втрое – 2023 г. (45). Существенно, что рост обеспечен преимущественно за счёт отечественных производителей: в 2025 г. на их долю пришлась 81 позиция из 138 (58.7 %), тогда как в 2023 г. – лишь 21 из 45 (46.7 %).

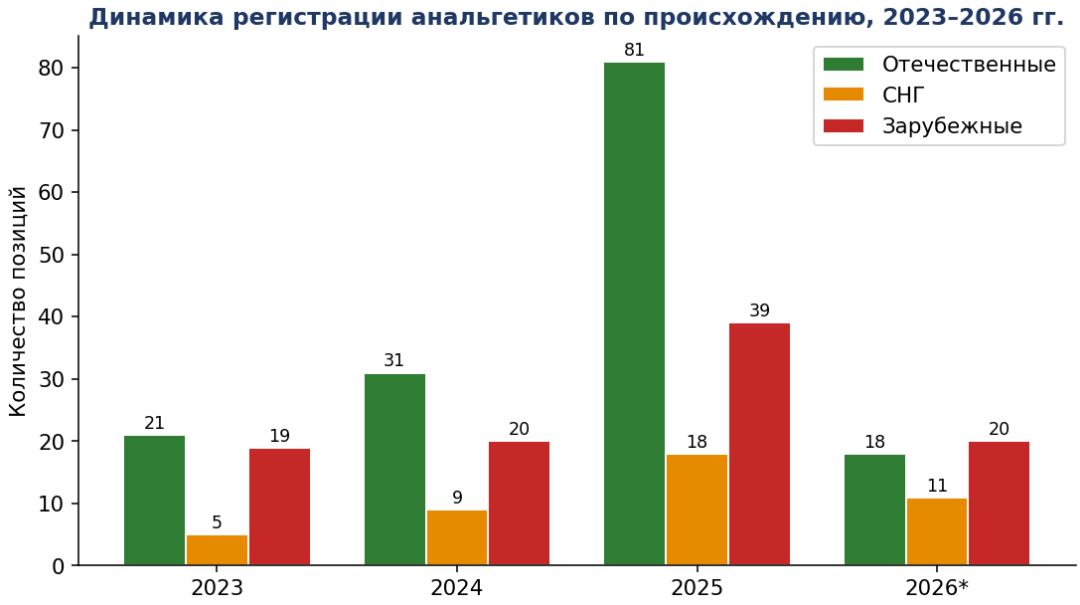


Рисунок 5. **Динамика регистрации анальгетиков по происхождению, 2023–2026 гг.**

Анализ динамики регистрации комбинированных препаратов (рис. 6) показывает, что их доля в общем объёме регистраций остаётся стабильно невысокой: за весь период комбинированными являются 60 позиций из 292 (20.5 %). Наибольшее число комбинированных препаратов зарегистрировано в 2025 г. – 32 позиций. Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на общий рост регистрационной активности отечественных производителей, сегмент комбинированных анальгетиков развивается менее интенсивно и сохраняет значительный потенциал для разработки новых препаратов.

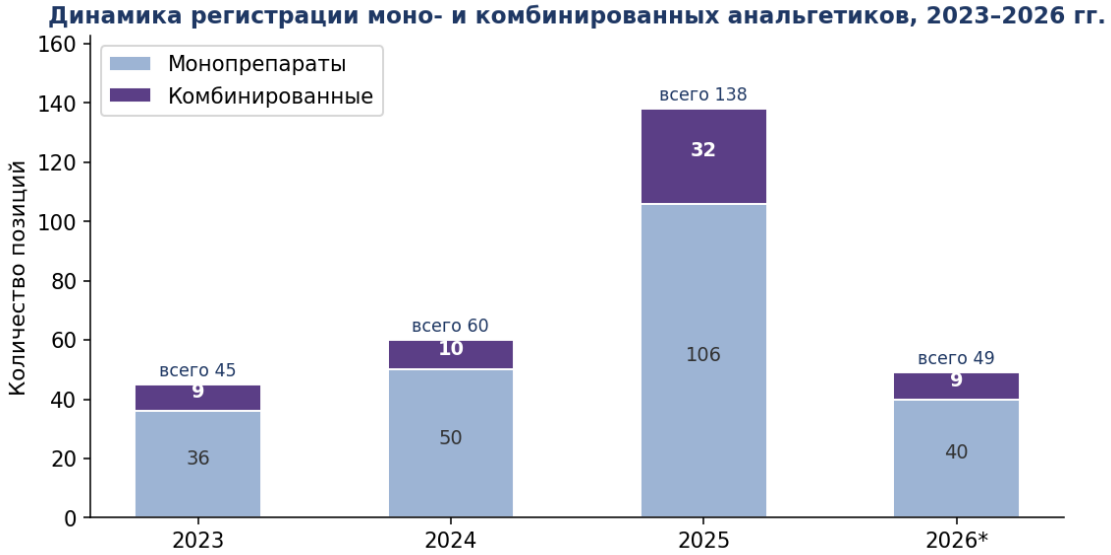


Рисунок 6. **Динамика регистрации моно- и комбинированных анальгетиков, 2023–2026 гг.**

Заключение. Проведённый структурированный контент-анализ 573 позиций НПВС, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств Республики Узбекистан, позволил установить следующее:

1. Основная доля номенклатуры НПВС приходится на препараты зарубежного производства – 254 позиции (44,3 %); с учётом стран СНГ доля импортной продукции достигает 60 % против 40 % отечественной. Это свидетельствует о выраженном дефиците отечественных препаратов данной группы.

2. В сегменте комбинированных препаратов зависимость от импорта максимальна: из 169 комбинированных анальгетиков на отечественные приходится лишь 57, тогда как на зарубежные – 93. Ассортимент отечественных комбинированных анальгетиков недостаточен.

3. Мягкие лекарственные формы комбинированного действия практически отсутствуют: среди 27 суппозиториев комбинированным является лишь один препарат, что указывает на незанятую нишу рациональных мягких лекарственных форм.

4. Анализ динамики регистрации за 2023 г. – первое полугодие 2026 г. (292 позиций) выявил рост регистрационной активности отечественных про-

изводителей, наиболее выраженный в 2025 г. Вместе с тем доля комбинированных препаратов остаётся невысокой (20.5 %), что подтверждает сохраняющийся дефицит отечественных комбинированных анальгетиков.

Выявленные закономерности наводят на мысль об актуальности замены импортных препаратов на препараты местного происхождения, желательно полученные на основе субстанций отечественного производства. В этом отношении интерес представляет целевая комбинация нимесулида, относящегося к синтетическим ненаркотическим анальгетикам – наиболее массовому и востребованному сегменту, – с учётом получения синергизма действия в рациональной лекарственной форме. Полученные результаты обосновывают целесообразность разработки и стандартизации отечественного комбинированного противовоспалительного препарата.

Литература:

1. Huttunen K.M., Mähönen N., Raunio H., Rautio J. Prodrugs – from serendipity to rational design. Curr. Med. Chem. 2008; 15(23): 2346–2365.

2. Кукес В.Г., Грачёв С.В., Сычёв Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

3. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ.

4. Tillaeva U.M., Tulyaganov R.T. Study of the therapeutic activity of the gel of combined action. Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation. 2021; 32(2): 4045–4049.

5. Tillaeva U.M., Rizaev K.S. Pharmacokinetic research of the “Fensulcal” suppositories and mathematical modeling of their parameters. Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation. 2021; 32(2): 4045–4049.

6. Каримова Х.Г., Тиллаева Г.У., Юнусова Н.Х. Состояние, перспективы создания и развития нестероидных противовоспалительных средств в современной фармакотерапии // Актуальные проблемы и перспективы развития фармации. – Бишкек, 2004. – С. 242–245.

7. Государственный реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения Республики Узбекистан. – Ташкент, 2026.

YALLIG‘LANISHGA QARSHI DORI PREPARATLARI NOMENKLATURASINING STRUKTURALASHTIRILGAN KONTENT-TAHLILI

Tillayeva Gulnora Urunboyevna[1], Kahorov Murodjon Boltoyevich[2], Tillaeva Umida Mahmudjanovna [1]

1. Toshkent farmatsevtika instituti, Toshkent sh., O‘zbekiston
2. Tibbiyot va farmatsevtika sohasini rivojlantirish agentligi huzuridagi «Zarur amaliyotlar markazi» DM,

Annotatsiya. *O‘zbekiston Respublikasida ro‘yxatdan o‘tgan analgetik va nosteroid yallig‘lanishga qarshi dori preparatlari nomenklaturasining strukturalashtirilgan kontent-tahlili o‘tkazildi. Dori vositalarining to‘liq Davlat reyestridan (8282 pozitsiya) ATX kodi bo‘yicha filtrlash usuli orqali M01A, N02A va N02B guruhlariga mansub 573 ta analgetik pozitsiyasi ajratib olindi. Har bir pozitsiya kelib chiqishi, dori shakli, tarkibi, tabiati va ta’sir turi bo‘yicha tasniflandi. Shuningdek, 2023-yil – 2026-yilning birinchi yarim yilligi davrida ro‘yxatdan o‘tkazish dinamikasi tahlil qilindi. Bozorning asosiy ulushi xorijiy ishlab chiqarish preparatlariga to‘g‘ri kelishi (44,3 %), kombinatsiyalangan preparatlar segmentida esa importga bog‘liqlik eng yuqori ekanligi aniqlandi. Olingan natijalar mahalliy ishlab chiqarish uchun ratsional dori shakllarida nosteroid yallig‘lanishga qarshi dori preparatlarini ishlab chiqish va standartlashtirish maqsadga muvofiqligini asoslaydi.*

Kalit so‘zlar*. Strukturalashtirilgan kontent-tahlil, nosteroid yallig‘lanishga qarshi dori preparatlari, analgetiklar, kombinatsiyalangan preparatlar, Dori vositalarining davlat reyestri.*

STRUCTURED CONTENT ANALYSIS OF THE NOMENCLATURE OF ANTI-INFLAMMATORY MEDICINAL PRODUCTS

Tillaeva Gulnora Urunbaevna[1], Kakhorov Murodjon Boltaboevich[2], Tillaeva Umida Mahmudjanovna[1]

1. Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Uzbekistan
2. SI «Center for Good Practices» under the Agency for the Development of the Medical and Pharmaceutical Industry
gulnoratillaeva@gmail.com

Abstract*. A structured content analysis of the nomenclature of analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drugs registered in the Republic of Uzbekistan was carried out. From the complete State Register of Medicines (8282 items), 573 analgesic items belonging to the M01A, N02A and N02B groups were selected by filtering according to the ATC code. Each item was classified by origin, dosage form, composition, nature and type of action. The dynamics of registration over the period from 2023 to the first half of 2026 was also analysed. It was established that the main share of the market belongs to medicines of foreign production (44.3 %), while in the segment of combined preparations the dependence on imports is the highest. The obtained results substantiate the expediency of the development and standardization of non-steroidal anti-inflammatory medicinal products in rational dosage forms for domestic production.*

Key words*. Structured content analysis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgesics, combined preparations, State Register of Medicines.*

UDC: 615.322:615.015.35:616.36-002

COMPARATIVE HEPATOPROTECTIVE, ANTIOXIDANT, AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF SAFFLOWER OIL AND COTTONSEED OIL IN PARACETAMOL-INDUCED ACUTE TOXIC HEPATITIS

Fayzullayeva Nigora Yakhyaevna,
Kayumov Abrorjon Anvarovich, Raufov Alisher Anvarovich

Institute of Immunology and Human Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan
nigorafayzullayeva0501@gmail.com

Abstract. This study evaluated the hepatoprotective, antioxidant, and anti-inflammatory effects of cold-pressed safflower oil in male Wistar rats with paracetamol-induced acute toxic hepatitis. Liver injury was induced by intragastric administration of paracetamol (1000 mg/kg) for two consecutive days, followed by oral safflower oil treatment (10 mL/kg) for 14 days. Serum biochemical markers, malondialdehyde, antioxidant enzymes, inflammatory cytokines, and liver histopathology were assessed. Paracetamol caused significant hepatic injury, characterized by increased aminotransferase and alkaline phosphatase activities, elevated malondialdehyde, reduced antioxidant enzyme activity, inflammatory alterations, and marked histopathological damage. Safflower oil significantly reduced aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase levels, decreased malondialdehyde, restored superoxide dismutase and catalase activities, and reduced IL-1β, IL-6, and IL-4 levels ($p < 0.05$). Histological examination demonstrated reduced hepatocellular degeneration, necrosis, inflammatory infiltration, and early fibrotic changes. Thus, cold-pressed safflower oil demonstrated hepatoprotective, antioxidant, and anti-inflammatory effects in experimental paracetamol-induced acute toxic hepatitis, suggesting its potential as a natural adjunctive agent in toxic liver injury.

Keywords. *Rat; toxic hepatitis; safflower oil; hepatoprotective activity; oxidative stress; antioxidant enzymes; inflammatory cytokines; liver histology, cottonseed oil.*

Liver diseases remain one of the leading causes of mortality worldwide, claiming approximately 2 million lives annually, which accounts for about 4% of all deaths [1]. These disorders are characterised by hepatocyte injury, inflammatory infiltration, and disruption of organ architecture, leading to progressive loss of liver function [2]. According to data from the Global Burden of Disease study, in 2019, 1.26 million deaths were attributed to cirrhosis and other chronic liver diseases (a 13% increase compared with 1990), indicating a steady rise in disease burden [3].

Among these conditions, drug-induced liver injury (DILI) occupies a significant place and has become increasingly prevalent in recent decades [4]. DILI is a serious complication of pharmacotherapy and represents one of the leading causes of acute liver failure in clinical practice [5, 6]. To date, more than 1,000 substances with potential hepatotoxicity have been identified [7]. In addition to medications, hepatotropic toxins include industrial chemicals such as chloroform and phosphorus [8].

Despite the existence of general treatment approaches, including lifestyle modification and pharmacotherapy [9], no specific therapy for DILI has been developed due to the heterogeneity of its pathogenesis and individual differences in xenobiotic metabolism [10]. Because of these limitations, natural compounds with antioxidant and hepatoprotective properties have become an important focus of experimental research. Herbal preparations are considered a promising avenue for the prevention and treatment of toxic liver injuries [11].

Mitochondrial damage further enhances the generation of reactive oxygen species and reactive nitrogen species, leading to lipid peroxidation, protein oxidation, and DNA damage in hepatocytes [12]. In addition, activation of inflammatory signalling pathways, including nuclear factor-κB (NF-κB), promotes the production of pro-inflammatory cytokines and contributes to the progression of hepatic injury [13]. Therefore, compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties have attracted considerable attention as potential therapeutic agents capable of attenuating acetaminophen-induced hepatotoxicity.

In recent years, increasing interest has been directed toward the investigation of plant-derived bioactive compounds with hepatoprotective properties. Natural polyphenols, flavonoids, and other phytochemicals have demonstrated significant antioxidant activity and the ability to activate endogenous cellular defence mechanisms [14]. In particular, many plant-derived compounds have been shown to activate the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signalling pathway, which regulates the expression of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase [15].

Although safflower extracts have been investigated in various experimental models, data on the hepatoprotective efficacy of cold-pressed safflower oil in drug-induced toxic hepatitis remain limited. Similarly, the potential protective effects of cottonseed oil against paracetamol-induced liver injury have not been sufficiently studied.

Purpose of study. Study aim to comparatively evaluate the hepatoprotective and antioxidant effects of safflower oil and cottonseed oil in a rat model of paracetamol-induced acute toxic hepatitis.

Materials and Methods

The experimental study was conducted in collaboration with the Institute of Immunology and Human Genomics and the O.S. Sodikov Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of Uzbekistan. Forty healthy male Wistar rats were randomly divided into four groups (n=10): control, toxic hepatitis model (TH), TH treated with safflower oil (TH+SO), and TH treated with cottonseed oil (TH+CO). Acute toxic hepatitis was induced by intragastric administration of paracetamol at 1000 mg/kg for two consecutive days.

From day 3, safflower or cottonseed oil was administered orally at 10 mL/kg/day for 14 days. The study complied with ARRIVE 2.0 and Directive 2010/63/EU requirements.

On day 17, animals were euthanized under deep isoflurane anaesthesia, and blood and liver samples were collected. Serum ALT, AST, GGT and ALP were assessed using commercial biochemical kits. Oxidative status was evaluated by measuring MDA, catalase and SOD. Liver tissues were fixed in 10% neutral buffered formalin, processed by standard histological methods and stained with hematoxylin and eosin. Histological assessment was performed by two independent observers blinded to group allocation.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and JASP 0.19.3. Data distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. Normally distributed variables were analysed using one-way ANOVA with Tukey's HSD test, while non-normally distributed data were analysed using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn's test with Holm correction. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Comparison of liver enzymes. Administration of paracetamol resulted in significant alterations in liver biochemical parameters in the model TH group compared with the healthy control group, confirming the successful induction of acute toxic hepatitis (Table 1).

Table 1

Comparison of liver enzyme levels among experimental groups

Parameter (unit)	Control (n=10)	Model TH (n=10)	Model TH + SO (n=10)	Model TH + CO (n=10)	p value
ALT (U/L)	32.2 ± 5.17[a]	47.8 ± 10.82[b]	39.4 ± 3.80[ab]	47.77 ± 10.82[b]	<0.001
AST (U/L)	35.0 [32.38–40.25] [a]	52.5 [37.6–55.1] [b]	35.0 [31.50–35.0] [a]	36.75 [32.38–42.00] [a]	0.019
ALP (U/L)	62.19 [55.28–69.10] [a]	117.47 [98.81–124.38] [c]	62.19 [55.28–75.32] [a]	96.74 [96.74–120.93] [b]	<0.001
GGT (U/L)	0.596 [0.522–0.596][a]	0.792 [0.566–0.795][a]	0.713 [0.606–0.775][a]	0.676 [0.566–0.715] [a]	0.225

Note. Data are presented as mean ± standard deviation (SD) for ALT and as median (interquartile range, IQR) for AST, ALP, and GGT. Normality was assessed using the Shapiro–Wilk test. ALT was analysed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's honestly significant difference (HSD) post hoc test, whereas AST, ALP, and GGT were analysed using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn's post hoc multiple-comparison test. Superscript letters indicate pairwise comparisons derived from the respective post hoc tests (Tukey's HSD for ALT and Dunn's test for AST, ALP, and GGT). Values sharing at least one common superscript letter are not significantly different, whereas values with no common superscript letters differ significantly ($p < 0.05$).

Animals in the model TH group exhibited significantly elevated serum ALT (47.8 ± 10.82 U/L), AST (52.5 [37.63–55.13] U/L), and ALP (117.47 [98.81–124.38] U/L) levels compared with the control group (32.2 ± 5.17 U/L, 35.0 [32.38–40.25] U/L, and 62.19 [55.28–69.10] U/L, respectively). Overall group differences were statistically significant for ALT, AST, and ALP (all $p < 0.05$), whereas GGT levels

did not differ significantly among groups (p = 0.225) (Table 1).

Treatment with safflower oil (TH+SO) attenuated paracetamol-induced liver injury. AST (35.0 [31.50–35.0] U/L) and ALP (62.19 [55.28–75.32] U/L) levels in the TH+SO group were significantly lower than those in the untreated TH group and were comparable to control values (Table 1; Figure 2). ALT activity in the TH+SO group (39.4 ± 3.80 U/L) showed an intermediate pattern and did not differ significantly from either the control or TH groups (Table 1; Figure 1).

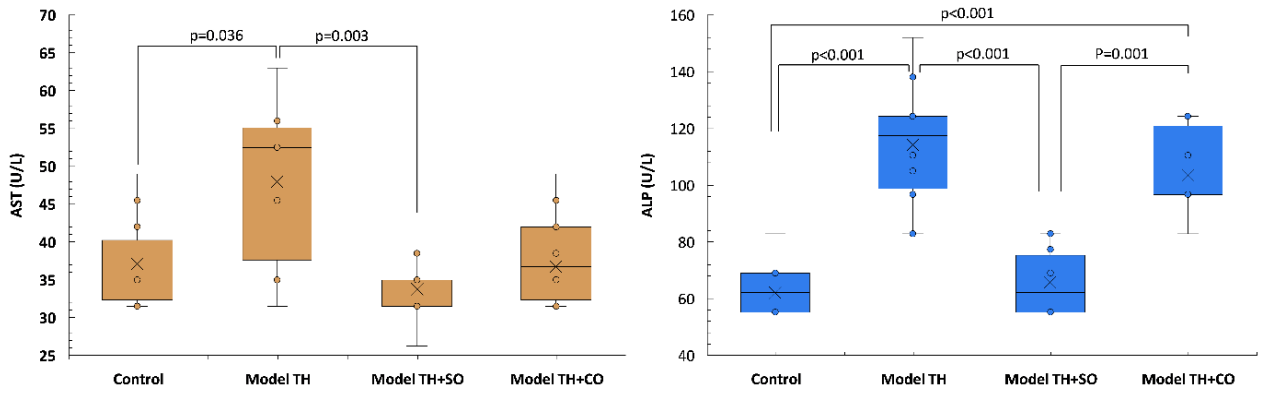


Figure 1. **Effects of safflower oil (SO) and cottonseed oil (CO) treatment on liver enzyme levels in rats with paracetamol-induced acute toxic hepatitis (TH).**

Boxplots show the median, interquartile range (IQR), and range for ALT (A) and ALP (B) levels (n = 10 per group). Group differences were evaluated using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn's post hoc multiple-comparison test. Horizontal brackets indicate statistically significant pairwise comparisons, and the corresponding p-values are shown above the brackets. ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase.

Similarly, treatment with cottonseed oil (TH+CO) improved several liver biochemical parameters. AST activity (36.75 [32.38–42.00] U/L) was reduced to levels comparable with those of the control group (Table 1; Figure 2). ALP levels (96.74 [96.74–120.93] U/L) were significantly lower than in the untreated TH group but remained significantly higher than in both the control and TH+SO groups (Table 1; Figure 2). ALT activity in the TH+CO group (47.77 ± 10.82 U/L) remained elevated and was comparable to that observed in the untreated TH group (Table 1; Figure 3). These findings suggest that both oil treatments exerted hepatoprotective effects, with safflower oil demonstrating a greater normalisation of liver enzyme levels, particularly AST and ALP.

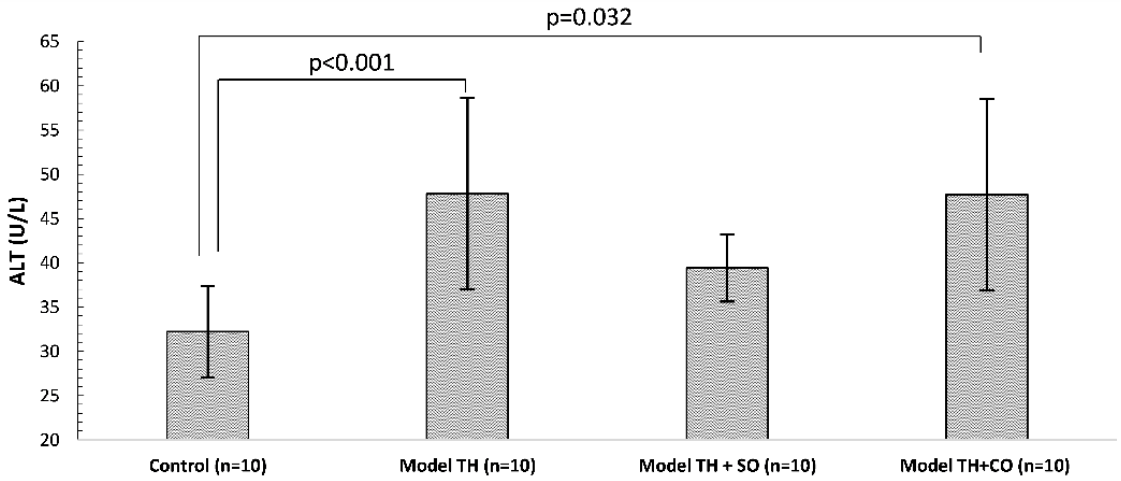


Figure 2. **Effect of safflower oil on serum ALT levels in rats with paracetamol-induced acute toxic hepatitis**.

Data are presented as mean ± SD (n = 10 per group). Group comparisons were performed using one-way ANOVA followed by Tukey's HSD post hoc test. p-values indicate statistically significant differences between the indicated groups ($p < 0.05$). ALT, alanine aminotransferase.

Paracetamol administration induced marked oxidative stress in the Model TH group, as evidenced by elevated MDA levels (3.71 [3.66–3.76] vs. 2.91 [2.85–3.02] nmol/mL in controls) and reduced catalase (22.12 [21.17–25.26] vs. 34.64 [34.21–35.59] μkat/mg) and SOD activities (1.10 [1.08–1.12] vs. 1.33 [1.29–1.35] U/mg protein) (Table 2). Treatment with safflower oil reduced MDA levels to 3.13 [3.03–3.20] nmol/mL and increased catalase and SOD activities to 30.68 [29.32–31.78] μkat/mg and 1.26 [1.24–1.27] U/mg protein, respectively. Cottonseed oil also improved oxidative stress parameters, reducing MDA levels to 3.225 [3.167–3.333] nmol/mL and increasing catalase and SOD activities to 29.905 [28.470–31.020] μkat/mg and 1.210 [1.200–1.240] U/mg protein. Overall, both oils exhibited antioxidant effects, with safflower oil showing a greater normalization of MDA levels, while catalase and SOD activities were similarly improved by both treatments (Table 2).

Table 2.

Oxidative stress marker (MDA) and antioxidant enzyme activities (SOD and Catalase) in experimental groups

Parameter (unit)	Control (n = 10)	Model TH (n = 10)	Model TH + SO (n = 10)	**Model TH + CO (n=10)**	p value (Kruskal–Wallis)
MDA (nmol/mL)	2.91 [2.85–3.02][a]	3.71 [3.66–3.76] [b]	3.13 [3.03–3.20] [a]	3.22 [3.167–3.33] [c]	<0.001

Catalase (μkat/mg)	34.64 [34.21–35.59][a]	22.12 [21.17–25.26][b]	30.6 [29.3–31.7][c]	29.9 [28.4–31.02][c]	<0.001
SOD (U/mg protein)	1.33 [1.29–1.35][a]	1.10 [1.08–1.12][b]	1.26 [1.24–1.27] [c]	1.210 [1.2–1.24][c]	<0.001

Note. Data are presented as median with interquartile range (IQR). Group differences were assessed using the Kruskal–Wallis test, followed by Dunn's post-hoc test. Values sharing the same superscript letter within a row are not significantly different, whereas values with different superscript letters are significantly different ($p < 0.05$).

Comparison of inflammatory marker levels. Paracetamol administration induced a marked inflammatory response, as reflected by significantly elevated serum levels of IL-1β, IL-6, IL-4, and TNF-α in the Model TH group compared with the control group (Table 3).

Table 3.

Comparison of serum inflammatory cytokine levels in experimental groups

Parameter (unit)	Control (n=10)	Model TH (n=10)	Model TH + SO (n=10)	Model TH + CO (n=10)	p-value (Kruskal–Wallis)
IL-1β (pg/mL)	7.18 [6.64–7.73] [a]	15.75 [11.46–27.21] [b]	11.88 [10.54-12.29] [b]	12.910 [10.90–14.02] [b]	<0.001
IL-6 (pg/mL)	2.53 [2.25–2.57] [a]	4.33 [3.97–4.49] [b]	3.52 [3.48–3.62] [b]	3.545 [3.275–3.945] [b]	<0.001
IL-4 (pg/mL)	1.19 [1.02–1.24] [a]	3.65 [3.18–5.10] [b]	2.37 [2.20–2.87] [ab]	2.895 [2.77–3.14] [b]	<0.001
TNF-α (pg/mL)	9.67 [8.77–10.28] [a]	34.90 [26.78–45.60][b]	23.25 [19.60–29.00][b]	29.8 [26.87–32.53][b]	<0.001

Note. Data are expressed as median (interquartile range, IQR). Differences among groups were evaluated using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn's post hoc multiple-comparison test with Holm adjustment. Superscript letters indicate pairwise comparisons: groups sharing at least one common letter are not significantly different, whereas groups with no common letters differ significantly ($p < 0.05$).

Specifically, IL-1β increased from 7.18 [6.64–7.73] pg/mL in controls to 15.75 [11.46–27.21] pg/mL in the Model TH group, while IL-6 increased from 2.53 [2.25–2.57] to 4.33 [3.97–4.49] pg/mL. Similarly, IL-4 and TNF-α concentrations were significantly higher in the Model TH group (3.65 [3.18–5.10] and 34.90 [26.78–45.60] pg/mL, respectively) than in controls (1.19 [1.02–1.24] and 9.67 [8.77–10.28] pg/mL, respectively; all $p < 0.001$).

Treatment with safflower oil (TH+SO) partially attenuated the inflammatory response. IL-1β and IL-6 levels decreased to 11.88 [10.54–12.29] pg/mL and 3.52 [3.48–3.62] pg/mL, respectively, although they remained significantly higher than control values. IL-4 levels in the TH+SO

group (2.37 [2.20–2.87] pg/mL) showed partial normalization and did not differ significantly from either the control or Model TH groups. TNF-α concentrations remained elevated in the TH+SO group (23.25 [19.60–29.00] pg/mL) and did not differ significantly from the untreated Model TH group.

Similar findings were observed in the cottonseed oil-treated group (TH+-CO). Serum IL-1β, IL-6, IL-4, and TNF-α levels were 12.910 [10.90–14.02], 3.545 [3.275–3.945], 2.895 [2.777–3.147], and 29.800 [26.875–32.535] pg/mL, respectively. These values were intermediate between those of the control and untreated TH groups and did not differ significantly from the TH+SO group. Overall, both safflower oil and cottonseed oil partially mitigated paracetamol-induced inflammatory activation, although cytokine levels generally remained above those observed in healthy controls (Table 3).

Morphological assessment. Histopathological examination of liver tissue confirmed the biochemical findings (Figure 4). In the healthy control group, the normal hepatic architecture was preserved, with well-organized hepatic cords, intact hepatocytes, and no evidence of steatosis, inflammation, or fibrosis (Figure 4A, 4E, 4I).

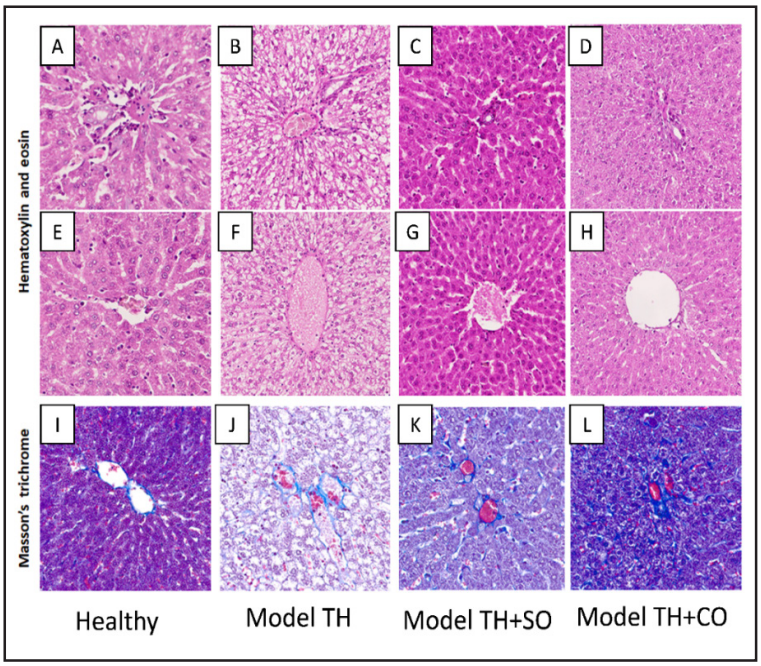


Figure 3. **Representative histopathological changes in the liver of rats from the control, model, and treatment groups. Haematoxylin and eosin staining, ×200 (A–H); Masson's trichrome staining, ×200 (I–L).**

In the untreated model group (TH), marked pathological alterations were observed, including pronounced fatty degeneration of hepatocytes, disruption of the hepatic architecture, hepatocellular necrosis, and moderate inflammatory cell infiltration (Figure 4B, 4F, 4J). Masson's trichrome staining demonstrated the presence of thin fibrotic strands surrounding central veins and extending into the intercellular matrix, indicating the development of early fibrotic changes (Figure 4J).

Treatment with safflower oil (TH+SO)

substantially attenuated liver injury. The hepatic architecture was largely restored, hepatocytes exhibited near-normal morphology, and only occasional areas of fatty degeneration were observed. Inflammatory infiltration was minimal, and hepatocellular integrity was preserved (Figure 4C, 4G). Masson's trichrome staining revealed only sparse collagen deposition, represented by isolated thin fibrous strands between hepatocytes, indicating a marked reduction in fibrosis compared with the untreated model group (Figure 4K).

Treatment with cottonseed oil (TH+-CO) also improved liver morphology compared with the untreated model group. The normal cord-like architecture of the liver was largely preserved, and hepatocytes displayed regular polygonal morphology with oval nuclei and mild hyperchromasia. The cytoplasm was predominantly homogeneous, with only slight vacuolar changes and minimal fatty degeneration. Hepatic sinusoids and portal structures remained intact, with no significant inflammatory infiltration or necrosis (Figure 4D, 4H). Masson's trichrome staining showed only mild collagen deposition, substantially lower than in the untreated model group but slightly more pronounced than in the safflower oil-treated group (Figure 4L).

Overall, both safflower oil and cottonseed oil exerted hepatoprotective effects; however, the safflower oil-treated group demonstrated the most complete restoration of hepatic architecture and the lowest degree of fibrosis.

Semi-quantitative assessment of hepatic steatosis and related histopathological changes was performed using the histological scoring system developed by the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN, USA) [17] and subsequently modified by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [18]. Although this scoring system was originally developed for the evaluation of liver histology in humans, Liang et al. (2014) demonstrated its applicability for histopathological assessment in rat models of liver disease [19]. The results of the semi-quantitative evaluation of histological changes in rat liver tissue are presented in Table 4.

Table 4.

Semi-quantitative histopathological assessment of hepatic steatosis and liver injury

Group	**Steatosis**			**Fibrosis**	**Inflammation**				**Ballooning**	**Total Score**	**Diagnosis**
	Grade	Distribution	Microvesicular Steatosis		Lobular Inflammation	Microgranulomas	Large Lipogranulomas	Portal Inflammation			
Control	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Normal
Model	3	3	1	1	2	0	0	1	2	13	NASH
Safflower Oil Treatment	1	0	1	1	0	0	0	0	0	3	NAFLD
Cottonseed Oil Treatment	1	0	1	1	0	0	0	1		4	NAFLD

Semi-quantitative histopathological assessment demonstrated marked liver injury in the untreated model group, which achieved the highest total score (13) and was classified as non-alcoholic steatohepatitis (NASH). This group exhibited severe steatosis, extensive distribution of lipid accumulation, fibrosis, lobular and portal inflammation, and pronounced hepatocellular ballooning. In contrast, both safflower oil and cottonseed oil treatments substantially reduced the severity of histopathological alterations, resulting in total scores of 3 and 4, respectively, consistent with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The safflower oil-treated group showed the greatest improvement, with minimal steatosis, absence of inflammatory changes and ballooning degeneration, and the lowest overall histological score. These findings indicate that both oils exerted hepatoprotective effects, with safflower oil demonstrating a slightly stronger protective effect against liver injury than cottonseed oil.

Conclusion

Cold-pressed safflower oil demonstrated significant hepatoprotective activity in rats with paracetamol-induced acute toxic hepatitis. Its administration attenuated biochemical signs of liver injury, particularly by reducing AST and alkaline phosphatase levels. Safflower oil also exerted a pronounced antioxidant effect, characterized by a decrease in malondialdehyde levels and restoration of superoxide dismutase and catalase activities. The treatment partially modulated the inflammatory response, significantly reducing IL-1β, IL-6, and IL-4 concentrations, although TNF-α remained elevated. Histopathological findings further confirmed a reduction in hepatocellular degeneration, necrosis, inflammatory infiltration, and early fibrotic changes. Overall, these findings indicate that safflower oil exerts a combined hepatoprotective, antioxidant, and anti-inflammatory effect and may have potential as a natural adjunctive approach for the prevention and management of toxic liver injury.

References:

1. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. J Hepatol. 2023;79(2):516–537. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017

2. Han H, Desert R, Das S, Song Z, Athavale D, Ge X, Nieto N. Danger signals in liver injury and restoration of homeostasis. J Hepatol. 2020;73(4):933–951. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.033

3. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(3):245–266. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8

4. Gan C, Yuan Y, Shen H, Gao J, Kong X, Che Z, Guo Y, Wang H, Dong E, Xiao J. Liver diseases: epidemiology, causes, trends and predictions. Signal Transduct Target Ther. 2025;10(1):33. https://doi.org/10.1038/s41392-024-02072-z

5. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2021;116(5):878–898. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259 Hayashi PH,

6. Bjornsson ES. Long-term outcomes after drug-induced liver injury. Curr Hepatol Rep. 2018;17(3):292–299. https://doi.org/10.1007/s11901-018-0411-0

7. Hoofnagle JH, Serrano J, Knoben JE, Navarro VJ. LiverTox: a website on drug-induced liver injury. Hepatology. 2013;57(3):873–874. https://doi.org/10.1002/hep.26175

8. Panetta M, Brightmore A, Waring WS. Delayed onset of liver injury after intentional chloroform overdose: a case report and literature review. Acute Med. 2019;18(3):192–196. https://doi.org/10.52964/AMJA.0774

9. Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(7):578–588. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00020-0

10.Zhou Y, Wang J, Zhang D, Liu J, Wu Q, Chen J, Tan P, Xing B, Han Y, Zhang P, Xiao X, Pei J. Mechanism of drug-induced liver injury and hepatoprotective effects of natural drugs. Chin Med. 2021;16(1):135. https://doi.org/10.1186/s13020-021-00543-x

11.Służały P., Paśko P., Galanty A. Natural products as hepatoprotective agents: a comprehensive review of clinical trials.Plants (Basel). 2024;13(14):1985. https://doi.org/10.3390/plants13141985

12.Jaeschke H, Ramachandran A. Reactive oxygen species in the normal and acutely injured liver. J Hepatol. 2011;55(1):227–228. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.01.006

13.Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. Nat Rev Immunol. 2017;17:306–321. https://doi.org/10.1038/nri.2017.11

14.Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, Feng Y. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. Int J Mol Sci. 2015;16(11):26087–26124. https://doi.org/10.3390/ijms161125942

15.Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, Jozkowicz A, Dulak J. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. Cell Mol Life Sci. 2016;73(17):3221–3247. https://doi.org/10.1007/s00018-016-2223-0

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ, АНТИОКСИДАНТНОЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ САФЛОРОВОГО И ХЛОПКОВОГО МАСЕЛ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

Файзуллаева Нигора Яхьяевна,
Каюмов Аброржон Анварович, Рауфов Алишер Анварович

Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Узбекистан
nigorafayzullayeva0501@gmail.com

Аннотация. Целью настоящего исследования явилась оценка гепатопротекторного, антиоксидантного и противовоспалительного действия холодного отжима сафлорового масла у самцов крыс линии Wistar с острым токсическим гепатитом, вызванным парацетамолом. Поражение печени моделировали путем внутрижелудочного введения парацетамола в дозе 1000 мг/кг в течение двух последовательных дней, после чего сафлоровое масло вводили перорально в дозе 10 мл/кг в течение 14 дней. Оценивали биохимические показатели сыворотки крови, уровень малонового диальдегида, активность антиоксидантных ферментов, содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также гистопатологические изменения ткани печени. Введение парацетамола сопровождалось выраженным повреждением печени, характеризовавшимся повышением активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, увеличением уровня малонового диальдегида, снижением активности антиоксидантных ферментов, воспалительными

изменениями и выраженными морфологическими повреждениями. Применение сафлорового масла способствовало достоверному снижению уровней аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы, уменьшению концентрации малонового диальдегида, восстановлению активности супероксиддисмутазы и каталазы, а также снижению уровней IL-1β, IL-6 и IL-4 ($p<0,05$). Гистологическое исследование выявило уменьшение выраженности дегенеративных изменений гепатоцитов, некроза, воспалительной инфильтрации и начальных фибротических изменений. Таким образом, холодного отжима сафлоровое масло оказывает выраженное гепатопротекторное, антиоксидантное и противовоспалительное действие при экспериментальном остром токсическом гепатите, вызванном парацетамолом, что позволяет рассматривать его как перспективное натуральное средство в качестве дополнения к профилактике и коррекции токсического поражения печени.

Ключевые слова: крысы; токсический гепатит; сафлоровое масло; гепатопротекторное действие; окислительный стресс; антиоксидантные ферменты; воспалительные цитокины; гистология печени; хлопковое масло.

ПАРАЦЕТАМОЛ ЧАҚИРГАН ЎТКИР ТОКСИК ГЕПАТИТДА САФЛОР ВА ПАХТА МОЙЛАРИНИНГ ГЕПАТОПРОТЕКТОР, АНТИОКСИДАНТ ВА ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ТАЪСИРИНИ ҚИЁСИЙ БАҲОЛАШ

Файзуллаева Нигора Яхьяевна,
Каюмов Аброржон Анварович, Рауфов Алишер Анварович

Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Иммунология ва инсон геномикаси институти, Тошкент, Ўзбекистон
nigorafayzullayeva0501@gmail.com

Аннотация. Мазкур тадқиқотнинг мақсади парацетамол чақирган ўткир токсик гепатит моделида эркак Wistar каламушларида совуқ усулда олинган сафлор мойининг гепатопротектор, антиоксидант ва яллиғланишга қарши таъсирини баҳолашдан иборат бўлди. Жигар шикастланиши парацетамолни 1000 мг/кг дозада икки кун давомида меъда ичига юбориш орқали моделлаштирилди, шундан сўнг сафлор мойи 10 мл/кг дозада 14 кун давомида оғиз орқали берилди. Қон зардобининг биокимёвий кўрсаткичлари, малондиальдегид миқдори, антиоксидант ферментлар фаоллиги, яллиғланиш цитокинлари даражаси ҳамда жигар тўқимасининг гистопатологик ўзгаришлари баҳоланди. Парацетамол юборилиши аминотрансферазалар ва ишқорий фосфатаза фаоллигининг ошиши, малондиальдегид миқдорининг кўпайиши, антиоксидант ферментлар фаоллигининг пасайиши, яллиғланиш ўзгаришлари ва жигар тўқимасида яққол морфологик шикастланишлар билан намоён бўлган сезиларли жигар зарарланишига олиб келди. Сафлор мойини қўллаш аспартатаминотрансфераза ва ишқорий фосфатаза даражаларини ишончли камайтирди, малондиальдегид миқдорини пасайтирди, супероксиддисмутаза ва каталаза фаоллигини тиклади ҳамда IL-1β, IL-6 ва IL-4 даражаларини сезиларли равишда камайтирди ($p < 0,05$). Гистологик текширув сафлор мойи билан даволанган ҳайвонларда гепатоцитлар дегенерацияси, некроз, яллиғланиш инфильтрацияси ва дастлабки фибротик ўзгаришлар ифодаланишининг камайганини кўрсатди. Шундай қилиб, совуқ усулда олинган сафлор мойи парацетамол чақирган экспериментал ўткир токсик гепатитда яққол гепатопротектор, антиоксидант ва яллиғланишга қарши таъсир кўрсатади ҳамда жигарнинг токсик шикастланишини профилактика қилиш ва комплекс коррекциялашда истиқболли табиий қўшимча восита сифатида қаралиши мумкин.

Калит сўзлар: каламушлар; токсик гепатит; сафлор мойи; гепатопротектор таъсир; оксидловчи стресс; антиоксидант ферментлар; яллиғланиш цитокинлари; жигар гистологияси; пахта мойи.

УДК 615.038

“VIAREN” БФҚ ВА УНИНГ ТАРКИБИГА КИРГАН AJUGA TURKESTANICA TRIBULUS TERRESTRIS ЎСИМЛИКЛАРИДАН ОЛИНГАН ҚУРУҚ ЭКСТРАКТНИНГ МИКРОБИОЛОГИК ТОЗАЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Хужимов Ахмад Холикович, Олимов Немат Каюмович, Рустамов Ибрахим Худойбердиевич, Холикова Зухра Ахмадовна

Тошкент фармацевтика институти, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси
e-mail: ahmadxujimov@gmail.com

Ушбу мақола “Viaren”БФҚ ва унинг таркибига кирган Ajuga turkestanica ва Ttribulus terrestris L. ўсимликларидан олинган қуруқ экстрактнинг микробиологик тозалигини баҳолашда микробиологик тадқиқот усулларини қўллашга бағишланган. Тадқиқот усули Ўзбекистон Республикаси Давлат Фармакопеяси (1-жилд, 1-қисм)да келтирилган стерил бўлмаган доривор маҳсулотларга қўйиладиган талабларга мувофиқ равишда ишлаб чиқилган. Стерил бўлмаган дори воситаларининг микробиологик тозалигига таъсир этувчи асосий омиллар таҳлил қилинди. Ajuga turkestanica ва Tribulus terrestris ўсимликларидан олинган қуруқ экстрактнинг микробиологик тозалигини назорат қилиш усулларини яратиш мақсадида бир қатор экспериментал тадқиқотлар олиб борилди, жумладан, алоҳида микроорганизм турлари бўйича синовлар ўтказилди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, Viaren БФҚ ва унинг таркибига кирган ajuga turkestanica ва tribulus terrestris L ўсимликларидан тайёрланган қуруқ экстракт “Микробиологик тозалик” сифати кўрсаткичи бўйича Ўзбекистон Республикаси Давлат Фармакопеяси талабларига тўлиқ жавоб беради.

Калит сўзлар: *Микробиологик тозалик, маҳсулот сифати назорати, хавфсизликни таъминлаш, колония ҳосил қилувчи бирлик (КҲҚБ, CFU/KOE), аэроб микроорганизмлар, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Salmonella турлари.*

Кириш: Ajuga turkestanica ўсимлигидан олинган дори воситалари организмдаги бир қатор физиологик жараёнларга ижобий таъсир кўрсатади. Хусусан, улар ёғ тўқималарининг парчаланишини рағбатлантиради, қондаги глюкоза миқдорини меъёрий даражада сақлашга ёрдам беради, моддалар алмашинуви жараёнларини тиклайди. Шу билан бирга, иш қобилиятини, жисмоний кучни ҳамда стрессга бардошлиликни оширади, руҳий ҳолат ва умумий кайфиятни яхшилайди. Ajuga turkestanica экстрактининг таъсир механизми унинг инсон аъзолари ва тўқималарида бузилган биоэнергетик жараёнларни меъёрлаштириш хусусияти билан изоҳланади.

Tribulus terrestris L.дан тайёрланган препаратлар антибактериал, хотира пасайишига қарши, яллиғланишга қарши ҳамда томирларни кенгайтирувчи таъсирга эга. Бундан ташқари, улар антикоагулянт, холеретик ва диуретик хусусиятларини намоён қилади. Ушбу воситалар сув-туз мувозанатини сақлашда иштирок этади ҳамда эркак жинсий безлари фаолиятини рағбатлантиради.

Доривор ўсимликлардан олинадиган қуруқ экстрактлар фармацевтика саноатида биологик фаол қўшимчалар ва дори воситалари ишлаб чиқаришда кенг қўлланилади. Ушбу маҳсулотларнинг хавфсизлиги, сифати ва терапевтик самарадорлиги кўп жиҳатдан уларнинг микробиологик ҳолатига боғлиқ. Ўсимлик хомашёси табиий муҳитда етиштирилгани сабабли тупроқ, сув, ҳаво ҳамда йиғиб олиш ва қайта ишлаш жараёнларида микроорганизмлар билан ифлосланиш эҳтимоли юқори бўлади. Шу боис, доривор ўсимликлардан олинган қуруқ экстрактларнинг микробиологик тозалигини аниқлаш Ўзбекистон Республикаси Давлат Фармакопеяси ҳамда халқаро фармакопеялар (Ph. Eur., USP) томонидан белгиланган муҳим сифат кўрсаткичларидан бири ҳисобланади. Айниқса, стерил бўлмаган доривор маҳсулотлар учун умумий микроблар сони ва патоген микроорганизмларнинг мавжуд эмаслиги қатъий назорат қилиниши лозим.

Мазкур тадқиқот “Viaren” БФҚ ва унинг таркибига кирган Ajuga turkestanica ва Tribulus terrestris ўсимликларидан олинган қуруқ экстрактларнинг микробиологик тозалигини баҳолашга қаратилган бўлиб, уларнинг фармацевтик амалиётда қўлланиш хавфсизлигини илмий асослашни мақсад қилади.

Ўсимлик хомашёсини қабул қилиш, уни сақлаш ва қайта ишлаш жараёнлари дори воситалари ишлаб чиқаришда ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлиб, хомашёнинг мураккаб кимёвий таркиби ва ташқи омилларга сезувчанлиги билан изоҳланади. Ўсимликлардан олинган қуруқ экстрактлар махсус ажратилган, санитар талабларга жавоб берадиган омборхоналарда сақланиши лозим. Ушбу жойлар ҳашаротлар ва ҳайвонлар, айниқса кемирувчилар киришидан ишончли тарзда ҳимояланган бўлиши шарт. Микробиологик ифлосланиш, ферментация жараёнлари ва моғор ҳосил бўлишининг олдини олиш, шунингдек, турли маҳсулотлар ўртасида контаминацияни чеклаш учун самарали профилактик чора-тадбирлар қўлланилиши керак. Омборхоналарда ҳаво алмашинуви яхши йўлга қўйилиши, идишлар эса ҳавонинг эркин айланишига имкон берадиган тарзда жойлаштирилиши зарур. Сақлаш жараёнида тозаликни таъминлашга, айниқса чанг йиғилиши мумкин бўлган ҳудудларга алоҳида эътибор қаратилиши талаб этилади. Доривор ўсимлик хомашёси ва улардан олинган қуруқ экстрактларни сақлашда намлик, ҳарорат ва ёруғлик таъсиридан ҳимоя қилиш учун махсус шарт-шароитлар яратилиши лозим. Бундай салбий ҳолатларни бартараф этиш мақсадида Ўзбекистон Республикаси Давлат Фармакопеяси доривор хомашёни ишлаб чиқаришга жорий этишдан олдин унинг микробиологик тозалигини, яъни 1 грамм маҳсулотдаги тирик микроорганизмлар ва замбуруғлар миқдорини аниқлашни мажбурий деб белгилайди.

Микробиологик жиҳатдан юқори даражада ифлосланган маҳсулотлар тайёр дори воситаларининг сифати ва барқарорлигини пасайтиради ҳамда инсон саломатлиги учун жиддий хавф туғдиради. Шунингдек, микроорганизмлар доривор моддаларни парчалаш билан бирга турли токсик бирикмалар, органик кислоталар ва аминлар ҳосил қилиши мумкин, бу эса бемор аҳволининг оғирлашишига олиб келади. Айрим микроорганизмларнинг спора ҳосил қилиш хусусияти уларга ноқулай шароитларда ҳам дори воситалари таркибида узоқ вақт сақланиб қолиш имконини беради. Шу сабабли дори воситалари сифати, хомашё ва ёрдамчи моддалар ҳолати, ишлаб чиқариш биноларининг санитария-гигиена ҳолати, ҳаво муҳити, асбоб-ускуналар ҳамда технологик жараёнларнинг барча босқичларида, жумладан ярим тайёр маҳсулотларни қадоқлаш жараёнида микробиологик назоратни доимий равишда амалга ошириш зарур ҳисобланади.

Тадқиқот мақсади. Ушбу тадқиқотнинг асосий мақсади юқорида келтирилган илмий маълумотлар ва амалиёт тажрибаларига таянилган ҳолда “Viaren” БФҚ ва унинг таркибига кирган Ajuga turkestanica ва Tribulus terrestris ўсимликларидан олинган қуруқ экстрактларининг микробиологик тозалик даражасини комплекс равишда ўрганишдан иборат. Бунда қуруқ экстрактнинг санитария-гигиена ҳолати, микроорганизмлар билан ифлосланиш эҳтимоли ҳамда унинг фармакопея талабларига мувофиқлиги илмий жиҳатдан баҳоланади.

Материаллар ва усуллар: Микробиологик тозаликни назорат қилиш методологиясини ишлаб чиқиш мақсадида “Viaren” БФҚ ва унинг таркибига кирган Ajuga turkestanica ва Ttribulus terrestris доривор ўсимликларидан олинган қуруқ экстрактлар тадқиқот объекти сифатида танлаб олинди. Тадқиқот давомида стандарт тест-штаммлар қўлланилди: Staphylococcus aureus ATCC 6538, Bacillus subtilis ATCC 6633, Escherichia coli ATCC 8739, Candida albicans ATCC 10231 ҳамда Aspergillus brasiliensis ATCC 16404 [1,2].

Қуруқ экстрактларнинг микробиологик тозалиги Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопеяси (ЎзР ДФ) нинг I-жилдида келтирилган доривор моддалар ва тайёр дори шаклларига қўйиладиган микробиологик талабларга мувофиқ ҳолда ўрганилди.

Тадқиқотни амалга оширишдан олдин қўлланиладиган ҳар бир озуқавий муҳит серияси, шунингдек қуруқ ва тавсифланган компонентлар асосида тайёрланган муҳитлар мослик ва стериллик бўйича синовдан ўтказилди.

Синов намунасини тайёрлаш учун 10 г “Viaren” БФҚ ва таркибига кирган Ajuga turkestanica ва **T**ribulus terrestris ўсимликларидан олинган қуруқ экстракт кукуни стерил шиша идишга жойланиб, 100 мл pH 7,0 бўлган пептонли натрий хлорид буфер эритмасида эритилди ва бир хил суспензия ҳосил бўлгунча яхшилаб аралаштирилди (№1 намуна). Олинган №1 намунадан 10 мл олиниб, стерил флаконга қуйилди ва эритувчи қўшиш орқали ҳажми 100 мл гача етказилди ҳамда яхшилаб чайқатилди (№2 намуна).

Аэроб микроорганизмларнинг умумий сонини аниқлаш учун иккита Петри идишига 1:100 нисбатда суюлтирилган №2 намунадан 1 мл дан қу-

йилди. Устидан 45°С гача совутилган соя-казеинли агар қўшилиб, муҳит қотирилди ва 30–35°С ҳароратда 18–24 соат мобайнида инкубация қилинди [1,2].

Хамиртуруш ва моғор замбуруғларининг умумий сонини аниқлашда иккита Петри идишига №1 намунадан 1 мл солиниб, 45°С гача совутилган Сабуро декстрозали агари қўшилди. Инкубация 20–25°С ҳароратда 5 кун давомида амалга оширилди.

Salmonella турларини аниқлаш учун 10 г қуруқ экстракт 100 мл соя-казеинли бульонда суспензия ҳосил бўлгунча аралаштирилди. Олинган суспензиядан 10 мл 100 мл соя-казеинли бульонга кўчирилиб, 30–35°С да 18–24 соат инкубация қилинди. Кейин 0,1 мл культура Раппопорт–Вассилиадис соя бульонига ўтказилиб, яна 18–24 соат инкубация қилинди. Шундан сўнг экинлар ксилоза-лизин-дезоксихолатли агарга экилиб, 30–35° С ҳароратда 18–48 соат сақланди. Қизил рангли, қора марказли ёки марказсиз колониялар *Salmonella* мавжудлигини кўрсатди. Тургa мансублиги қўшимча идентификация тестлари билан тасдиқланди [1,2].

Escherichia coli ни аниқлаш мақсадида №1 намунадан 10 мл олиниб, 100 мл соя-казеинли бульонга солинди ва 30–35°С ҳароратда 18–24 соат инкубация қилинди. Кейинги босқичда 1 мл суспензия Мак-Конки бульонига ўтказилиб, 42–44°С да 24–48 соат сақланди. Ўсиш кузатилган ҳолларда Мак-Конки агарига қайта экиш амалга оширилди. Қип-қизил рангли, металл ялтирашли колониялар *E. coli* га хос деб баҳоланди [1,3].

Грамм-манфий таёқчалар микроскопик усулда аниқлангандан сўнг, соф культура олиниб, биокимёвий тестлар (Симмонс цитрат агари, индол синови, оксидаза реакцияси) ўтказилди. Индол ҳосил қилиниши Ковач реактиви ёрдамида тасдиқланди. Ушбу белгиларига кўра *E. coli* билан ифлосланиш ҳолати баҳоланди [1].

Методологияда қуйидаги қабул қилиш мезонлари қўлланилди: 1 г намунада аэроб микроорганизмлар сони 10^4 КҲҚБ дан ошмаслиги, хамиртуруш ва моғор замбуруғлари 10^2 КҲҚБ дан кўп бўлмаслиги, энтеробактериялар 10^2 КҲҚБ дан ошмаслиги лозим. Шунингдек, 1 г намунада *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ҳамда 10 г намунада *Salmonella* мавжуд бўлмаслиги шарт.

Синов усулининг мослигини баҳолаш мақсадида тайёрланган намуна озуқавий муҳитга киритилди ва назорат сифатида текширилаётган микроорганизмлардан бирига тегишли монокультура қўшилди. Экилган намуналарда микроорганизмлар сони 100 КҲҚБ дан ошмагани усулнинг ишончлилигини кўрсатди.

Натижалар ва уларни мухокамаси. Ишлаб чиқилган усулнинг ишончлилиги микроорганизмларнинг ўсиш даражасини сифат ва миқдор кўрсаткичлари бўйича солиштириш асосида баҳоланди. Тадқиқот ишлари Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопеясида белгиланган меъёрий ҳужжатлар талабларига мувофиқ лаборатория шароитида амалга оширилди. Синов жараёнида доривор маҳсулот таркибида микроорганизмларнинг мавжудлиги ёки мавжуд эмаслиги таққослама таҳлил усули орқали аниқланди.

Олинган илмий-тадқиқот натижаларига таянган ҳолда “Viaren” БФҚ ва

таркибига кирган Ajuga turkestanica ва ҳамда Tribulus terrestris ўсимликларидан олинган қуруқ экстрактларнинг микробиологик тозалигини баҳолашга мўлжалланган махсус синов усули ишлаб чиқилди. Ушбу усулнинг мослиги 1,2,3-жадвалларда келтирилган натижалар асосида тасдиқланди. Жадвал маълумотларига кўра, белгиланган синов шароитларида намуна таркибида текширилаётган микроорганизмлар мавжуд бўлган ҳолларда уларнинг ўсиши аниқ кузатилди ва аниқлаш натижалари ишончли деб баҳоланди.

Тадқиқот давомида микроорганизмларнинг бор ёки йўқлигини аниқлаш учун 1:100 нисбатдаги суюлтириш қўлланилди. Мазкур усул аэроб микроорганизмларнинг умумий сонини, хамиртуруш ва моғор замбуруғларини, шунингдек *Escherichia coli*, *Salmonella*, энтеробактериялар ҳамда бошқа грамм-манфий бактерияларни аниқлаш имкониятини берди. Бу эса таклиф этилаётган методиканинг самарадорлиги ва мувофиқлигини яна бир бор тасдиқлади.

Микробиологик тозалик бўйича олинган барча экспериментал натижалар 1,2,3-жадвалда умумлаштирилган ҳолда келтирилган [1,5].

Натижада, "Viaren" БФҚ ва унинг таркибига кирган Ajuga turkestanica ва Tribulus terrestris ўсимликларидан олинган қуруқ экстрактлар микробиологик тозалик кўрсаткичлари бўйича Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопеясида белгиланган талабларга тўлиқ жавоб бериши аниқланди.

1-жадвал

Ajuga turkestanica ўсимликларидан олинган қуруқ экстрактининг микробиологик тозалигини ўрганиш

№	Кўрсаткичлар	Меъёрий ҳужжат бўйича талаблар	Олинган натижалар
1	Микробиологик тозалиги	Аэроб бактерияларнинг умумий сони 1 г да 10*7 КОЕ дан кўп бўлмаган	40 КОЕ
2		Замбуруғларнинг умумий сони 1 г да 10*5 КҲҚБ дан кўп бўлмаган	50 КОЕ
4		Escherichia coli-1 г да 10*2 кўп бўлмаган	йўқ

2-жадвал

Tribulus terrestris ўсимликларидан олинган қуруқ экстрактининг микробиологик тозалигини ўрганиш

№	Кўрсаткичлар	Меъёрий ҳужжат бўйича талаблар	Олинган натижалар
1	Микробиологик тозалиги	Аэроб бактерияларнинг умумий сони 1 г да 10*7 КОЕ дан кўп бўлмаган	2500 КОЕ
2		Замбуруғларнинг умумий сони 1 г да 10*5 КҲҚБ дан кўп бўлмаган	10 КОЕ
4		Escherichia coli-1 г да 10*2 кўп бўлмаган	йўқ

3-жадвал

“Viaren” БФҚ ни микробиологик тозалигини ўрганиш

№	Кўрсаткичлар	Меъёрий ҳужжат бўйича талаблар	Олинган натижалар
1	Микробиологик тозалиги	Аэроб бактерияларнинг умумий сони 1 г да $10^{*}4$ КОЕ дан кўп бўлмаган	120 КОЕ
2		Замбуруғларнинг умумий сони 1 г да 100 КОЕ дан кўп бўлмаган	50 КОЕ
3		Энтеробактерияларва бошқа гуруҳ бактериялари 1 г да 100 КОЕ дан кўп бўлмаган	йўқ
4		Escherichia coli-1 г да йўқ бўлиши керак	йўқ
5		Salmonella – 25 г йўқ бўлиши керак	йўқ

Хулоса: Олиб борилган илмий-тадқиқот ишлари натижасида viaren БФҚ ва унинг таркибига кирган ajuga turkestanica ва tribulus terrestris ўсимликларидан олинган қуруқ экстрактнинг микробиологик тозалигини баҳолаш ва назорат қилиш учун мос ва ишончли синов усули ишлаб чиқилди. Таклиф этилган методика Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопеяси талабларига мувофиқ ҳолда амалга оширилди ва доривор ўсимлик хом ашёсидан тайёрланган маҳсулотлар учун қўллаш имкониятига эга эканлиги аниқланди.

Экспериментал тадқиқотлар давомида умумий аэроб микроорганизмлар сони (ТАМС), хамиртуруш ва моғор замбуруғларининг умумий миқдори, шунингдек патоген ва шартли патоген микроорганизмларнинг мавжудлиги текширилди. Олинган натижаларга кўра, умумий аэроб микроорганизмлар, моғор замбуруғлари миқдори белгиланган меъёрлар доирасида бўлиб, натижалари юқоридаги жадвалларда келтирилганлиги қайд этилди. Тадқиқот давомида энтеробактериялар, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ва *Salmonella* турларининг мавжуд эмаслиги аниқланди, бу эса маҳсулотнинг микробиологик хавфсизлигини тасдиқлайди.

Олинган маълумотлар “Viaren” БФҚ ва унинг таркибига кирган Ajuga turkestanica ва Tribulus terrestris ўсимликлар қуруқ экстрактини ишлаб чиқариш, сақлаш ва қўллаш жараёнларида санитария-гигиена талабларига тўлиқ риоя қилинганлигини кўрсатди. Шу билан бирга, мазкур экстрактнинг микробиологик барқарорлиги уни доривор восита сифатида қўллаш имкониятини кенгайтиради ва унинг хавфсизлигини таъминлашда муҳим аҳамият касб этади.

Хулоса сифатида айтиш мумкинки, “Viaren” БФҚ ва унинг таркибига кирган Ajuga turkestanica ва Tribulus terrestris ўсимликларидан олинган қуруқ экстракт микробиологик тозалик кўрсаткичлари бўйича Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопеясида белгилан-

ган меъёрий талабларга тўлиқ жавоб беради. Таклиф этилган синов усулини фитопрепаратлар, доривор ўсимлик хом ашёлари ҳамда ўсимлик асосида тайёрланадиган дори воситаларининг микробиологик сифатини баҳолашда амалиётга жорий этиш мақсадга мувофиқ деб ҳисобланади.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Ўзбекистон Республикаси Давлат фармакопеяси. 1-жилд, 1-қисм. – 280–291-бетлар.

2. Шевина В.Л., Хохленкова Н.В., Рейда В.П. “Уронефрон” таблеткаларининг микробиологик сифатини баҳолаш // *Вестник фармации*. – 2016. – №1 (71). – 76–79-б.

3. Шемерянкина Т.Б., Сокольская Т.А., Даргаева Т.Д. Доривор ўсимлик хом ашёси ва фитопрепаратларни стандартлаштириш масалалари // *Биологик, тиббий ва фармацевтик кимё*. – 2010. – №3. – 9–12-б.

4. Гунар О.В. Дори воситаларининг микробиологик сифатига қўйиладиган фармакопея талаблари ва синов тартиблари // *Фармация*. – 2010. – №6. – 9–13-б.

5. Виноградова Т.А., Виноградов В.М., Гажев Б.Н., Мартынов В.К. «Практическая фитотерапия. Полная энциклопедия», Москва, Олма-пресс, 1998 – 563 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ БАД VIAREN И СУХИХ ЭКСТРАКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАСТЕНИЙ AJUGA TURKESTANICA И TRIBULUS TERRESTRIS

Хужимов Ахмад Холикович, Олимов Немат Каюмович, Рустамов Ибрахим Худойбердиевич, Холикова Зухра Ахмадовна

Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан
e-mail: ahmadxujimov@gmail.com

В данной статье рассмотрено применение микробиологических методов исследования при оценке микробиологической чистоты биологически активной добавки “Viaren”, а также сухих экстрактов, полученных из растений Ajuga turkestanica и Tribulus terrestris L, входящих в её состав. Методика исследования была разработана в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Узбекистан (том 1, часть 1), предъявляемыми к нестерильным лекарственным средствам.

В работе проанализированы основные факторы, влияющие на микробиологическую чистоту нестерильных лекарственных средств. С целью разработки методов контроля микробиологической чистоты сухих экстрактов, полученных из растений Ajuga turkestanica и Tribulus terrestris, был проведён комплекс экспериментальных исследований, включая испытания на наличие отдельных видов тест-микроорганизмов.

Полученные результаты показали, что биологически активная добавка

“Viaren” и сухие экстракты, приготовленные из растений Ajuga turkestanica и Tribulus terrestris L, по показателю «Микробиологическая чистота» полностью соответствуют требованиям Государственной фармакопеи Республики Узбекистан.

Ключевые слова: *микробиологическая чистота, контроль качества продукции, обеспечение безопасности, колониеобразующая единица (КОЕ, CFU), аэробные микроорганизмы, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Salmonella spp.*

STUDY OF THE MICROBIOLOGICAL PURITY OF THE DIETARY SUPPLEMENT VIAREN AND DRY EXTRACTS OBTAINED FROM AJUGA TURKESTANICA *AND* TRIBULUS TERRESTRIS *PLANTS*

Khujimov Ahmad Kholikovich, Olimov Nemat Kayumovich, Rustamov Ibrokhim Khudoyberdiyevich, Kholikova Zukhra Akhmadovna

Tashkent Pharmaceutical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan
E-mail: ahmadxujimov@gmail.com

This article is devoted to the application of microbiological research methods for evaluating the microbiological purity of the dietary supplement Viaren, as well as dry extracts obtained from Ajuga turkestanica and Tribulus terrestris L plants included in its composition. The research methodology was developed in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Uzbekistan (Volume 1, Part 1) for non-sterile medicinal products.

The main factors affecting the microbiological purity of non-sterile medicinal products were analyzed. In order to develop methods for controlling the microbiological purity of dry extracts obtained from Ajuga turkestanica and Tribulus terrestris plants, a series of experimental studies was carried out, including tests for the presence of specific indicator microorganisms.

The obtained results demonstrated that the dietary supplement Viaren and the dry extracts prepared from Ajuga turkestanica and Tribulus terrestris L fully comply with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Uzbekistan with regard to the “Microbiological Purity” quality indicator.

Keywords: *microbiological purity, product quality control, safety assurance, colony-forming unit (CFU), aerobic microorganisms, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Salmonella spp.*

СОДЕРЖАНИЕ

1. Акрамов Давлат Химматкулович, Мамадалиева Нилуфар Зокиржоновна. Вторичные метаболиты, идентифицированные у растений рода *Allium* 4

2. Вахабова Наргиза Эркиновна, Турсунова Лазиза Икрамжанова, Хаджаева Умида Абдулхаевна, Тулаганов Абдукодир Абдурахмонович. Технология получения капсульной лекарственной формы на основе местного растительного сырья 15

3. Зайнутдинова Гульнозахон Фахриддиновна, Нормахаматов Нодирали Сохобаталиевич. Определение водорастворимых витаминов в сухом экстракте, выделенном из нута (*Cicer arietinum*).....21

4. Каюмов Абдурахман Абдумавлянович, Жуламанова Доно Икрамовна. Дисрегуляция фибриногена при остром респираторном дистресс-синдроме у пациентов с острыми лейкозами: связь с системным воспалением и фибринолизом. 28

5. Максудова Фируза Хуршидовна, Вахидова Наргиза Мухиддин кизи, Бахтиёрова Зиёдахон Бахромжон кизи. Оптимизация состава капсул «CoValis» на основе математического планирования эксперимента по методу Бокса–Уилсона 35

6. Мухамедов Нурходжа Рамазанович, Richard. Kajtár, Хакимов Махмуджан Сабир угли, Каюмов Музаффар Бахадирович, Яшинов Ансор Шарофиддин угли, Ташмухамедов Мугражитдин Салахович, Мирзаахмедов Шарафитдин Яшинович. Цитотоксичность аренобуфагина и его производных на клетки H9c2.....51

7. Мухамедов Нурходжа Рамазанович, E. Sipos, Хакимов Махмуджан Сабир угли, Каюмов Музаффар Бахадирович, Яшинов Ансор Шарафиддин угли, Ташмухамедов Мугражитдин Салахович, Мирзаахмедов Шарафитдин Яшинович. Цитотоксичность аренобуфагина и его производных против клетки MCF-7.....57

8. Мухамедов Нурходжа Рамазанович, Чарышникова Оксана Станиславовна, Яшинов Ансор Шарофиддин угли, Нурмирзаев Иброхим Абдулла угли, Мирзаахмедов Шарафитдин Яшинович. Антиоксидантная активность яда жабы и некоторых змей.....64

9. Олимов Немат Каюмович, Хакимова Гулнора Эркиновна. Анализ возможности получения фитопрепарата на основе растения портулака огородного (*Portulaca oleracea*) 71

10. Рахимберганова Зилола Махсуджон қизи, Шерматова Ирода Бахтиёр қизи, Шамсутдинова Мадина Ринатовна, Нуримова Лола Шерзодовна. Доклиническая оценка безопасности и регенеративной эффективности геля «NANOZINC» in vivo 78

11. Рахимберганова Зилола Махсуджон қизи, Шерматова Ирода Бахтиёр қизи. Определение количественного содержания флавоноидов в составе геля, полученного на основе субстанции VFM 42 UZ-5874-2025, методом ВЭЖХ 85

12. Ризаева Нилуфар Мухутдиновна, Арипова Нозима Хакимджановна, Курбанбаева Мунира. Выбор состава парафармацевтического лосьона для профилактики гипергидроза ног 96

13. Сапаева Лолахан Умрбековна, Усманалиева Зумрад Уктамовна. Изучение условий экстракции хлорпирамина в водной среде 104

14. Тиллаева Гулнора Урунбаевна, Кахоров Муроджон Болтаевич, Тиллаева Умида Махмуджановна. Структурированный контент-анализ номенклатуры противовоспалительных лекарственных препаратов 111

15. Файзуллаева Нигора Яхьяевна, Каюмов Аброржон Анварович, Рауфов Алишер Анварович. Сравнительное гепатопротекторное, антиоксидантное и противовоспалительное действие сафлорового и хлопкового масел при остром токсическом гепатите, вызванном парацетамолом 121

16. Хужимов Ахмад Холикович, Олимов Немат Каюмович, Рустамов Ибрахим Худойбердиевич, Холикова Зухра Ахмадовна. Исследование микробиологической чистоты БАД ViaRen и сухих экстрактов, полученных из растений *Ajuga turkestanica* и *Tribulus terrestris* 132

MUNDARIJA

1. Akramov Davlat Ximmatkulovich, Mamadaliyeva Nilufar Zokirjonovna. Allium turkumi o‘simliklarida aniqlangan ikkilamchi metabolitlar 4

2. Вахабова Наргиза Эркиновна, Турсунова Лазиза Икрамжанова, Хаджаева Умида Абдулхаевна, Тулаганов Абдукодир Абдурахмонович. Маҳаллий хом ашёлар асосида капсула дори шакли технологиясини ишлаб чиқиш 15

3. Zaynutdinova Gulnozaxon Faxriddin qizi, Normaxamatov Nodirali Soxobatalievich. No‘xat (*Cicer arietinum*) o‘simligidan ajratib olingan quruq ekstrakt moddasining suvda eruvchi vitaminlarni aniqlash 21

4. Qayumov Abdurahmon Abdumavlonovich, Julamanova Dono Ikramovna. O‘tkir leykozli bemorlarda o‘tkir respirator distress-sindromda fibrinogen disregulyatsiyasi: tizimli yallig‘lanish va fibrinoliz bilan bog‘liqligi 28

5. Maksudova Firuza Xurshidovna, Vaxidova Nargiza Muxiddin qizi, Baxtiyorova Ziyodaxon Baxromjon qizi. “CoValis” kapsulalari tarkibini Boks-Uilson usulida eksperimentlarni matematik rejalashtirish asosida optimallashtirish 35

6. N.R. Muxamedov, R. Kajtár, M.S. Xakimov, M.B. Kayumov, A.Sh. Yashinov, M.S. Tashmuxamedov, Sh.Ya. Mirzaaxmedov. Arenobufagin va uni hosilalarining H9c2 hujayralariga qarshi sitotoksikligi 51

7. N.R. Muxamedov, E. Sipos, M.S. Xakimov, M.B. Kayumov, A. Sh. Yashinov, M. S. Tashmuxamedov, Sh. Ya. Mirzaaxmedov. Arenobufagin va uni hosilalarining MCF-7 hujayralariga qarshi sitotoksikligi 57

8. Мухамедов Нурходжа Рамазанович, Чарышникова Оксана Станиславовна, Яшинов Ансор Шарофиддин ўғли, Нурмирзаев Иброхим Абдулла ўғли, Мирзаахмедов Шарафитдин Яшинович. Баqа ва айрим илон заҳарларининг антиоксидант фаоллиги 64

9. Olimov Ne’mat Qayumovich, Xakimova Gulnora Erkinovna. Semiz o‘t o‘simligi asosida fitopreparat olish imkoniyatini tahlil qilish 71

10. Raximberganova Zilola Maxsudjon qizi, Shermatova Iroda Baxtiyor qizi, Shamsutdinova Madina Rinatovna, Nurimova Lola Sherzodovna. «Nanozinc» gelini *in vivo* usulida teriga kiritishda namunaning o‘tkir toksikligini tadqiq etish 78

11. Raximberganova Zilola Maxsudjon qizi, Shermatova Iroda Baxtiyor qizi. VFM 42 UZ-5874-2025 raqamli substansiya asosida olingan gelning tarkibidagi flavonoidlarni miqdorini YuSSX usulida aniqlash 85

12. Rizayeva Nilufar Muxutdinovna, Aripova Nozima Xakimdjanovna, Kurbanbayeva Munira. Oyoq giperidrozi kasalligi profilaktikasi uchun parafarmatsevtik los'on tarkibini tanlash.....96

13. Сапаева Лолахон Умрбековна, Усманалиева Зумрад Уктамовна. Хлорпираминни сувли муҳитдан экстракция шароитларини ўрганиш.....104

14. Tillayeva Gulnora Urunbayevna, Kahorov Murodjon Boltoyevich, Tillaeva Umida Mahmudjanovna. Yallig'lanishga qarshi dori preparatlari nomenklaturasining strukturalashtirilgan kontent-tahlili 111

15. Файзуллаева Нигора Яхьяевна, Каюмов Аброржон Анварович, Рауфов Алишер Анварович. Парацетамол чақирган ўткир токсик гепатитда сафлор ва пахта мойларининг гепатопротектор, антиоксидант ва яллиғланишга қарши таъсирини қиёсий баҳолаш 121

16. Хужимов Ахмад Холикович, Олимов Немат Каюмович, Рустамов Ибрахим Худойбердиевич, Холикова Зухра Ахмадовна. "ViaRen" БФҚ ва унинг таркибига кирган *Ajuga turkestanica*, *Tribulus terrestris* ўсимликларидан олинган қуруқ экстрактнинг микробиологик тозалигини ўрганиш 132

FARMATSIYA
5/2026

Главный редактор – д.т.н., профессор ***Тиллаева Г.У.***
Зам.главного редактора – д.ф.н, профессор ***Максудова Ф.Х.***
Компьютерная верстка – к.б.н., доцент ***Кахоров Б.А.***
Ответственный секретарь – д.ф.н, профессор ***Сидаметова З.Э.***
Технический секретарь – ассистент ***Хакимжанова Ш.О.***

Международный стандартный номер издания – ***ISSN-C-31796***

Информационный бюллетень включен в перечень научных изданий, рекомендуемых к публикации постановлением Президиума ОАК от 31 марта 2023 года **№ 335/5** основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по фармацевтической технологии, фармацевтической химии, фармакогнозии, организации фармацевтического дела и экономике фармацевтики, фармакологии.

Отпечатано в ***ЧП «PULATOV I.N.»***
Подписан к печати 21.07.2026 г.
Формат А4. Объём 148 стр. Тираж: 30 экз. Цена договорная.

E.mail: *immunitet2015@mail.ru*
Наш сайт: https://pharmjournal.uz
г. Ташкент, Тел.: (0371) 246-82-67, +998-90-992-50-12