

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc. 02/30.01.2020.К/Т.104.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

МАХМУДОВ САРДОР ДЖАЛИЛОВИЧ

***PRUNUS DOMESTICA L. VA RUMEX CONFERTUS*
ЎСИМЛИКЛАРИДАН БИОЛОГИК ФАОЛ МОДДАЛАРНИ
АЖРАТИШ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

**ТЕХНИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Махмудов Сардор Джалилович <i>Prunus domestica</i> L. ва <i>Rumex confertus</i> ўсимликларидан биологик фаол моддалар ажратиш технологиясини ишлаб чиқиш.....	3
Махмудов Сардор Джалилович Разработка технологии получения биологически активных веществ из растений <i>Prunus domestica</i> L. и <i>Rumex confertus</i>	21
Makhmudov Sardor Dzhaliilovich Development of technologies for obtaining biologically active substances from plants <i>Prunus domestica</i> L. and <i>Rumex confertus</i>	39
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	42

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc. 02/30.01.2020.К/Т.104.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИООРГАНИК КИМЁ ИНСТИТУТИ

МАХМУДОВ САРДОР ДЖАЛИЛОВИЧ

***PRUNUS DOMESTICA L. И RUMEX CONFERTUS*
ЎСИМЛИКЛАРИДАН БИОЛОГИК ФАОЛ МОДДАЛАРНИ
АЖРАТИШ ТЕХНОЛОГИЯСИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

02.00.10 – Биоорганик кимё

**ТЕХНИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.3.PhD/Т1270 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси академик О. С. Содиков номидаги биоорганик кимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.uzicps.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Сагдуллаев Баходир Тахирович
техника фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Содиқов Олим Зоирович
кимё фанлари доктори, етакчи илмий ходим

Бекчанов Хамдам Кузиевич
фармацевтика фанлари номзоди, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент кимё-технология институти

Диссертация ҳимояси Ўсимлик моддалари кимёси институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021-йил «___» ___ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек к., 77. Тел.: 71 262-59-13, факс 71 262-73-48, e-mail: ixrv@mail.ru)

Диссертация билан Ўсимлик моддалари кимёси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100170, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек к., 77. Тел.: 71 262-59-13, факс 71 262-73-48, e-mail: ixrv@mail.ru)

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2021 йил «___» _____ даги № _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш. Ш. Сагдуллаев

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

Н. К. Хидирова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, к.ф.н., кат.и.х.

Э. Х. Ботиров

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда доривор ўсимликлар асосида биологик фаол кўшимчалар яратиш, уларни тиббиётга қўллаш муҳим аҳамият касб этади. Меъда-ичак тизимида моддалар алмашинувининг бузилиши организмнинг меъерий фаолиятига тўсқинлик қилади. Социологик сўровномалар натижасига кўра, Ер шаридаги барча популяцияларнинг 2 фоизи сурункали қабзиятдан азоб чекади. Беморларнинг 12 фоизини катта ёшдаги инсонлар ташкил қилади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти келтирган маълумотларда, ҳар йили бутун дунёда 2 млрд диарея хасталиги билан оғриш ҳолатлари қайд этилади. Ҳар йили сайёрамизда ёши 5 дан кичик 2 млнга яқин гўдак диареядан вафот этади.

Жаҳон фармацевтика бозорида ошқозон-ичак касалликларини даволашга мўлжалланган кўплаб биологик фаол кўшимчалар ва фармацевтик дори воситалари мавжуд. Сенадексин (ВИФИТЕХ, РФ), Фитолакс (Эвалар, РФ), Бисакодил (Балканфарма дупница, Болгария), лоперамид (Верофарм, РФ), Эрсефурил (Санofi, Франция) кабилар бунга ёрқин мисол бўла олади. Лекин ЖССТ диарея учун фақат 2 та восита – лоперамид ва висмут субсалицилат асосидаги препаратларни тавсия қилади. Иккала препарат ҳам кимёвий моддалар асосида ишлаб чиқарилган. Ҳолбуки, доривор ўсимликлар кўплаб биологик фаол моддалар манбаи бўлгани сабабидан синтетик дори воситаларига нисбатан бир қатор афзалликларга эга. Шунинг учун даволаш амалиёти ва касалликлар профилактикасида уларнинг ўрни бекиёс.

Ўзбекистонда сўнгги йилларда маҳаллий ўсимликлардан дори субстанциялари, экстрактлар ва биологик фаол кўшимчалар олиш бўйича тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Юртимизнинг етакчи фармацевтик компаниялари томонидан чет элдан келтирилган субстанциялар негизида «Лактосорб», «Реолактосорб», «Лактулоза», «Стопдиар» ва бошқа препаратлар ишлаб чиқарилмоқда. Бундай субстанциялар ва препаратларни ишлаб чиқариш учун республикамизда ресурслар етарли ва имкониятлар катта. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, Ўзбекистон Республикаси ҳудудида ўсувчи доривор ўсимликлар хом ашёсидан меъда-ичак тизимини яхшиловчи биологик фаол моддаларни ажратишнинг рационал технологиясини ишлаб чиқиш долзарб ҳисобланади.

Ушбу илмий тадқиқот Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016-йил 16-сентябрдаги ПҚ-2595-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2017-йил 7-февралдаги Ўзбекистон Республикаси Президенти Фармони ПФ-4947 «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси»¹даги, 2019-йил 10-апрелдаги ПФ-5707-сон “2019-2021-йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисидаги” Фармонларида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли

¹ Ўзбекистон Республикаси конун ҳужжатлари тўплами, 2017-йил, №6. ПФ-4947 «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси» 4.2-банд, 9-бет.

бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология», «Маҳаллий табиий ва синтетик хом ашё асосида янги дори воситалари ишлаб чиқаришнинг юқори самарадор технологияларини ишлаб чиқиш» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. *Prunus domestica* L. ва *Rumex confertus* Willd. ўсимликлари биологик фаол моддаларини ўрганишга кўплаб илмий-тадқиқот ишлари бағишланган.

Хорижий олимлар Muller-Lissner S. A., Kaatz V., Brandt W., Keller J., Layer P., McRorie J., Zorich N., Riccardi K., Bishop L., Filloon T., Wason S., Giannella R., Badary O. A., Awad A. S. томонидан меъда-ичак тизими касалликларини даволаш ва профилактикасида *Prunus domestica* L. мевалари полисахаридларининг биологик ва терапевтик фаолликлари ўрганилган.

Яқин хориж давлатлари олимларидан Куркин В. А., Зайцева Н. В., Авдеева Е. В., Даева Е. Д., Каденцев В. И., Кучеров Е. В., Язрикова Н. А., Серикова К. Н., Магерамов С. Г. *Rumex confertus* Willd. ўсимлиги кимёвий таркиби, биологик фаол моддаларини ажратиш ва уларнинг стандартизацияси, фармакологик фаоллиги бўйича илмий тадқиқот олиб боришган.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот режалари билан боғлиқлиги. Тадқиқот Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлари режасининг ПЗ-2017092910 «Юмшоқ тўқималар ва терини турли генезли жароҳатланишини даволаш учун ярим ўтказувчи ва биодеградацияланувчи жароҳат қопламаларини яратиш» (2018-2020йй.) амалий ва ЎзР ФА академик О. С. Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг И-6-ФА-Т031 «Сурги хусусиятига эга «Равонол» биологик фаол кўшимчасини серияли ишлаб чиқарилишини ташкил этиш» (2016-2017йй.) инновацион лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Prunus domestica* L. меваси ва *Rumex confertus* Willd. ўсимлигининг илдизи ҳамда ер устки қисмидан ошқозон-ичак тизими фаолиятини нормаллаштирувчи воситаларнинг субстанцияларини олиш технологиясини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

– *Prunus domestica* L. мевасидан полисахаридлар, *Rumex confertus* Willd. ерусти ва илдизидан ошловчи моддалар экстракциясига таъсир этувчи асосий омилларни аниқлаш;

– «Равонол» ва «Румексин» биологик фаол кўшимчалари субстанцияларининг олиниш технологиясини ишлаб чиқиш;

– «Равонол» ва «Румексин» биологик фаол кўшимчалари субстанцияларини ишлаб чиқариш учун меъёрий-техник ҳужжатлар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистон худудида ўсадиган олхўри – *Prunus domestica* L. меваси ва доривор отқулоқ – *Rumex confertus* Willd. ўсимлигининг илдизи ва ер устки қисми олинган.

Тадқиқотнинг предмети ўсимлик хом ашёсидан полисахаридлар ва ошловчи моддаларни экстракциясига таъсир қилувчи факторларни аниқлаш, экстракция параметрларини оптималлаш, экстрактларни тозалаш, олинган субстанцияларнинг фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда экстракция (қаттиқ жисм-суёқлик системасида), фильтрация, мембранали фильтрация, буғлатиш, чўктириш, қуритиш каби технологик усуллардан фойдаланилди. Экстракция параметрлари Бокс-Уилсон математик моделлаштириш усулида оптимизация қилинди. Хом ашё, оралик ва тайёр маҳсулот таҳлили хромато-масс-спектроскопия (GC/MS ва LC/MS), ИҚ-, УБ-спектроскопия, ЮССХ (HPLC) ва титрлаш усулларида олиб борилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

– *Prunus domestica* L. меваларидан полисахаридлар, *Rumex confertus* Willd. ўсимлиги ерусти ва илдизидан ошловчи моддалар экстракциясига таъсир этувчи омиллар ва уларнинг ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

– *Prunus domestica* L. меваларидан ажратилган гемицеллюлоза фракцияси ҳамда *Rumex confertus* Willd. ўсимлиги илдизидан олинган экстрактни баромембранали фильтрация (ультрафильтрация) усулида тозалаш мақсадга мувофиқ деб топилган;

– илк маротаба *Prunus domestica* L. меваси полисахаридлари асосида «Равонол» ва *Rumex confertus* Willd. ерусти, илдизи ошловчи моддалари асосида «Румексин» биологик фаол қўшимчалари субстанцияларининг саноат технологияси ишлаб чиқилган;

- тайёр маҳсулотлардаги таъсир этувчи моддаларнинг сифат ҳамда миқдорий таҳлил (ИҚ-, УБ-спектроскопия, ЮССХ, титрлаш) усуллари ишлаб чиқилди, натижада таҳлил аниқлиги ошган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

«Равонол» ва «Румексин» биологик фаол қўшимчалари субстанцияларининг олиниш технологияси ишлаб чиқилди.

Олинган маҳсулотларнинг кимёвий ва биологик стандартизацияси амалга оширилди (фармакологик тадқиқотлар ЎзР ФА Биоорганик кимё институтида, токсикологик тадқиқотлар эса Республика Давлат санитария-эпидемиология назорати марказининг 02.07.2018 йилдаги № 36-8/1415-сон йўлланмаси асосида ЎзР Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тошкент тиббиёт академияси қошидаги олий ўқув юртлариаро илмий-тадқиқот лабораториясида ўтказилган).

Ишлаб чиқилган биологик фаол қўшимчалар учун товар белгиси ва хизмат кўрсатиш белгисига гувоҳномалар олинди («Равонол» MGU 35125/30.01.2019 й. ва «Румексин» MGU 42544/22.10.2021й.).

«Равонол» субстанцияси ва тайёр дори шаклини серияли ишлаб чиқариш учун МТХлар тўплами ишлаб чиқилган ва тасдиқланган (техник

шартлар Ts 03535693-25:2017 O'ZSTANDART AGENTLIGI» даги қайд рақами №112/007370/06.10.2017 йил ва 13.12.2017 йил Республика Давлат санитария-эпидемиология назорати марказида тасдиқланган технологик йўриқнома ТИ 03535693-25:2017).

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Субстанциялар ЎзР ФА О.С. Содиқов номидаги Биоорганик кимё институтининг субстанция ва қаттиқ дори шакллари тажриба-синов ишлаб чиқариш маркази технологик линияларида серияли ишлаб чиқарилди. Субстанциялар сифати ЎзР ССВ Тошкент тиббиёт академияси қошидаги аккредитациядан ўтган, олий ўқув юртлариаро илмий-тадқиқот лабораториясида текширилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Prunus domestica L. меваларидан полисахаридлар, *Rumex confertus* Willd. ўсимлиги ерусти ва илдизидан ошловчи моддалар экстракциясига таъсир этувчи омиллар ва уларнинг ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

Prunus domestica L. меваларидан гемицеллюлоза ва *Rumex confertus* Willd. ўсимлиги илдизидан олинган экстрактни мембранали филтрация усулида тозалаш имкони мавжудлиги асосланган;

Олинган натижалардан биотехнология ва фармацевтик технология бўйича олиб бориладиган илмий-тадқиқотларда ҳамда таълим соҳасида фойдаланиш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

«Равонол» БФҚ сининг саноат технологияси ЎзР Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро учун патенти билан ҳимояланган (№ IAP 05804/05.04.2019 й.); Натижада ошқозон-ичак йўллари касалликларини даволаш ва олдини олиш учун қўлланиладиган, доривор ўсимликлар асосидаги воситаларнинг сонини ошириш имконини берган.

Rumex confertus Willd. ўсимлигидан ошловчи моддаларни ажратиш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар негизида ЎзР Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро учун патенти (№ IAP 06575/21.10.2021й.) олинган; Натижада хориждан импорт ҳисобига кириб келадиган субстанцияларни Республикамиз доривор ўсимликлар асосида маҳаллийлаштириш имконини берган.

«Равонол» воситасини ЎзР ФА О. С. Содиқов номидаги Биоорганик кимё институтининг субстанция ва қаттиқ дори шакллари тажриба-синов ишлаб чиқариш маркази технологик линиясида серияли ишлаб чиқариш йўлга қўйилган (ЎзР ССВнинг ишлаб чиқариш учун рухсатномаси №000335/13.11.2018й.). Натижада қабзият ва сурункали констипацияга қарши капсула дори шаклидаги биологик фаол қўшимчани ишлаб чиқариш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 8 та халқаро ва 6 та республика илмий анжуманларида муҳокамадан ўтказилди, инновацион (И-6-ФА-Т031) ва амалий (ПЗ-2017092910) лойиҳалар ҳисоботларида ўз аксини топган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан диссертацияларнинг

асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 2 таси халқаро ва 5 таси Республика журналларида нашр этилган. ЎзР нинг ихтиро учун 2 та патенти олинган, ишлаб чиқариш учун меъёрий-техник хужжатлар ишлаб чиқилган ва тасдиқланган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 3 та боб, хулосалар, адабиётлар рўйхатлари ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 127 бетни ташкил этади. Диссертация таркибига 19 та жадвал ва 9 та расм киради. Адабиётлар рўйхати 267 та манбадан ташкил топган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурийлиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объект ва предметлари ифодаланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи «**Адабиётлар шарҳи**» бобида ошқозон-ичак тизими фаолиятини издан чиқарувчи касалликлар (тавсифи, статистикаси, терапияси ва бошқ.), ушбу касалликларни даволашда қўлланиладиган *Prunus domestica* L. ва *Rumex confertus* Willd. ўсимликлари, уларнинг кимёвий таркиби, халқ табобатида ишлатилиши, тарқалиш ареали ва Ўзбекистондаги захираси ҳақида маълумотлар келтирилган.

Prunus domestica L. мевалари халқ табобатида ичакдаги салбий ўзгаришлар, хусусан дефекация ва ични юмшатиш билан боғлиқ муаммоларда қўлланилади. Меваларнинг ушбу терапевтик хоссаси уларнинг таркибида турли полисахаридлар мавжудлиги билан изоҳланади. Шунинг учун «Адабиётлар шарҳи»да полисахаридлар ҳақида маълумотлар берилган.

Rumex confertus Willd. ўсимлигининг ерусти қисми ва илдизидаги ошловчи моддалар диареяга қарши самарали таъсир кўрсатади. Шунинг эътиборга олган ҳолда, ошловчи моддалар, уларни ўсимлик хом ашёсидан ажратиш усуллари ва фармакологик фаоллиги ҳақида қисқача маълумотлар келтирилди.

Қўшимча сифатида, экстракция жараёнининг назарий асослари, доривор ўсимлик хом ашёсидан биологик фаол моддаларни ажратиш, моддаларни катта миқдорда ажратиш имконини берадиган экстрагент турлари, моддаларни ажратиш технологик жараёнини интенсификация қилиш усуллари, биологик фаол моддаларни тозалаш усуллари, хусусан, технологик жараёнларни «юмшоқ» шароитларда олиб боришга ёрдам берадиган мембранали филтрация ва бошқалар ҳақида маълумотлар умумлаштириб, баён қилинди.

Диссертациянинг иккинчи «*Prunus domestica* L. меваларидан «Равонол» биологик фаол қўшимчаси субстанциясини олиш технологиясини ишлаб чиқиш» бобида *Prunus domestica* L. ўсимлик хом ашёсининг товаршунослик таҳлили, термик ишлов беришнинг оптимал режими, асосий моддаларнинг (сувда эрувчан полисахаридлар, пектин моддалари ва гемицеллюлоза) экстракциясига таъсир этувчи параметрларнинг оптимал қийматлари (экстрагент, хом ашёнинг майдалилик даражаси, жараён ҳарорати, хом ашё ва экстрагентнинг миқдорий нисбати, экстракция давомийлиги), «Равонол» биологик фаол қўшимчасининг субстанция технологияси, кимёвий ва биологик стандартизация ҳамда натижаларни ишлаб чиқаришга жорий қилиниши баён қилинган. Тажрибалар сонини камайириш мақсадида Бокс-Уилсон бўйича математик моделлаштириш усулидан фойдаланилган. Моделлаштириш хом ашёдаги полисахаридларни экстракция жараёнига таъсир этувчи технологик параметрларнинг оптимал нисбатини танлаб олиш имконини берди.

1-жадвал

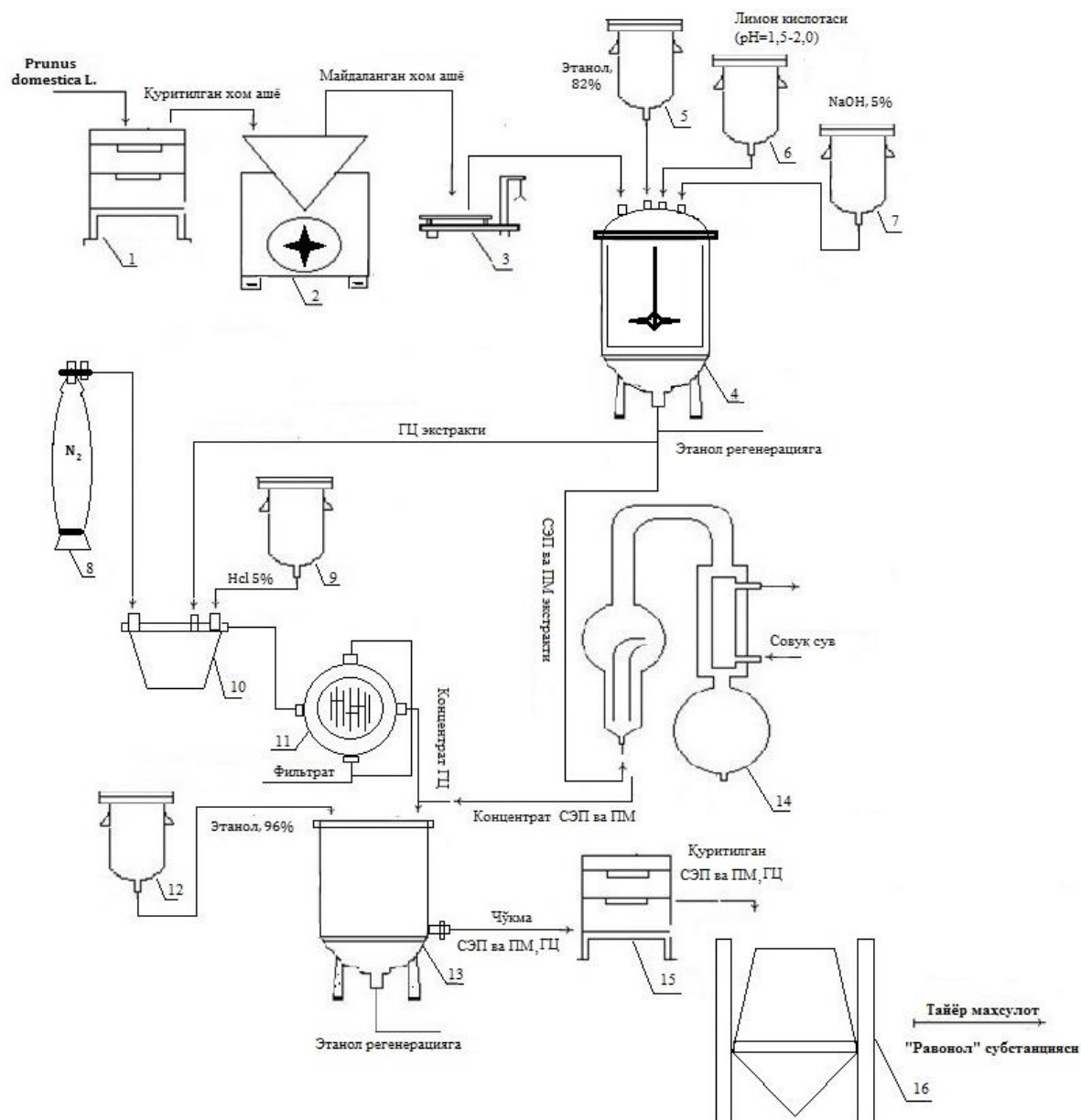
Prunus domestica L. меваларидан сувда эрувчан полисахаридлар, пектин моддалари ва гемицеллюлозани ажратиб олинишига таъсир этувчи параметрларнинг оптимал қийматлари

Сувда эрувчан полисахаридлар ва пектин моддалари экстракцияси	
<i>Оптимальный экстрагент</i>	Лимон кислотасининг 3% сувли эритмаси (рН-2,0)
<i>Хом ашёнинг майдалилик даражаси</i>	2-5 мм
<i>Экстракция давомийлиги</i>	1- экстракция 2,5 с, 2-экстракция 2,0 с, 3-экстракция 1,5 с
<i>Ҳарорат</i>	80°C
<i>Гидромодуль</i>	1:7
Гемицеллюлоза экстракцияси	
<i>Оптимальный экстрагент</i>	NaOH 5% сувли эритмаси
<i>Экстракция давомийлиги</i>	1-экстракция 2,0 с, 2-экстракция 1,5 с, 3-экстракция 1,5 с
<i>Ҳарорат</i>	50°C
<i>Гидромодуль</i>	1:8
<i>Экстрактни тозалашга ишлатилган ультрафилтрацион мембрананинг говаклари ўлчами</i>	1 нм

1-жадвалда сувда эрувчан полисахаридлар, пектин моддалари ва гемицеллюлозанинг ўсимлик хом ашёсидан ажралиб чиқишига таъсир этувчи

асосий параметрларнинг тажриба йўли билан топилган оптимал қийматлари кўрсатилган.

«Равонол» биологик фаол қўшимчасининг *Prunus domestica* L. мевалари асосида ишлаб чиқилган субстанция технологияси баёни
 Технологиянинг аппаратура схемаси 1-расмда тасвирланган.



1, 15-қуриткич шкаф, 2-майдалагич, 3-техник тарози, 4-иситгич ва аралаштиргич билан таъминланган экстрактор, 5, 6, 7, 9, 12-ўлчагичлар, 8-сиқилган инерт газ манбаи, 10-гемицеллюлоза экстрактини нейтраллаш учун идиш, 11-модуль ва мембранали фильтр, 13-сувда эрувчан полисахаридлар ва пектин моддалари, гемицеллюлозани чўктириш учун идиш, 14-вакуум-буғлатгич аппарат, 16-қурук кукунлар учун қориткич.

1-расм. «Равонол» биологик фаол қўшимчасининг *Prunus domestica* L. мевалари асосида ишлаб чиқилган субстанция технологиясининг аппаратура схемаси.

Хом ашёни тайёрлаш. Инфрақизил қуритиш усулида 40-45°C ҳароратда (1) қуритилган *Prunus domestica* L. мевалари майдалагичда (2) 2-5 мм катталиқда майдаланади ва техник тарозида (3) 100 кг тортилади ҳамда экстракторга (4) юкланади. Майдаланган хом ашё устига «ойнасимон юза» ҳосил бўлгунича 100 л 82% этил спирти (5) қуйилади ва 3 сутка давомида хона ҳароратида қуйи молекуляр ва липофил компонентлардан холи бўлгунича қолдирилади, даврий равишда аралаштириб турилади. Олинган спиртли ажратма қайта ишлатиш учун регенерация қилинади.

Сувда эрувчан полисахаридлар ва пектин моддаларини ажратиш. Экстракторга (4) лимон кислотасининг 3% сувли эритмаси (рН=1,5-2,0) (6) қуйилади ва 3 марта 80°C ҳароратда 4,5 с (2,0 с, 2,0 с ва 1,5 с) экстракция қилинади, умумий гидромодуль 1:7 (1:5, 1:1 ва 1:1). Олинган экстрактлар филтрланади, бирлаштирилади ва вакуум буғлаткич аппаратда (14) ёки роторли буғлаткичда 1/10 қолгунича қуюлтирилади. Концентрат (13) устига 96% этил спирти (12) 1:3-5 нисбатда солиб чўктирилади, чўкма филтрланади ва инфрақизил қуриткичда (15) 40-45°C ҳароратда куруқ масса ҳосил бўлгунича қуритилади. Қуритилган маҳсулот кукун ҳолига келгунича майдаланади. Сувда эрувчан полисахаридлар ва пектин моддаларининг чиқиш унуми дастлабки хом ашё массасига нисбатан 10% дан кам бўлмайди. Экстрактордаги шрот лимон кислотаси қолдиқларидан тозалаш учун ичимлик суви билан ювилади.

Гемицеллюлозани ажратиш. Сувда эрувчан полисахаридлар ва пектин моддаларини ажратишдан қолган шрот сув билан ювилганидан сўнг ундан гемицеллюлоза олинади. Экстракторга (4) NaOH 5% сувли эритмаси (7) қуйилади ва 3 марта 50°C ҳароратда 5,0 соат (2,0 с, 1,5 с ва 1,5 с) давомида экстракция қилинади, умумий гидромодуль 1:8 (1:5; 1:2 ва 1:1). Олинган экстрактлар филтрланади, бирлаштирилади, бошқа идишга (10) ўтказилади ва хлорид кислотасининг 5% сувли эритмаси (9) билан нейтралланади. Идишнинг (10) бир штуцери инерт газ манбаига (8), иккинчи штуцер модулга (11) уланади. Модулга ғовақларининг номинал ўлчами 1 нм бўлган 10К мембрана ўрнатилади ва зич беркитилади, инерт газ манбаининг (8) редуктори 350-400 кПа гача очилади. Экстракт умумий ҳажмининг 1/10 қолгунича концентрланади. Сўнгра концентрат (13) устига 1:3-5 нисбатда 96% этил спирти (12) солиб чўктирилади, чўкма филтрланади ва инфрақизил қуриткичда (15) 40-45°C ҳароратда куруқ масса ҳосил бўлгунича қуритилади. Қуритилган маҳсулот кукун ҳолига келгунича майдаланади. Ишлатилган шрот утилизация қилинади. Гемицеллюлозанинг чиқиш унуми дастлабки хом ашё массасига нисбатан 2% дан кам бўлмайди.

Барча полисахаридлар куруқ кукунлар учун кориштиргичда (16) ажратилган пропорцияда аралаштирилиб, тайёр субстанция олинади. Субстанциянинг умумий чиқиш унуми дастлабки хом ашё массасига нисбатан 12%.

Биологик фаол қўшимча субстанциясининг миқдорий таҳлили ва чинлиги ЎзР ФА биоорганик кимё институтининг сифатни назорат қилиш бўлимида аниқланган. Хом ашё ва охирги маҳсулот таҳлил қилинди.

Олинган намуналарнинг фармакологик фаоллиги ЎзР ФА Биоорганик кимё институтининг фармакология ва биологик фаол моддалар скрининги лабораториясида аниқланган. Тажриба натижаларига кўра, энг самарали доза 250 мг/кг деб топилди.

«Равонол» биологик фаол қўшимчасининг токсикологик синовлари Тошкент тиббиёт академиясининг олий ўқув юртлариаро илмий-тадқиқот лабораториясида (аккредитациядан ўтган) ўтказилди. Синовлар давомида ҳайвонларда ўлим ҳолатлари кузатилмади. Шундай қилиб, «Равонол» биологик фаол қўшимчаси заҳарлилик даражасига кўра IV синфга (кам заҳарли модда) мансублиги аниқланди.

«Равонол» биологик фаол қўшимчасининг технологияси ЎзР ихтиро учун патенти билан ҳимояланган (№ IAP 05804/05.04.2019 й. «Маҳаллий ўсимлик хом ашёси асосида сурги хусусиятига восита ва уни олиниш усули»), товар белгиси ва хизмат кўрсатиш белгисига гувоҳнома MGU 35125/30.01.2019 й. олинди, МТХ тўплами (техник шартлар Ts 03535693-25:2017 ва технологик йўриқнома ТИ 03535693-25:2017) ишлаб чиқилди ва тасдиқланди.

ЎзР ФА Биоорганик кимё институти субстанциялар ва қаттиқ дори шакллари тажриба-синов базасида «Равонол» биологик фаол қўшимчасини серияли ишлаб чиқариш ташкил этилди (янги биологик фаол қўшимчалар ишлаб чиқариш учун ЎзР ССВ рухсатномаси, №000335 / 13.11.2018 й.).

2-жадвал

«Равонол» БФҚ субстанциясидаги оғир металллар миқдори ва уларни рухсат этилган концентрациялар билан таққослаш

Металл	Рухсат этилган концентрация, мг/кг	«Равонол» БФҚ субстанциясидаги концентрация, мг/кг
Мишьяк – As	3,0	0,134
Кадмий – Cd	1,0	0,023
Симоб – Hg	1,0	0,628
Кўрғошин – Pb	5,0	0,822

«Равонол» биологик фаол қўшимчасининг озучавий хавфсизлигини аниқлаш мақсадида, субстанциянинг микро- ва макроэлементлар таркиби таҳлил қилинди. 2-жадвалда таҳлил натижалари ифодаланган. Таҳлил «Perkin Elmer» фирмасининг NEXION-2000 ускунасида ўтказилган. Таҳлил

натижаларига кўра, субстанциядаги оғир металллар миқдори меъёрий хужжатларда кўрсатилган қийматлардан юқори эмаслиги аниқланди.

3-жадвал

«Равонол» БФҚ субстанциясини ишлаб чиқаришнинг моддий баланси

Сарфланди		Олинди	
Хом ашё	Миқдор, кг	Маҳсулот, йўқотишлар ва чиқиндилар	Миқдор, кг
1. <i>Prunus domestica</i> L. мевалари	100,0	Тайёр маҳсулот: 1. «Равонол» БФҚ субстанцияси	10,15
2. Ичимлик суви	1870,29	Йўқотишлар:	2,0
3. Этанол, 96%	650,25		
4. Лимон кислотаси	10,8	2. Этанол	1870,29
5. NaOH	40,5	3. Ичимлик суви	10,8
6. HCl	20,0	4. Лимон кислотаси	40,5
		5. NaOH	20,0
		6. HCl	
		Этанол (ҳайдал.)	630,65
		Чиқиндилар:	
		7. Данаклар	8,0
		8. Уринган мевалар <i>Prunus domestica</i> L.	7,0
		9. Мева банди	1,0
		10. Моносахаридлар балласти	12,95
		11. Шрот	78,5
ЖАМИ:	2691,84	ЖАМИ:	2691,84

Диссертациянинг учинчи боби «*Rumex confertus* Willd. илдизи ва ерусти қисмидан олинган «Румексин» биологик фаол қўшимчасининг субстанция технологиясини ишлаб чиқиш» га бағишланади.

Мазкур бобда хом ашё тавсифи, уни тайёрлаш, товаршунослик таҳлили, хом ашё экстракциясига таъсир этувчи технологик параметрлар, ошловчи моддаларни ажратиб олиш жараёнини математик моделлаштириш, фармако-токсикологик тадқиқот натижалари, кимёвий стандартизация ва ишлаб чиқаришни технологик босқичлари бўйича назорат қилиш ҳақида маълумотлар келтирилган.

Тадқиқотлар учун тўлиқ пишиб етилган *R.confertus* Willd. ўсимлигининг илдизи ва ерусти қисми ишлатилди. Ерусти қисми июль, илдизи ноябрь ойида йиғилди. Майдаланган хом ашё 3-5 см қалинликда ёйилиб, хона ҳароратида (ёки ШС–80-01 СПУ қуриткич шкафида 40-50⁰С ҳароратда) қуритилди.

Товаршунослик таҳлили натижалари 4-жадвалда кўрсатилган.

4-жадвал

R. confertus Willd. алоҳида қисмлари миқдорий нисбатини тадқиқ қилиш натижалари

Ўсимлик қисмлари	Ўсимликнинг умумий массаси, г	Масса, г	Намлик, %	Миқдорий нисбати, %
Уруғ	79,7	18,11	8,1	22,7
Поя		22,26	6,7	27,9
Барг		19,71	8,2	24,7
Илдиз		19,63	6,6	24,6

5-жадвал

Rumex confertus Willd. ўсимлиги илдизи ва ерусти қисмидан ошловчи моддаларнинг экстракциясига таъсир этувчи параметрларнинг оптимал қийматлари

Илдиз экстракцияси	
<i>Оптимал экстрагент</i>	50% этил спирти
<i>Хом ашёнинг майдалилик даражаси</i>	2,5-5 мм
<i>Экстракция давомийлиги</i>	1-экстракция 4 с, 2-экстракция 4 с, 3-экстракция 2 с
<i>Ҳарорат</i>	70 ⁰ С
<i>Гидромодуль</i>	1:5
<i>Экстрактни тозалашга ишлатилган ультрафилтрацион мембрананинг зоваклари ўлчами</i>	0,1 нм
Ерусти қисми экстракцияси	
<i>Оптимал экстрагент</i>	50% этил спирти
<i>Хом ашёнинг майдалилик даражаси</i>	2,5-5 мм
<i>Экстракция давомийлиги</i>	1-экстракция 4 с, 2-экстракция 4 с, 3-экстракция 2 с
<i>Ҳарорат</i>	70 ⁰ С
<i>Гидромодуль</i>	1:5

«Румексин» биологик фаол кўшимчасининг таъсир этувчи моддалари ошловчилардир. Ўсимлик барглари ва илдизида конденсацияланган ҳамда гидролизланадиган, уруғида эса фақат конденсацияланган ошловчи моддалар мавжуд.

Ўсимликнинг турли қисмлари кимёвий таҳлил қилинди, унга кўра пояда 0,6%, уруғида 11,41%, илдизида 22,09%, баргида 15,21% ошловчи моддалар борлиги аниқланди. Ошловчи моддаларнинг миқдорий таҳлили перманганометрия усулида ўтказилди.

Хом ашё экстракцияси жараёнини ўрганиш натижасида оптимал экстрагент ва технологик параметрларнинг оптимал қийматлари танлаб олинди. Тажриба натижалари 5-жадвалда ифодаланган.

***Rumex confertus* Willd.** илдизи ва ерусти қисмидан олинган «Румексин» биологик фаол кўшимчасининг субстанция технологияси баёни

Олинган илмий натижалар асосида «Румексин» биологик фаол кўшимчаси субстанциясининг саноат технологияси ишлаб чиқилди.

Технологиянинг аппаратура схемаси 2-расмда кўрсатилган.

Хом ашёни тайёрлаш. Тарозида (2) хом ашё илдизидан 20,5 кг, ерусти қисмидан ҳам 20,5 кг тортилади.

Хом ашёдаги намлик 6-8% бўлиши керак.

Кимёвий таркиби хилма-хил эканлигини инобатга олиб, хом ашёнинг ерусти қисми ва илдизи алоҳида экстракция қилинади.

Ерусти қисми экстракцияси. Иситгич билан таъминланган металл экстракторга (4) 20 кг майдаланган хом ашёдан солинади ва 70°C ҳароратда 50% этил спирти билан 3 марта экстракция қилинади, умумий гидромодуль 1:5 (1:3, 1:1 ва 1:1). Экстракция давомийлиги – 10 соат (4 с, 4 с ва 2 с).

Экстрактлар экстрактор сохта тубига жойлаштирилган бўз филтрдан ўтказилади. Этанол регенерациясидан сўнг шрот утилизация қилинади.

Филтрланган экстрактлар вакуум-буғлатгич аппаратда (8) 60-65°C ҳароратда ва 0,08-0,09 МПа вакуумда умумий ҳажмининг 1/10 қисми қолгунича қуюлтирилади.

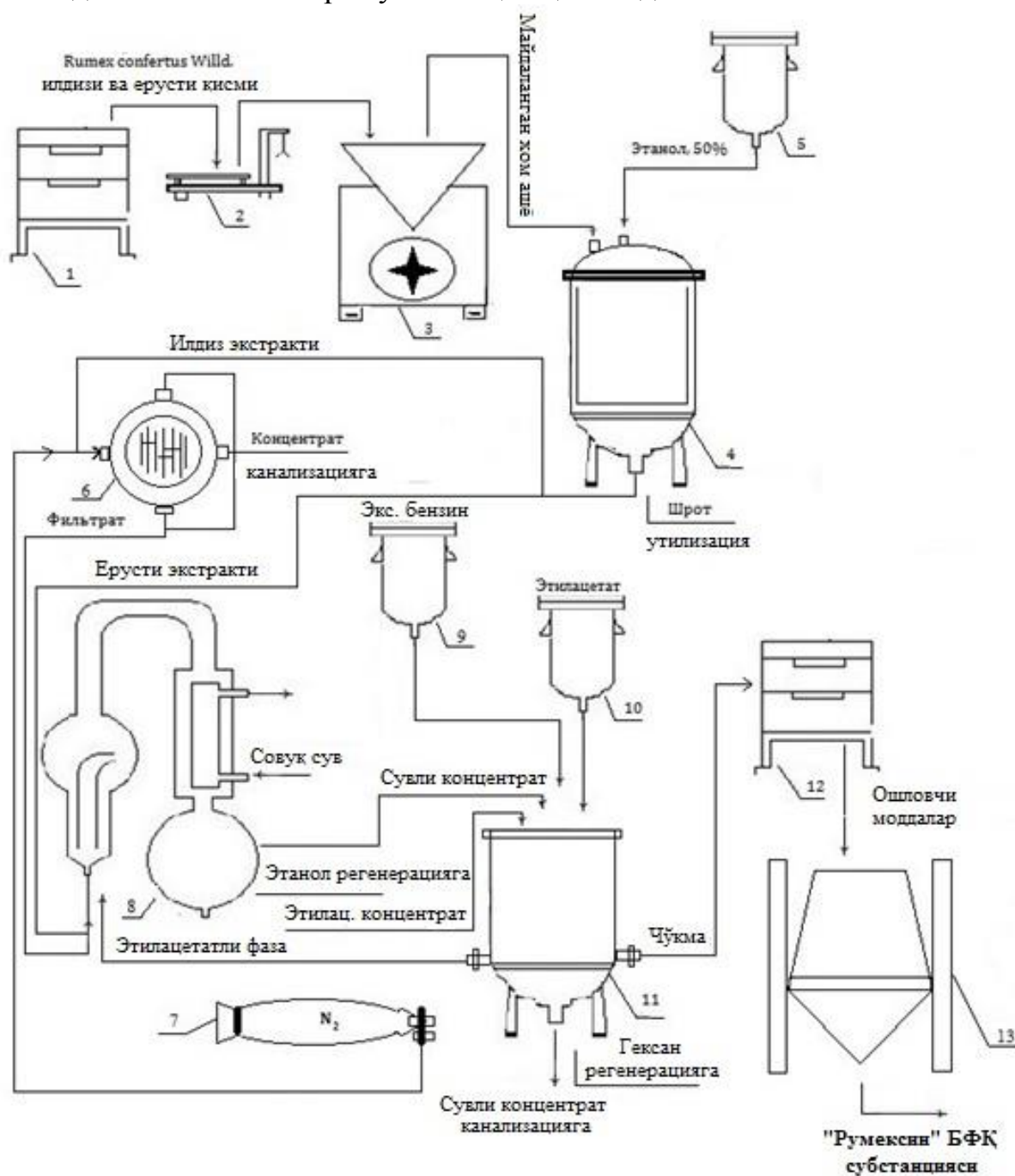
Концентрат аралаштиргичли идишга (11) олинади ва устига 1:3 нисбатда этилацетат (10) солинади, 50-60 дақиқа аралаштирилгандан сўнг 12 соатга қолдирилади. Сувли қисми канализацияга тўкилади, этилацетат қисми эса 60-65°C ҳароратда вакуум-буғлатгич аппаратда (8) умумий ҳажмининг 1/10 қисми қолгунича қуюлтирилади.

Қуюлган концентрат устига 1:3-5 нисбатда экстракцион бензин (9) қуйилади ва ошловчи моддалар йиғиндиси чўктирилади. Чўкма филтрланади, 45°C дан юқори бўлмаган ҳароратда қуритилади (12).

Барча ишлатилган органик эритувчилар регенерация қилинади.

Илдиз экстракцияси. Хом ашё илдизининг экстракцияси ерусти қисми билан деярли бир хил олиб борилади; экстракторга жами 100 л 50% этил спирти қуйилади (60 л, 20 л ва 20 л), экстракция давомийлиги 10 соат (4 с, 4 с ва 2 с), ҳарорат 70°C.

Экстракция тугаганидан кейин шротдан этил спирти регенерация қилинади. Ишлатилган шрот утилизация қилинади.



2-расм. *Rumex confertus* Willd. ерусти ва илдизидан олинган «Румексин» биологик фаол кўшимчаси субстанциясининг аппаратура схемаси: 1, 12–куриткич шкаф, 2–техник тарози, 3–майдалагич, 4–исистгич билан таъминланган экстрактор, 5, 9, 10–ўлчагичлар, 6–ультрафилтрацион мембрана ўрнатилган модуль, 7–инерт газ манбаи, 8–вакуум-буғлатгич аппарат, 11–ошловчи ажратиш учун идиш, 13–қурук кукунлар кориштиргич.

Спиртли ажратма балласт моддалардан ультрафилтрация усулида тозаланади. Босим 0,4-0,5 МПа, мембрана типи 1К (6). Филтрат (пермеат) вакуум-буғлатгич аппаратда (8) 60-65°C хароратда ва 0,08-0,09 МПа вакуумда умумий ҳажмининг 1/10 қисми қолғунича буғлатилади. Концентрат таркибидаги ошловчи моддаларни этилацетат билан экстракция қилиб олиш

хамда уларни экстракцион бензин билан чўктириш жараёни хом ашёнинг ерусти қисми билан бажарилгани каби бир хил амалга оширилади. Барча ишлатилган органик эритувчилар регенерация қилинади.

Тайёр субстанцияни олиш. Хом ашё илдизи ва ерусти қисмидан олинган ошловчи моддалар куруқ кукунлар учун мўлжалланган кориштиргичда (13) аралаштирилади ва субстанция тайёр ҳолга келади. Субстанциянинг чиқиш унуми 1,34 кг.

б-жадвал

«Румексин» БФҚ субстанциясини ишлаб чиқаришнинг моддий баланси

Сарфланди		Олинди	
Хом ашё	Миқдор, кг	Маҳсулот, йўқотишлар ва чиқиндилар	Миқдор, кг
1. <i>Rumex confertus</i> Willd. илдизи	20,5	Тайёр маҳсулот: 1. «Румексин» БФҚ субстанцияси	1,34
2. <i>Rumex confertus</i> Willd. ерустки қисми	20,5	Йўқотишлар:	
2. Ичимлик суви	100,0	2. Ичимлик суви	100,0
3. Этанол, 96%	94,68	3. Этанол	8,2
4. Этилацетат	15,0	4. Этилацетат	1,5
5. Экс. бензин	10,0	5. Экс. бензин	1,8
		6. <i>Rumex confertus</i> Willd. илдизи	0,5
		7. <i>Rumex confertus</i> Willd. ерустки қисми	0,5
		Этанол (ҳайд.)	86,48
		Этилацетат (ҳайд.)	13,5
		Экс. бенз. (ҳайд.)	8,2
		Чиқиндилар:	
		8. Шрот	38,66
ЖАМИ:	260,68	ЖАМИ:	260,68

«Румексин» биологик фаол қўшимчаси субстанцияси таркибидаги ошловчи моддалар миқдори 20% дан кам бўлмаслиги керак.

«Румексин» субстанциясининг ишлаб чиқариш назорати ЎзР ФА Биоорганик кимё институти сифатни назорат қилиш бўлимида олиб борилган. Хом ашё (ўсимлик илдизи ва ерусти қисми), олинган экстрактлар ва охирги маҳсулотдаги ошловчи моддалар таҳлил қилинди. Тайёр маҳсулот таркибидаги ошловчи моддаларнинг миқдорий таҳлили 280 нм да ЮССХ, чинлиги эса УБ-спектроскопия усулида 275 нм да ўтказилди.

Олинган намуналарнинг ични қотириш хоссаси ЎзР ФА Биоорганик кимё институтининг фармакология ва биологик фаол моддалар скрининги лабораториясида аниқланган. Тадқиқот натижаларига кўра, суткалик доза 1 г деб топилди.

Токсикологик тадқиқотлар Тошкент тиббиёт академиясининг олий ўқув юртлариаро илмий-тадқиқот лабораториясида олиб борилди. Ҳайвонларда ўлим ҳолати кузатилмади. Шунга кўра, захарлилик даражаси бўйича «Румексин» воситаси V синфга (деярли захарсиз модда) мансублиги аниқланди.

Ишлаб чиқилган технология асосида ихтиро учун ЎзР патенти № IAP 2020 0447, товар белгиси ва хизмат кўрсатиш белгисига гувоҳнома MGU 42544/22.10.2021 олинди, МТХ лойиҳаси тайёрланди.

«Румексин» биологик фаол қўшимчасининг озуқавий хавфсизлигини аниқлаш мақсадида субстанциянинг микро- ва макроэлементлар таркиби таҳлил қилинди. 7-жадвалда таҳлил натижалари ифодаланган.

7-жадвал

«Румексин» БФҚ субстанциясидаги оғир металллар миқдори ва уларни рухсат этилган концентрациялар билан таққослаш

Металл	Рухсат этилган концентрация, мг/кг	«Равонол» БФҚ субстанциясидаги концентрация, мг/кг
Мишьяк – As	3,0	0,289
Кадмий – Cd	1,0	0,029
Симоб – Hg	1,0	0,053
Қўрғошин – Pb	5,0	0,752

Таҳлил «Perkin Elmer» фирмасининг NEXION-2000 ускунасида ўтказилган.

Таҳлил натижаларига кўра, субстанциядаги оғир металллар миқдори меъёрий ҳужжатларда кўрсатилган қийматлардан юқори эмаслиги аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Илк бор *Prunus domestica* L. мевалари асосида ични юмшатиш хусусиятига эга «Равонол» биологик фаол қўшимчаси субстанциясининг sanoat технологияси ишлаб чиқилган ва ЎзР ихтиро учун патенти № IAP 05804 /05.04.2019 билан ҳимояланган.
2. «Равонол» биологик фаол қўшимчасини серияли ишлаб чиқариш учун МТХ (Ts 03535693-25:2017 ва ТИ 03535693-25:2017) ишлаб чиқилган ва тасдиқланган, товар белгиси ва хизмат кўрсатиш белгисига гувоҳнома (MGU 35125/30.01.2019) олинган, ЎзР ССВнинг рухсатномаси (№000335/13.11.2018) олинган.
3. *Rumex confertus* Willd. ўсимлиги илдизи ва ерусти қисмидан антидиарея хоссасига эга «Румексин» биологик фаол қўшимчаси субстанциясининг sanoat технологияси (ЎзР ихтиро учун патенти № IAP 06575/21.10.2021 билан ҳимояланган) ишлаб чиқилган, техник шартлар ва технологик инструкция лойиҳалари тайёрланган, товар белгиси ва хизмат кўрсатиш белгисига гувоҳнома MGU 42544/22.10.2021 олинган.
4. Субстанциялардаги асосий таъсир этувчи моддаларнинг сифат ҳамда миқдорий таҳлил қилиш усуллари таклиф қилинган, субстанцияларнинг озуқавий хавфсизлиги исботланган.
5. *Prunus domestica* L. меваларидан олинган гемицеллюлоза экстракти ва *Rumex confertus* Willd. ўсимлиги илдизи экстрактларини мембранали ультрафилтрация усулида тозалаш таклиф этилган.
6. Тошкент тиббиёт академияси қошидаги олий ўқув юртлариаро илмий-тадқиқот (аккредитациядан ўтган) лабораторияси базасида «Равонол» ва «Румексин» субстанцияларининг барча турдаги токсикологик синовлари ўтказилган, ижобий хулосалар олинган ва субстанцияларнинг фармакологик фаоллиги аниқланган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

МАХМУДОВ САРДОР ДЖАЛИЛОВИЧ

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТЕНИЙ *PRUNUS DOMESTICA* L. И
*RUMEX CONFERTUS***

02.00.10 – Биоорганическая химия

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

Ташкент-2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.3.PhD/Т1270.

Диссертация выполнена в Институте биоорганической химии имени академика А. С. Садыкова Академии наук Республики Узбекистан.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском и английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.uzicps.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Сагдуллаев Баходир Тахирович
доктор технических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Садиков Алим Заирович
доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник

Бекчанов Хамдам Кузиевич
кандидат фармацевтических наук, доцент

Ведущая организация:

Ташкентский химико-технологический институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.02/30.01.2020.К/Т.104.01 при Институте химии растительных веществ АН РУз. (Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, факс 71 262-73-48, e-mail: ixrv@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии растительных веществ АН РУз (регистрационный номер № _____). Адрес: 100170, г. Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77. Тел.: 71 262-59-13, факс 71 262-73-48, e-mail: ixrv@mail.ru

Автореферат диссертации разослан: «___» _____ 2021 года.

(реестр протокола рассылки № «___» от _____ 2021 года).

Ш. Ш. Сагдуллаев

Председатель Научного Совета по присуждению
ученых степеней, д.т.н., профессор

Н. К. Хидирова

Ученый секретарь Научного Совета по присуждению
ученых степеней, к.х.н., с.н.с.

Э. Х. Ботиров

Председатель Научного Семинара при
Научном совете присуждению
ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность исследования. На сегодняшний день чрезвычайно актуально создание биологически активных добавок на основе лекарственных растений и их применение в медицине. Изменение метаболизма веществ в желудке и кишечнике человека вызывает нарушение в нормальной деятельности организма. Результаты проведенных социологических опросов показывают, что хроническим запором на Земле в среднем страдают около 12% взрослого населения от 2% всей популяций. В соответствии с данными Всемирной Организацией Здравоохранения, каждый год во всем мире регистрируется около 2 млрд случаев диареи. Ежегодно от диареи погибает около 2 млн детей.

В мировом фармацевтическом рынке существуют множество пищевых биологически активных добавок и фармацевтических лекарственных средств для лечения и профилактики болезней ЖКТ (Сенадексин (ВИФИТЕХ, РФ), Фитолакс (Эвалар, РФ), Бисакодил (Балканфарма дупница, Болгария), лоперамид (Верофарм, РФ), Эрсефурил (Санофи, Франция)). Однако, ВОЗ для лечения, к примеру, диареи рекомендует только 2 препарата – лоперамид и субсалицилат висмута. Эти препараты производятся из известных химических соединений. Следует отметить, что природные вещества лекарственных растений имеют ряд преимуществ перед синтетическими. Поэтому их роль в лечебной практике и профилактике заболеваний неопределима.

В последние годы в Узбекистане проводятся глубокие научные исследования по разработке технологии фармацевтических субстанции, растительных экстрактов и биологически активных добавок на основе местных лекарственных растений. Для лечения и профилактики болезней ЖКТ ведущими фармацевтическими компаниями нашей Республики выпускаются такие препараты, как «Лактосорб», «Реолактосорб», «Лактулоза», «Стопдиар». Анализ статистических данных, показывает, что основная доля препаратов, которые нормализуют функции ЖКТ импортируется из дальнего зарубежья несмотря на то, что растительное лекарственное сырье для их производства имеются в достаточном количестве, произрастает почти повсеместно и несложно культивируется. В связи с вышесказанным чрезвычайно важным является разработка рациональной технологии получения субстанции на основе биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья, нормализующих функции ЖКТ, произрастающих на территории Республики Узбекистан.

Данная диссертационная работа направлена на решение задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-2595 «О программе мер по дальнейшему развитию фармацевтической промышленности на 2016-2020 годы» от 16 сентября 2016 года, Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»¹ от 7 февраля 2017 года, №

¹ Собрание законодательства Республики Узбекистан, 2017 г., №6. УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» п.4.2. с. 9.

УП-5707 «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли Республики в 2019-2021 годах» от 10 апреля 2019 года и другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики VI «Медицина и фармакология» ППИ-11 - «Разработка высокоэффективных технологий производства новых лекарственных средств на основе местного природного и синтетического сырья».

Степень изученности проблемы. Ряд научных исследований посвящены изучению биологически активных веществ из растений *Prunus domestica* L. и *Rumex confertus* Willd.

Так, зарубежными учеными Muller-Lissner S. A., Kaatz V., Brandt W., Keller J., Layer P., McRorie J., Zorich N., Riccardi K., Bishop L., Filloon T., Wason S., Giannella R., Badary O. A., Awad A. S. изучена биологическая и терапевтическая роль полисахаридов плодов *Prunus domestica* L. при лечении и профилактике желудочно-кишечных заболеваний.

Учеными из стран ближнего зарубежья, такими как, Куркин В. А., Зайцева Н. В., Авдеева Е. В., Даева Е. Д., Каденцев В. И., Кучеров Е. В., Язрикова Н. А., Серикова К. Н., Магеррамов С. Г. проведены исследования по изучению химического состава различных частей растения *Rumex confertus* Willd., получению биологически активных веществ из растения *Rumex confertus* Willd., стандартизации и определению фармакологической активности выделенных соединений.

В данной диссертационной работе из растений *Rumex confertus* Willd. и *Prunus domestica* L. получены субстанции БАДов «Равонол» и «Румексин» способствующих нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.

Данное диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских работ института биоорганической химии АН РУз по инновационному гранту И-6-ФА-Т031 «Организация серийного производства биологически активной добавки «Равонол» обладающей слабительными свойствами» (2016-2017 гг.) и МНИЛ при ТМА по гранту прикладных исследований ПЗ-2017092910 «Разработка полупроницаемых и биodeградируемых раневых покрытий для лечения повреждений кожных покровов и мягких тканей различного генеза» (2018-2020гг.).

Целью исследования является разработка технологии получения субстанции растительных средств «Равонол» из плодов *Prunus domestica* L. и «Румексин» из корней и надземной части *Rumex confertus* Willd., способствующие нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта.

Задачи исследования заключаются в следующем:

- определение основных факторов, влияющих на процесс экстракции полисахаридов из плодов *Prunus domestica* L. и суммы дубильных веществ из корней и надземной части *Rumex confertus* Willd.;
- разработка технологии получения субстанций БАДов «Равонол» и «Румексин»;
- разработка нормативно-технической документации на производство субстанций БАДов «Равонол» и «Румексин».

Объектами исследования являются лекарственные растения *Prunus domestica* L. (слива домашняя) и *Rumex confertus* Willd. (конский щавель), произрастающие на территории Республики Узбекистан.

Предметом исследования является изучение и оптимизация процессов экстракции действующих веществ, их очистка, определение фармакологической активности и токсичности, выделенных из объектов исследования соединений.

Методы исследования. С целью разработки технологий получения субстанций применены технологические методы, такие как, экстракция в системе «твердое тело-жидкость», выпаривание, фильтрация, мембранная фильтрация, осаждение и сушка. Для оптимизации технологических процессов применен метод математического моделирования по Бокс-Уилсону. Для качественного и количественного анализа сырья, промежуточных и готовых продуктов использовали методы хромато-масс-спектрологии (GC/MS и LC/MS), ИК-, УФ-спектрологии, ВЭЖХ и титрования.

Научная новизна исследования:

- определены основные факторы, влияющие на процесс экстракции полисахаридов из плодов *Prunus domestica* L. и суммы дубильных веществ из корней и надземной части *Rumex confertus* Willd., и выявлена их взаимосвязь;
- установлено, что для очистки гемицеллюлозной фракции, полученной из плодов *Prunus domestica* L. и экстракта из корней *Rumex confertus* Willd., целесообразно использовать метод баромембранной фильтрации (ультрафильтрация);
- впервые разработана промышленная технология получения субстанции БАДов «Равонол» на основе полисахаридов из плодов *Prunus domestica* L. и «Румексин» из корней и надземной части *Rumex confertus* Willd.;
- разработаны методы качественного и количественного определения действующих веществ в готовых продуктах с привлечением ИК-, УФ-спектрологии, ВЭЖХ и титрования, в результате чего повысилась точность и воспроизводимость метода.

Практические результаты исследования.

Созданы технологии получения субстанции биологически активных добавок «Равонол» и «Румексин».

Проведена химическая и биологическая стандартизация полученных продуктов (фармакологические исследования проведены в ИБОХ АН РУз, а токсикологические исследования (проведены в соответствии с направлением Республиканского центра Госсанэпиднадзора МЗ РУз № 36-8/1415 от 02.07.2018 г.) в аккредитованной межвузовской научно-исследовательской

лаборатории (МНИЛ) при Ташкентской медицинской академии (ТМА) Министерства здравоохранения Республики Узбекистан).

Получены свидетельства на товарные знаки и знаки обслуживания (Равонол) MGU 35125 от 30.01.2019 и (Румексин) MGU 42544 от 22.10.2021.

Утвержден и согласован пакет НТД на серийное производство субстанции и готовой лекарственной формы БАД «Равонол» (технические условия Ts 03535693-25:2017 (регистрационный номер №112/007370 в «O'ZSTANDART AGENTLIGI» от 06.10.2017 г.) и технологическая инструкция ТИ 03535693-25:2017 утвержденная Республиканским центром Госсанэпиднадзора МЗ РУз от 13.12.2017 г.).

Достоверность результатов исследования. Достоверность полученных результатов исследования подтверждено в серийном производстве на технологической линии экспериментально-опытного производства по выпуску субстанций и готовых твердых лекарственных форм Института биоорганической химии имени академика А. С. Садыкова АН РУз.

Качество субстанций проверено в аккредитованной МНИЛ при ТМА МЗ РУз.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Выявлены основные факторы, которые оказывают влияние при извлечении полисахаридов из плодов *Prunus domestica* L. и суммы дубильных веществ из корней и надземной части *Rumex confertus* Willd. и установлена их взаимосвязь.

Экспериментально обосновано использование мембранной очистки гемицеллюлозной фракции полисахаридов, получаемых из *Prunus domestica* L. и экстракта из корней *Rumex confertus* Willd.

Полученные результаты могут быть использованы в учебных и научно-исследовательских работах в области биотехнологии и фармацевтической технологии.

Внедрение результатов исследования.

Разработанная промышленная технология получения БАД «Равонол» защищена патентом на изобретение Агентства по интеллектуальной собственности РУз (№ IAP 05804 от 05.04.2019 г.). В результате увеличилось количество средств на основе лекарственных растений для лечения и профилактики заболеваний ЖКТ.

В результате проведенных исследований по извлечению суммы дубильных веществ из растения *Rumex confertus* Willd. получен патент на изобретение Агентства по интеллектуальной собственности РУз (№ IAP 06575 от 21.10.2021 г.). Результаты данных исследований позволили локализовать субстанции, импортируемых из зарубежных стран за счет местного лекарственного растительного сырья.

На базе экспериментально-опытного производства по выпуску субстанций и готовых твердых лекарственных форм Института биоорганической химии имени академика А. С. Садыкова АН РУз было освоено серийное производство «Равонола» (разрешение МЗ РУз на производство БАДа «Равонол» №000335 от 13.11.2018 г.). В результате

удалось организовать серийное производство БАД в виде капсульной лекарственной формы против запора и хронической констипации.

Апробация результатов исследования. Результаты данного диссертационного исследования представлены на 8 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях, а также в отчетах прикладного (ПЗ-2017092910) и инновационного (И-6-ФА-Т031) проектов.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликована 25 научных работ, из них 7 научные статьи, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РУз для публикации научных результатов диссертаций.

Получено 2 патента на изобретение РУз, 2 свидетельства на товарный знак и знак обслуживания, разработаны и утверждены нормативно-технические документы на производство.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения, списка литературы и приложений. Объём диссертации составляет 127 страниц. Диссертация содержит 19 таблиц и 9 рисунок. Список литературы включает 267 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **Введении** обосновываются актуальность и востребованность, цель и задачи темы диссертации, охарактеризованы объект и предмет проведенного исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение на практике результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертационной работе.

В первой главе диссертации «**Литературный обзор**» подробно изложены сведения о заболеваниях, вызывающих нарушение деятельности ЖКТ (описание, статистика заболеваемости, терапия и др.), о растениях *Prunus domestica* L. и *Rumex confertus* Willd., которые применяются в лечении рассматриваемых заболеваний, химическом составе, применении в народной медицине, ареале и запасах лекарственного сырья в Узбекистане.

Плоды *Prunus domestica* L. В народной медицине широко используются при различных изменениях деятельности кишечника, в частности при задержках дефекации и смягчении каловых масс. Это свойство обусловлено содержанием в плодах сливы различных полисахаридов. В связи с этим, в «Литературном обзоре» представлены сведения о них.

Содержащиеся в надземной части и корнях растения *Rumex confertus* Willd. дубильные вещества обладают антидиарейным эффектом. Принимая во внимание это, нами было вкратце изложены сведения о дубильных веществах, способах их выделения из растительного сырья и фармакологической активности.

Дополнительно, в работе обобщена и приведена информация о теоретических основах экстракции, извлечении биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья, типах экстрагентов, способствующих максимально излекать целевые вещества, способах интенсификации технологического процесса выделения веществ, различных методов очистки биологически активных веществ, в частности мембранной фильтрации, которые позволяют осуществлять технологические процессы в щадящих режимах и др.

Во второй главе диссертации «**Разработка технологии получения субстанции биологически активной добавки «Равонол» из плодов *Prunus domestica* L.**» представлены результаты проведенной экспериментальной работы, а именно товароведческий анализ растительного сырья *Prunus domestica* L., оптимальный режим его термоподготовки, оптимальные значения основных параметров выделения действующих веществ (экстрагент, степень измельчения сырья, температура процесса, количественное соотношение между сырьем и экстрагентом, продолжительность экстракции), которые оказывают основное влияние на выделение всего комплекса действующих веществ (водорастворимых полисахаридов, пектиновых веществ и гемицеллюлозы), разработанная технология получения субстанции биологически активной добавки «Равонол», химическая и биологическая стандартизация и внедрение результатов в производство.

Таблица 1

Оптимальные значения параметров, влияющих на экстракцию водорастворимых полисахаридов, пектиновых веществ и гемицеллюлозы из плодов *Prunus domestica* L.

Экстракция водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ	
<i>Оптимальный экстрагент</i>	Водный раствор лимонной кислоты (рН-2,0)
<i>Степень измельченности сырья</i>	2-5 мм
<i>Продолжительность экстракции</i>	первая экстракция 2,5 ч, вторая экстракция 2,0 ч, третья экстракция 1,5 ч
<i>Температура</i>	80°С
<i>Гидромодуль</i>	1:7
Экстракция гемицеллюлозы	
<i>Оптимальный экстрагент</i>	5%-ный водный раствор NaOH
<i>Продолжительность экстракции</i>	первая экстракция 2,0 ч, вторая экстракция 1,5 ч, третья экстракция 1,5 ч
<i>Температура</i>	50°С
<i>Гидромодуль</i>	1:8
<i>Размер пор ультрафильтрационной мембраны, использованной для очистки экстракта</i>	1 нм

Для сокращения объёма экспериментов использован метод математического моделирования по Боксу-Уилсону, который позволил подобрать оптимальные соотношения технологических параметров, влияющие на технологический процесс извлечения полисахаридов сырья.

В табл.1 представлены, найденные экспериментальным путем, оптимальные значения основных параметров, влияющих на экстракцию водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ, а также гемицеллюлозы из растительного сырья.

Описание разработанной технологии получения субстанции биологически активной добавки «Равонол» из плодов *Prunus domestica* L.

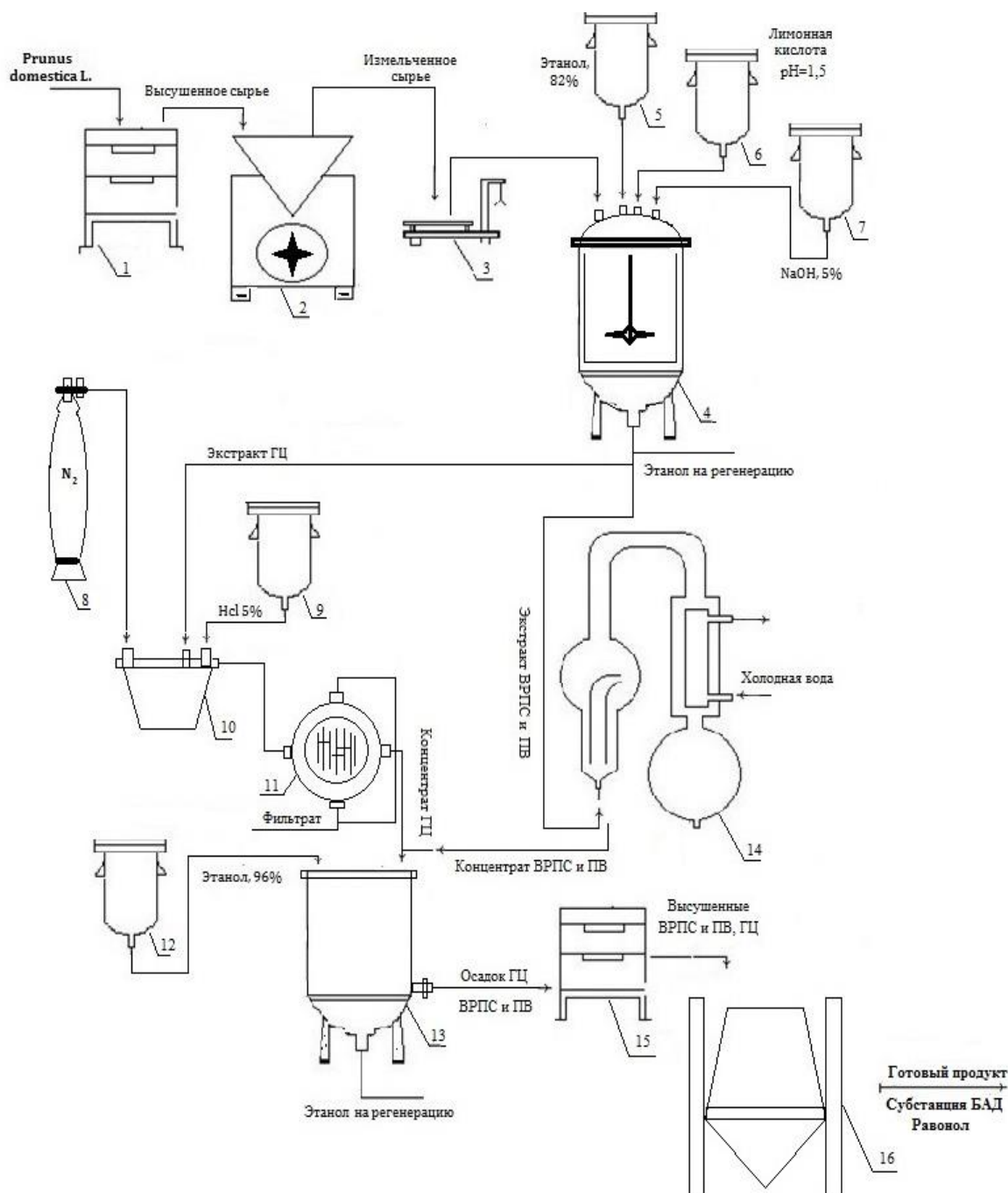
Аппаратурная схема технологии представлена на рис.1.

Подготовка сырья. Предварительно высушенные методом инфракрасной сушки (1) при 40-45°C плоды *Prunus domestica* L. измельчают в измельчителе (2), позволяющим достигать фракционный состав от 2 до 5 мм, взвешивают на технических весах (3) в количестве 100 кг и загружают в экстрактор (4). В измельченное сырье из мерника (5) заливают 82%-ный водный раствор этанола до «зеркала», в объеме 100 л и при комнатной температуре при периодическом перемешивании оставляют на трое суток до полного удаления низкомолекулярных сахаров и липофильных компонентов. Полученное извлечение сливают, направляют на регенерацию для повторного использования.

Извлечение водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ. В экстрактор (4) заливают водный раствор лимонной кислоты (pH=1,5-2,0) (6) и трехкратно экстрагируют при общем гидромодуле 1:7 (1:5, 1:1 и 1:1) в течение 4,5 ч (2,0 ч, 2,0 ч и 1,5 ч соответственно при каждом контакте фаз) при температуре 80°C. Полученные экстракты фильтруют, объединяют и концентрируют под вакуумом в роторном испарителе или вакуум-выпарном аппарате (14) до получения 1/10 первоначального объема. Концентрат осаждают 96%-ным этанолом (12, 13) в соотношении 1:3-5, осадок фильтровывают через слой бязи и сушат (15) в инфракрасной сушилке при температуре 40-45°C до получения сухой массы. Высушенный продукт измельчают до порошкообразного состояния. Выход водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ составляет не менее 10 % от массы исходного сырья. Оставшийся шрот (сразу же после окончания экстракции) промывается питьевой водой для удаления следов лимонной кислоты.

Извлечение гемицеллюлозы. Гемицеллюлозу выделяют из предварительно однократно промытого питьевой водой шрота, оставшегося после получения водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ. Затем в экстрактор (4) заливают 5%-ный водный раствор NaOH (7) и трехкратно экстрагируют при общем гидромодулем 1:8 (1:5; 1:2 и 1:1) и при температуре 50°C в течение 5,0 ч (2,0 ч, 1,5 ч и 1,5 ч, соответственно). После экстракции извлечение отфильтровывают от остатков растительного сырья, объединяют, направляют в емкость (10) и нейтрализуют 5 %-ным водным раствором соляной кислоты (9). Один из штуцеров соединяют с источником инертного газа (8), а другой штуцер с мембранным модулем (11). В модуль

устанавливают мембрану 10К с номинальным размером пор 1 нм и герметично закрывают, открывают редуктор газового баллона (источник инертного газа) до 350-400 кПа.



1, 15-сушильный шкаф, 2-измельчитель, 3- весы технические, 4-экстрактор с обогревом и мешалкой, 5, 6, 7, 9, 12-мерники, 8-источник сжатого инертного газа, 10-емкость для нейтрализации экстракта гемицеллюлозы, 11-модуль с мембранным фильтром, 13-емкость для осаждения гемицеллюлозы, водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ, 14-вакуум-выпарной аппарат, 16-смеситель для перемешивания сухих порошков.

Рис.1. Аппаратурная схема получения субстанции БАД «Равонол» из плодов *Prunus domestica L.*

Экстракт концентрируют и очищают до получения 1/10 первоначального объема. Затем концентрат осаждают 96%-ным этиловым

спиртом (**12, 13**) в соотношении 1:3-5, осадок отфильтровывают, высушивают методом инфракрасной сушки при температуре 40-45°C в течение суток. Использованный шрот утилизируют. Выход гемицеллюлозы составляет не менее 2 % от исходного сырья.

Готовую субстанцию получают смешиванием выделенных полисахаридов в полученной пропорции в смесителе (**16**) для сухих порошков. Общий выход составляет не менее 12 % от массы исходного сырья.

Контроль производства при получении субстанции БАДа был проведен в Отделе контроля качества ИБОХ АН РУз. Было проанализировано сырье (плоды сливы), экстракт на всех стадиях переработки, шрот после экстракции и конечный продукт на содержание действующих веществ.

Слабительная активность образцов изучена в лаборатории фармакологии и скрининга биологически активных веществ ИБОХ АН РУз. Исследования показали, что наиболее эффективной является доза 250 мг/кг.

Токсикологические исследования биологически активной добавки «Равонол» проведены на базе аккредитованной МНИЛ при ТМА. Гибель животных не выявлена. Таким образом, «Равонол» по параметрам степени токсичности относится к IV классу (малотоксичное вещество).

Технология биологически активной добавки «Равонол» защищена патентом на изобретение РУз № IAP 05804 «Средство на основе местного растительного сырья, обладающее слабительным действием» от 05.04.2019, получено свидетельство на товарный знак и знак обслуживания MGU 35125 от 30.01.2019, разработан и утвержден пакет НТД (технические условия Ts 03535693-25:2017 и технологическая инструкция ТИ 03535693-25:2017).

На базе экспериментально-опытного производства по выпуску субстанций и твердых лекарственных препаратов ИБОХ АН РУз было освоено серийное производство «Равонола» (разрешение МЗ РУз на производство новых БАД №000335 от 13.11.2018 г.).

Таблица 2

Содержание тяжелых металлов в субстанции БАД «Равонол» и сравнение их с ПДК

Название металла	ПДК, мг/кг	Концентрация в субстанции БАД «Равонол», мг/кг
Мышьяк – As	3,0	0,134
Кадмий – Cd	1,0	0,023
Ртуть – Hg	1,0	0,628
Свинец – Pb	5,0	0,822

Для исследования пищевой безопасности субстанции БАД «Равонол» нами проведено изучение наличия тяжелых металлов и микроэлементов в полученных образцах. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Исследование проведено на приборе ИСП-МС NEXION-2000 фирмы «Perkin Elmer». В результате установлено, что количество вредных веществ не превышает допустимых норм НД.

Таблица 3

Материальный баланс производства субстанции БАД «Равонол»

Израсходовано		Получено	
Наименование сырья	Количество, кг	Наименование полученного продукта, отходов и потерь	Количество, кг
Сырье:		Готовый продукт:	
1. Плоды сливы домашней (<i>Prunus domestica</i> L.)	100,0	1. Субстанция БАД «Равонол»	10,15
2. Вода питьевая	1870,29	Потери:	
3. Этанол, 96%	650,25	2. Этанол	2,0
4. Лимонная кислота	10,8	3. Вода питьевая	1870,29
5. NaOH	40,5	4. Лимонная кислота	10,8
6. HCl	20,0	5. NaOH	40,5
		6. HCl	20,0
		Этанол отгон	630,65
		Отходы:	
		7. Косточки	8,0
		8. Некондиционные плоды <i>Prunus domestica</i> L.	7,0
		9. Плодоножки	1,0
		10. Моносахаридный балласт с этанолом	12,95
		11. Шрот	78,5
ИТОГО:	2691,84	ИТОГО:	2691,84

Третья глава диссертации посвящена «Разработке технологии получения субстанции биологически активной добавки «Румексин» из корней и надземной части *Rumex confertus* Willd.».

В главе представлены результаты исследований по характеристике сырья, его подготовке, проведению товароведческого анализа, изучению основных технологических параметров, влияющих на процесс экстракции действующих веществ из сырья и их последующей очистки, проведения математического моделирования стадии экстракции дубильных веществ, фармако-токсикологических исследований, химической стандартизации и контроля производства по технологическим стадиям.

Для исследования были использованы, собранные в период полного созревания надземная часть и корни растения *R. confertus* Willd. Надземные части растения были собраны в июле, а корни и корневища в ноябре.

Сушку измельченного сырья, разложенных тонким слоем (3-5 см), проводили естественным способом при комнатной температуре в проветриваемом помещении или в сушильном шкафу ШС–80-01 СПУ при температуре от 40-50⁰С при периодическом переворачивании.

Результаты товароведческого анализа представлены в табл. 4.

Таблица 4

Результаты изучения количественного соотношения отдельных частей растения *R. confertus* Willd.

Части растения	Общая масса растения, г	Масса, г	Влажность, %	Количественное соотношение, %
Семена	79,7	18,11	8,1	22,7
Стебель		22,26	6,7	27,9
Листья		19,71	8,2	24,7
Корень		19,63	6,6	24,6

Действующим началом биологически активной добавки «Румексин» являются дубильные вещества. Листья и корни содержат как конденсированные, так и гидролизуемые дубильные вещества, а в семенах только конденсируемые.

Химический анализ различных частей растения показал, что в стеблях содержится 0,6 %, семенах – 11,41 %, корнях – 22,09 %, листьях – 15,21 %, соответственно. Количественное содержание дубильных веществ определяли методом перманганатометрического титрования.

При изучении процесса экстракции сырья найден оптимальный экстрагент и проведен подбор оптимальных значений технологических параметров.

Результаты экспериментов представлены в табл.5.

Оптимальные значения параметров, влияющих на экстракцию дубильных веществ из корней и надземной части *Rumex confertus* Willd.

Экстракция корней	
<i>Оптимальный экстрагент</i>	50% этиловый спирт
<i>Степень измельченности сырья</i>	2,5-5 мм
<i>Динамика экстракции</i>	первая экстракция 4 ч, вторая экстракция 4 ч, третья экстракция 2 ч
<i>Температура</i>	70°C
<i>Гидромодуль</i>	1:5
<i>Размер пор ультрафильтрационной мембраны, использованной для очистки экстракта</i>	0,1 нм
Экстракция надземной части сырья	
<i>Оптимальный экстрагент</i>	50% этиловый спирт
<i>Степень измельченности сырья</i>	2,5-5 мм
<i>Продолжительность экстракции</i>	Первая экстракция 4 ч, вторая экстракция 4 ч, третья экстракция 2 ч
<i>Температура</i>	70°C
<i>Гидромодуль</i>	1:5

Описание разработанной технологии получения субстанции биологически активной добавки «Румексин» из корней и надземной части *Rumex confertus* Willd.

На основе полученных научных данных разработана промышленная технология производства субстанции биологически активной добавки «Румексин».

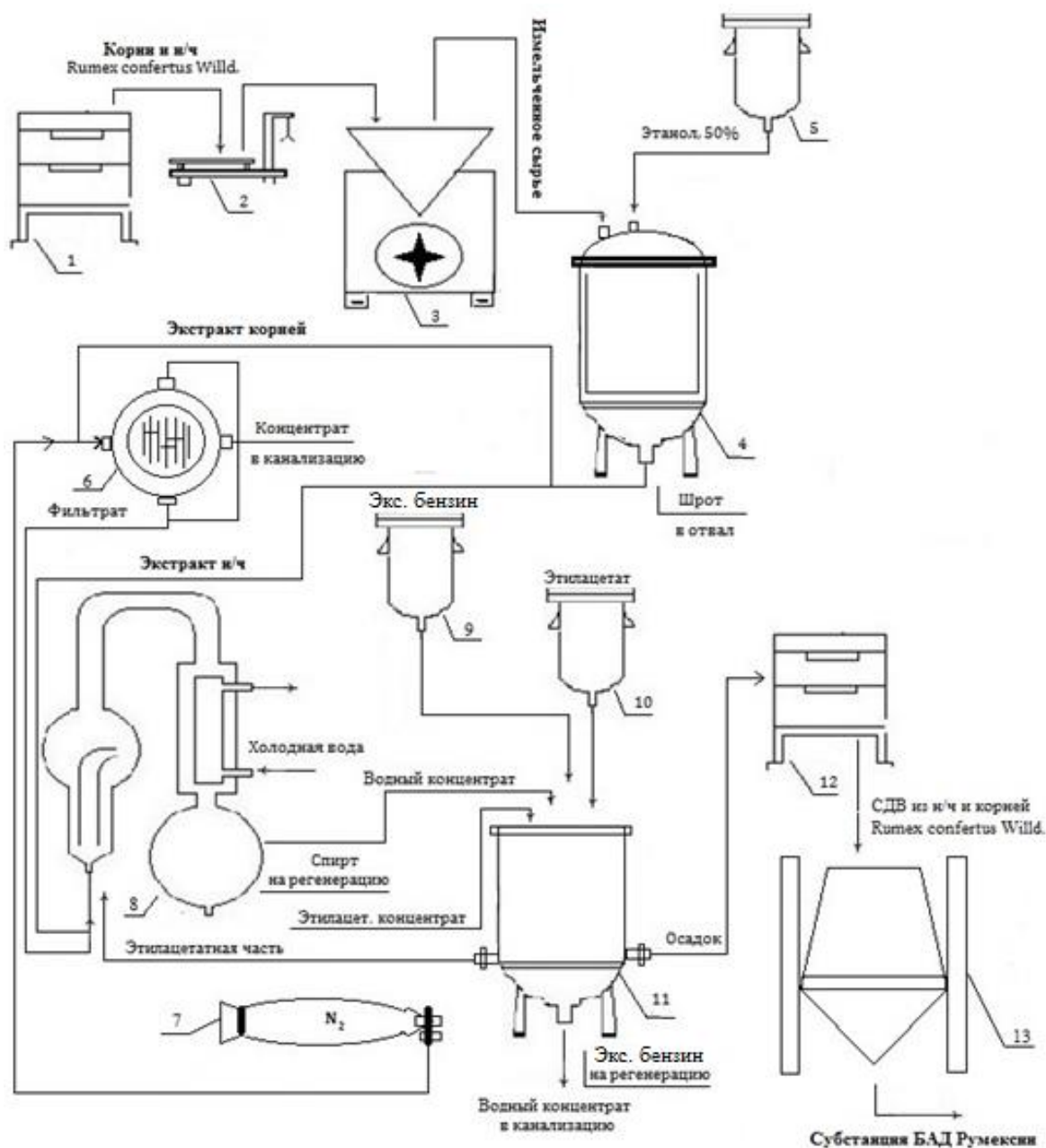
Аппаратурная схема технологии представлена на рис. 2.

Подготовка сырья. На весах (2) взвешивают 20,5 кг высушенных и измельченных корней щавеля конского и 20,5 кг надземной части растения. Содержание влаги в сырье должно составлять 6-8%.

Принимая во внимание различие в химическом составе сырья, экстракцию надземной части растения и корней проводят отдельно.

Экстракция надземной части. В металлический экстрактор (4) с внешним обогревом загружают 20 кг измельченного сырья и проводят трехкратную экстракцию 50%-ным этиловым спиртом при общем гидромодуле 1:5 (1:3, 1:1 и 1:1). Экстракцию проводят при температуре 70°C в течение 10 ч (4 ч, 4 ч и 2 ч).

Полученные извлечения фильтруют через слой бязи, заправленной в ложное дно экстрактора. После регенерации этанола шрот утилизируют.



1, 12 – сушильный шкаф, 2-технические весы, 3 – измельчитель, 4 – экстрактор с обогревом, 5, 9, 10 – мерники, 6 – модуль с ультрафильтрационной мембраной, 7 – источник инертного газа, 8 – вакуум-выпарной аппарат, 11 – емкость для осаждения СДВ, 13 – смеситель для перемешивания сухих порошков.

Рис. 2. Аппаратурная схема получения субстанции биологически активной добавки «Румексин» из надземной части и корней *Rumex confertus* Willd.

Отфильтрованный экстракт поступает в вакуум-выпарной аппарат (8), где упаривают при температуре 60-65°C и вакууме 0,08-0,09 МПа до получения 1/10 первоначального объема.

Полученный концентрат переливают в емкость с мешалкой (11) и заливают этилацетат (10) в соотношении 1:3, перемешивают в течение 50-60 мин, а затем оставляют на 12 часов. Водная фаза сливается в канализацию, а этилацетатная упаривается при температуре 60-65°C до получения 1/10 первоначального объема. В полученный концентрат заливают

экстракционный бензин (в соотношении 1:3-5) (9) и осаждают сумму дубильных веществ. Осадок суммы дубильных веществ отфильтровывают, сушат (12) при температуре не более 45°C. Все использованные органические растворители регенерируют.

Экстракция корней. Экстракция корней щавеля конского выполняется аналогично экстракцией надземной части *Rumex confertus* Willd., количество загружаемого 50%-ного этанола 100 л (60 л, 20 л и 20 л), продолжительность процесса 10 час (4 ч, 4 ч и 2 ч) при температуре 70°C, после окончания экстракции из шрота регенерируют спирт, далее шрот утилизируется.

Спиртовое извлечение очищают от балластных веществ методом тупиковой (dead-end) ультрафильтрации под давлением 0,4-0,5 МПа (7) мембраной 1К (6). Фильтрат (пермеат) подают в вакуум-выпарной аппарат (8), где упаривают при температуре 60-65°C и вакууме 0,08-0,09 МПа до получения 1/10 первоначального объема.

Экстрагирование суммы дубильных веществ из полученного концентрата с помощью этилацетата и последующее осаждение экстракционным бензином выполняется аналогично надземной частью *Rumex confertus* Willd. Все использованные органические растворители регенерируют.

Получение субстанции. Готовую субстанцию получают перемешиванием в смесителе (13) высушенных извлечений дубильных веществ из корней и надземной части щавеля конского. Выход составляет 1,34 кг субстанции (из 40 кг сырья) биологически активной добавки «Румексин» с содержанием суммы дубильных веществ не менее 20%.

Контроль производства при получении субстанции «Румексин» проводился в Отделе контроля качества ИБОХ АН РУз. Было проанализировано сырье (корни и надземная часть), экстракт на всех стадиях переработки, шрот после экстракции и конечный продукт на содержание действующих веществ. Количественное содержание действующих веществ в готовом продукте проводили с привлечением метода ВЭЖХ при 280 нм, а подлинность с привлечением УФ-спектроскопии при 275 нм.

Закрепляющий эффект образцов исследован в лаборатории фармакологии и скрининга биологически активных веществ ИБОХ АН РУз. В результате исследований определена суточная доза в количестве 1 г.

Токсикологические исследования проведены в МНИЛ при ТМА. Гибель животных не выявлена. Следовательно, «Румексин» по параметрам степени токсичности относится к V классу (практически нетоксичное вещество).

Технология биологически активной добавки «Румексин» защищена патентом на изобретение РУз № IAP 06575 от 21.10.2021, получено свидетельство на товарный знак и знак обслуживания MGU 42544 от 22.10.2021, разработан проект НТД.

Материальный баланс производства субстанции БАД «Румексин»

Израсходовано		Получено	
Наименование сырья	Количество, кг	Наименование полученного продукта, отходов и потерь	Количество, кг
1. Корни щавеля конского <i>Rumex confertus</i> Willd.		Готовый продукт:	
2. Надземная часть щавеля конского <i>Rumex confertus</i> Willd.	20,5	1. Субстанция БАД «Румексин»	1,34
2. Вода питьевая	20,5	Потери:	
3. Этанол, 96%	100,0	2. Вода питьевая	100,0
4. Этилацетат	94,68	3. Этанол	8,2
5. Экс. бензин	15,0	4. Этилацетат	1,5
	10,0	5. Экс. бензин	1,8
		6. Корни <i>Rumex confertus</i> Willd.	0,5
		7. Надземная часть <i>Rumex confertus</i> Willd.	0,5
		Этанол отгон	86,48
		Этилацетат отгон	13,5
		Экс. бенз. отгон	8,2
		Отходы:	
		8. Шрот	38,66
ИТОГО:	260,68	ИТОГО:	260,68

Для исследования пищевой безопасности субстанции БАД «Румексин» нами проведено изучение наличия тяжелых металлов и микроэлементов в полученных образцах.

Анализы проводили с помощью прибора NEXION-2000 фирмы «Perkin Elmer».

В результате установлено, что количество вредных веществ не превышает допустимых норм (табл. 7).

Содержание тяжелых металлов в субстанции БАД «Румексин» и сравнение их с ПДК

Название металла	ПДК, мг/кг	Концентрация в субстанции БАД «Румексин», мг/кг
Мышьяк – As	3,0	0,289
Кадмий – Cd	1,0	0,029
Ртуть – Hg	1,0	0,053
Свинец – Pb	5,0	0,752

ВЫВОДЫ

1. Разработана промышленная технология (защищенная патентом на изобретение РУз № IAP 05804 от 05.04.2019) получения субстанции БАД к пище «Равонол» обладающего слабительным свойством на основе высушенных плодов *Prunus domestica* L.

2. Разработаны и утверждены НТД (технические условия Ts 03535693-25:2017 и технологическая инструкция ТИ 03535693-25:2017), получено свидетельство на товарный знак и знак обслуживания MGU 35125 от 30.01.2019, получено разрешение (№000335 от 13.11.2018) МЗ РУз на серийное производство БАД «Равонол».

3. Разработана промышленная технология (защищенная патентом на изобретение РУз IAP 06575 от 21.10.2021) получения субстанции БАД к пище «Румексин» обладающего закрепляющим эффектом на основе суммы дубильных веществ из корней и надземной части растения *Rumex confertus* Willd. Разработаны проекты технических условий и технологической инструкции производства субстанции БАД «Румексин», получено свидетельство на товарный знак и знак обслуживания MGU 42544 от 22.10.2021.

4. Предложены методы качественного и количественного анализа основных действующих веществ, доказана пищевая безопасность исследованных субстанций БАДов «Равонол» и «Румексин».

5. Предложен метод баромембранной ультрафильтрационной очистки экстракта гемицеллюлозы из плодов *Prunus domestica* L. и экстракта корней растения *Rumex confertus* Willd.

6. Определена фармакологическая активность исследованных субстанций БАДов «Равонол» и «Румексин». Проведен микро- и макроэлементный анализ субстанций и изучена их токсичность (4 и 5 класс, соответственно). Полученные результаты свидетельствуют об их безопасности.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE INSTITUTE OF CHEMISTRY OF
PLANT SUBSTANCES**

INSTITUTE OF BIOORGANIC CHEMISTRY

MAKHMUDOV SARDOR DZHALILOVICH

**DEVELOPMENT OF TECHNOLOGIES FOR OBTAINING
BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES FROM PLANTS *PRUNUS
DOMESTICA* L. AND *RUMEX CONFERTUS***

02.00.10 – Bioorganic chemistry

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

Tashkent – 2021

The title the dissertation of PhD Has been registered with number B2019.3.PhD/T1270 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.

The dissertation has been prepared at the Institute of Bioorganic Chemistry. The abstract of the dissertation in three (Uzbek, Russian and English (Resume) languages on the website of the Scientific Council (www.uzicps.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific advisor:

Sagdullaev Bakhodir Takhirovich
doctor of technical sciences, professor

Official opponents:

Sadikov Alim Zairovich
doctor of chemical sciences, senior scientist

Bekchanov Khamdam Kuzievich
candidate of pharmaceutical sciences, associate professor

Leading organization:

Tashkent Institute of Chemical Technology

The dissertation will be defended on «__» ____ 2021 year ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.02/30.01.2020.K/T.104.01 at the Institute of Chemistry of Plant Substances at the following address: 100170, Tashkent, 77 M. Ulugbek street. Phone: (99871) 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of Institute of Chemistry of Plant Substances (registration number № ____). Address: 100170, Tashkent, 77 M. Ulugbek street. Phone: (99871) 262-59-13, Fax: (99871) 262-73-48, e-mail: nhidirova@yandex.ru

The abstract of the dissertation has been distributed on «__» _____ 2021
(Protocol at the register №__ dated «__» _____ 2021)

Sh. Sh. Sagdullaev
Chairman of the Scientific Council for the award
academic degrees, D.T.Sc., professor

N. K. Khidirova
Scientific secretary of scientific council on award of
scientific degrees, PhD in Chemistry, senior researcher.

E. Kh. Botirov
Chairman of the scientific seminar under scientific council
on award of scientific degrees, D.Ch.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the study is to develop a technology for obtaining the substances of herbal remedies «Ravonol» from the fruits of *Prunus domestica* L. and «Rumexin» from the roots and aerial parts of *Rumex confertus* Willd., contributing to the normalization of the gastrointestinal tract.

The research objects are medicinal plants *Prunus domestica* L. (domestic plum) and *Rumex confertus* Willd. (horse sorrel) growing in the territory of the Republic of Uzbekistan.

Scientific novelty of the research:

- the main factors influencing the process of extraction of polysaccharides from the fruits of *Prunus domestica* L. and the sum of tannins from the roots and aerial parts of *Rumex confertus* Willd. have been determined, and their regularity has been revealed;

- it was found that for the purification of the hemicellulose fraction obtained from the fruits of *Prunus domestica* L. and the extract from the roots of *Rumex confertus* Willd., It is advisable to use the method of baromembrane filtration (ultrafiltration).

- for the first time, an industrial technology was developed for obtaining the substance of dietary supplements «Ravonol» based on polysaccharides from the fruits of *Prunus domestica* L. and «Rumexin» from the roots and aerial parts of *Rumex confertus* Willd.

- methods have been developed for the qualitative and quantitative determination of active substances in finished products using IR-, UV-spectroscopy, HPLC and titration, as a result of which the accuracy and reproducibility has increased.

Implementation of research results. On the basis of the experimental-pilot production for the production of solid medicinal preparations of the Institute of Bioorganic Chemistry named after Academician A. S. Sadykov of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, the serial production of «Ravonol» was mastered (permit of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan for production No. 000335 dated November 13, 2018).

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of an introduction, 3 chapters, a conclusion, a bibliography and annexes. The volume of the thesis is 127 pages. The thesis is illustrated with 19 tables and 9 figures. The list of references includes 267 sources.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I часть (I бўлим, I part)

1. Сагдуллаев Б. Т., Тураев А. С., Турабоев Ш. М., Махмудов С. Д., Бекназарова Н. С., Якубова Р., Абрекова Н. Н., Иногамов У. К., Атамуратов Ф. Н., Маматмусаева Н. Э. Средство на основе местного растительного сырья, обладающего слабительным действием и способ его получения // Патент на изобретение Республики Узбекистан. № IAP 05804 от 05.04.2019 // –Т. –2019. – 11 с.

2. Махмудов С. Д., Абрекова Н. Н., Абидова А. Д., Цеомашко Н. Е., Турабоев Ш. М., Бекназарова Н. С., Атамуратов Ф. Н., Ахмедов О. Р., Мамадрахимов А. А., Тураев А. С., Сагдуллаев Б. Т. Ранозаживляющее покрытие // Патент на изобретение Республики Узбекистан. № IAP 06575 от 21.10.2021 // –Т. –2021. – 20 с.

3. Бекназарова Н. С., Махмудов С. Д., Турабоев Ш. М., Абрекова Н. Н., Атамуратов Ф. Н., Сагдуллаев Б. Т. Математическое моделирование и оптимизация параметров процесса экстракции водорастворимых полисахаридов из плодов *Prunus domestica L.* / Научно-технический журнал Ферганского политехнического института, спец.вып.№1, 2019. С. 129-134. (05.00.00; 20)

4. Абрекова Н. Н., Махмудов С. Д., Атамуратов Ф. Н., Турабоев Ш. М., Сагдуллаев Б. Т. Местно-раздражающее действие биологически активной добавки «Равонол» при нанесении на кожу и слизистую оболочку глаза // Медицинский журнал Узбекистана, №5, 2018г. 94-96 с. (14.00.00; 8)

5. Махмудов С. Д., Бекназарова Н. С., Маматмусаева Н. Э., Сагдуллаев Б. Т. Стандартизация дубильных веществ, полученных из щавеля конского (*Rumex confertus*) / Фармацевтический вестник Узбекистана. 2018й. №1, 49-53 с. (15.00.00; 4)

6. Бекназарова Н. С., Махмудов С. Д., Абрекова Н. Н., Маматмусаева Н. Э., Сагдуллаев Б. Т. Выделение дубильных веществ из растения *Rumex confertus* / Фармацевтический вестник Узбекистана. 2018й. №1, 44-48 с. (15.00.00; 4)

7. Бекназарова Н. С., Турабоев Ш. М., Зайнутдинова Г. Ф., Махмудов С. Д., Атамуратов Ф. Н., Сагдуллаев Б. Т. Исследование процесса выделения полисахаридов из плодов *Prunus domestica L.*// Фармацевтический журнал. 2016 г. №1, С. 24-30. (15.00.00; 2)

8. Махмудов С. Д., Джураева Р. Н., Турабоев Ш. М., Бекназарова Н. С., Атамуратов Ф. Н., Абрекова Н. Н., Сагдуллаев Б. Т. Получение пектиновых веществ из плодов *Prunus domestica L.* и определение их антимикробной активности // Научный журнал UNIVERSUM: ХИМИЯ И БИОЛОГИЯ, выпуск 8(62), август, Москва, 2019. С. 5-9. (02.00.00; 2)

9. Aziza Dj. Abidova, Natalya E. Tseomashko, Sardor Dj. Makhmudov, Bahadir T. Sagdullaev, Bekhzod Sh. Abdullaev. Extract Of Tannins Of The Plant *Rumex Confertus*, As An Active Component Of Wound Dressing // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. Volume 07, Issue 08, 2020. P. 4086-4098. (Impact Score (IS) 8.11) Scopus.

II часть (II бўлим, II part)

10. Махмудов С. Д., Абрекова Н. Н., Турабоев Ш. М., Маматмусаева Н. Э., Сагдуллаев Б. Т., Бекназарова Н. С., Атамуратов Ф. Н. Выделение полисахаридов из плодов *Prunus domestica* L. // ЎзР ФА акад.О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти «Соғлиқни сақлаш ва қишлоқ хўжалигининг долзарб муамоларини ечишда биоорганик кимёнинг роли» ёш олимлар республика конференцияси тезислар тўплами, 2016й. 31-32бет.

11. Абрекова Н. Н., Якубова Р. А., Турабоев Ш. М., Бекназарова Н. С., Иногамов У. К., Махмудов С. Д., Атамуратов Ф. Н., Сагдуллаев Б. Т. Исследование слабительной активности полисахаридов из плодов *Prunus domestica* L. // ЎзР ФА акад.О.С.Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти «Соғлиқни сақлаш ва қишлоқ хўжалигининг долзарб муамоларини ечишда биоорганик кимёнинг роли» ёш олимлар республика конференцияси тезислар тўплами, 2016й. 38-бет

12. Зайнутдинова Г. Ф., Махмудов С. Д., Турабоев Ш. М., Отамуродов М. М., Атамуратов Ф. Н., Иногамов У. К., Сагдуллаев Б. Т. Заготовка лекарственного сырья из плодов *Prunus domestica* L. // ЎзР ФА, Республика ёш олимлар илмий-амалий конференцияси маъруза тезислари тўплами, 2014й. 18-декабрь, 112-бет.

13. Бекназарова Н. С., Махмудов С. Д., Маматмусаева Н. Э., Сагдуллаев Б. Т. Заготовка лекарственного сырья из конского щавеля *Rumex confertus* // Тошкент фармацевтика институти, «Фармация: фан, таълим, инновация ва ишлаб чиқариш» Республика илмий-амалий анжуман (халқаро иштирокда) материаллари, 2017й. 42-43 б.

14. Сагдуллаев Б. Т., Турабоев Ш. М., Атамуратов Ф. Н., Абрекова Н. Н., Махмудов С. Д. Получение пектиновых веществ из плодов *Prunus domestica* L. // Тошкент фармацевтика институти, Ибн Сино жамоат фонди, «Абу Али ибн Синонинг фармация ривожига қўшган ҳиссаси ва замонавий фармацевтиканинг долзарб муаммолари», Тошкент, 2018 й., 135-136 б.

15. Махмудов С. Д., Абрекова Н. Н., Атамуратов Ф. Н., Турабоев Ш. М., Сагдуллаев Б. Т. Получение и очистка гемицеллюлозы из плодов *Prunus domestica* L. // Академия наук Республики Узбекистан, Институт биоорганической химии, Сборник тезисов международной научной конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений». Ташкент, 18-20 сентября 2018г. С. 113-114.

16. Абрекова Н. Н., Турабоев Ш. М., Сохибназарова Х. А., Миралимова Ш. М., Махмудов С. Д., Сагдуллаев Б. Т. Антибактериальная активность субстанций биологически активной добавки «Равонол» // Академия наук

Республики Узбекистан, Институт биоорганической химии, Сборник тезисов международной научной конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений». Ташкент, 18-20 сентября 2018г. С. 125-126.

17. Рахманов А. Х., Мухамедов Б. З., Абрекова Н. Н., Турабоев Ш. М., Атамуратов Ф. Н., Сагдуллаев Б. Т., Махмудов С. Д. Токсикологические исследования биологически активной добавки «Равонол» на основе плодов *Prunus domestica* L. // Академия наук Республики Узбекистан, Институт биоорганической химии, Сборник тезисов международной научной конференции «Лекарственные препараты на основе природных соединений». Ташкент, 18-20 сентября 2018г. С. 125-126.

18. Abidova A. D., Makhmudov S. D., Tseomashko N. E. Assesment of antimicrobial activity of extracts isolated from plants of the genus *Rumex* and *Prunus* L. // Международная конференция молодых ученых «Наука и инновации», 01.11.2019, ЦПТ, Ташкент. С. 18-19.

19. Абрекова Н. Н., Выпова Н. Л., Зайнутдинова Г. Ф., Махмудов С. Д., Турабоев Ш. М., Отамуродов М. М., Атамуратов Ф. Н., Сагдуллаев Б. Т., Инногамов У. К. Изучение слабительных свойств экстракта из плодов *Prunus domestica* L. // ЎзР ФА, Республика ёш олимлар илмий-амалий конференцияси маъруза тезислари тўплами, 2014й. 18-декабрь, 92-бет.

20. Махмудов С. Д., Рузметов Д. Р., Турабоев Ш. М., Абрекова Н. Н., Сагдуллаев Б. Т. Влагосорбционное свойство субстанции биологически активной добавки к пище «Равонол» на основе плодов *Prunus domestica* L. // Сборник материалов V Международной научно-методологической конференции «Роль физиологии и биохимии в интродукции и селекции сельскохозяйственных растений», Москва, Российский университет дружбы народов, 15 апреля, 2019 г.

21. Sardor Makhmudov, Rokhila Djuraeva, Shukhrat Turaboev, Farkhod Atamuratov, Nadjie Abrekova. The study of the antimicrobial activity of pectic substances derived from the fruit of *Prunus domestica* L. // Scientific Conference of PhD. Students of FAFR, FBFS and FHLE SUA in Nitra with international participation, 7th November 2019 Nitra, Slovak Republic.

22. Nuriya Beknazarova, Sardor Makhmudov, Shukhrat Turaboev, Farkhod Atamuratov, Nadjie Abrekova. Mathematical modeling and optimization of the parameters of the process of extraction of water soluble polysaccharides from fruits *Prunus domestica* L. // Scientific Conference of PhD. Students of FAFR, FBFS and FHLE SUA in Nitra with international participation, 7th November 2019 Nitra, Slovak Republic.

23. Abrekova N., Beknazarova N., Atamuratov F., Makhmudov S., Khudoyberdiev T., Sagdullaev B. Research of acute toxicity and medium-death dose of tannins of *Rumex confertus* Willd. // «SCIENTIFIC RESEARCH RESULTS IN PANDEMIC CONDITIONS (COVID-19)» International multidisciplinary conference, Shawnee, USA, 2020. P. 757-760.

24. Сагдуллаев Б.Т., Турабоев Ш.М., Махмудов С.Д., Бекназарова Н.С., Атамуратов Ф.Н., Маматмусаева Н.Э., Абрекова Н.Н. Стандарт организации Ts 03535693-25:2017 на биологически активную добавку к пище «Равонол» //

зарегистрирован в «O'ZSTANDART AGENTLIGI» под номером 112/007370 от 06.10.2017. –Ташкент. –2017. –11 с.

25. Сагдуллаев Б. Т., Турабоев Ш. М., Бекназарова Н. С., Махмудов С. Д., Атамуратов Ф. Н. Технологическая инструкция по производству биологически активной добавки «Равнол», ТИ 03535693-25:2017, Ташкент 2017.