

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО
ТАДЖИКСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

УДК: 615.451.1:615.322



На правах рукописи

САМАДОВ БАХОДИРЖОН ШАРИПОВИЧ

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ГАЛЕНОВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ
“MOMORDICA CHARANTIA L.”, КУЛЬТИВИРУЕМЫЙ В БУХАРСКОЙ
ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук
по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств

Научный руководитель:

доктор химических наук,

доктор фармацевтических наук

Жалилов Фазлиддин Содикович

Научный консультант:

доктор фармацевтических наук,

Мусозода Сафол Мирахмад

Душанбе - 2025

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений	5
Введение	7
Общая характеристика работы	12
ГЛАВА 1. <i>Momordica charantia</i> L. – перспективный источник разработки лекарственных форм (Обзор литературы)	19
1.1. Применение лекарственного растения <i>Momordica charantia</i> L. в фармации.....	19
1.2. Ботанико-фармакогностическая характеристика <i>Momordica charantia</i> L.	20
1.3. <i>Momordica charantia</i> L. – источник биологически активных веществ ..	24
1.4. Лекарственные формы на основе биологически активных веществ <i>Momordica charantia</i> L.	27
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	33
2.1. Объект исследования	33
2.2. Материалы исследования	33
2.3. Методы исследования	33
2.3.1. Фармакогностические и фармако-технологические методы исследования	35
2.3.2. Физико-химические методы исследования	43
2.3.3. Биологические методы исследования	48
ГЛАВА 3. Разработка технологии получения сырья на основе лекарственного растения <i>Momordica charantia</i> L. и оценка его качество	50
3.1. Результаты выращивания лекарственного растения <i>Momordica</i> <i>charantia</i> L.	50
3.2. Исследование анатомо-диагностических признаков <i>Momordica</i> <i>charantia</i> L.	53
3.3. Результаты технологии высушивания плодов <i>Momordica charantia</i> L.	58

3.4. Оценка качества сырья полученного на основе лекарственного растения <i>Momordica charantia</i> L.....	61
ГЛАВА 4. Разработка технология получения жидкого экстракта плодов <i>Momordica charantia</i> L. Разработка технология получения лекарственной формы “BUXOROI MOMORDICA”	65
4.1. Теоретическое обоснование технологии получения жидкого экстракта	65
4.1.1. Исследование влияния концентрации спирта на процесс экстракции	66
4.1.2. Выбор степени измельчения сырья	67
4.1.3. Выбор технологического способа экстрагирования	68
4.2. Определение фармако-технологических свойств жидкого экстракта, полученного на основе плодов <i>Momordica charantia</i> L.....	72
4.2.1. Исследование химического состава жидкого экстракта	72
4.2.2. Количественное определение макро- и микроэлементов в жидком экстракте плодов <i>Momordica charantia</i> L.....	80
4.3. Разработка технология получения лекарственной формы “BUXOROI MOMORDICA”	83
4.4. Анализ (стандартизация) раствора “BUXOROI MOMORDICA”	85
4.4.1. Определение качественные показатели раствора “BUXOROI MOMORDICA”	85
4.4.2. Микробиологические исследование раствора “BUXOROI MOMORDICA”	90
4.5. Исследовании стабильности раствора “BUXOROI MOMORDICA” ...	92
ГЛАВА 5. Исследование безвредности и гипогликемической активности раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта плодов <i>Momordica charantia</i> L.	96
5.1. Исследование острой токсичности раствора жидкого экстракта плодов <i>Momordica charantia</i> L.	96

5.2. Исследование хронической токсичности раствора жидкого экстракта плодов <i>Momordica charantia</i> L.	101
5.3. Исследование специфической гипогликемической активности раствора жидкого экстракта плодов <i>Momordica charantia</i> L.	107
5.3.1. Изучение гипогликемической активности раствора жидкого экстракта плодов момордики харанции у крыс на модели аллоксанового диабета первого типа в остром эксперименте.....	107
5.3.2. Изучение гипогликемической активности раствора жидкого экстракта плодов момордики харанции у белых крыс на модели дексаметазонового сахарного диабета 2 типа.....	110
ГЛАВА 6. Обзор результатов исследования	115
Выводы	123
Рекомендации по практическому применению результатов	125
Список литературы	126
Публикации по теме диссертации	150
Приложения	156

Перечень сокращений и условных обозначений

АСД	– аллоксановый сахарный диабет
БАВ	– биологически активные вещества
ВАК	- Высшая аттестационная комиссия
ВЭЖХ	– высокоэффективная жидкостная хроматография
ВЭЖХ-МС	– высокоэффективная жидкостная хроматография – масс спектрометрия
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ГЖХ-МС	– газожидкостная хромато-масс-спектрометрия
ГОСТ	– государственный стандарт
ГФ	– Государственная Фармакопея
ГФРУз	– Государственная Фармакопея Республики Узбекистан
ГРЛС	- Государственный реестр лекарственных средств
ЖЭПМХ	– жидкий экстракт плодов <i>Momordica charantia</i> L.
ИСП-МС	– масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой
КМ	– коэффициент массы
КНР	– Китайская Народная Республика
ИГМУ	– Иркутский государственный медицинский университет
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛРС	– лекарственное растительное сырье
ЛР	– лабораторный регламент
ЛС	– лекарственное средство
ЛФ	– лекарственная форма
МФД	– Международная Федерация Диабета
ООН	– Организации Объединенных Наций
ОФС	– Общая фармакопейная статья
ОСФ	– общее содержание фенолов
РЖЭПМХ	– раствор жидкого экстракт плодов <i>Momordica charantia</i> L.

РФ	– Российская Федерация
СД	– сахарный диабет
ССС	– сердечно-сосудистая система
США	– Соединенные Штаты Америки
ТСХ	– тонкослойная хроматография
ФГБОУ ВО	– федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
ФС	– Фармакопейная статья
ЦНС	– центральная нервная система
α -ESA	– альфа-элеостеариновая кислота
G6PD	– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
IDF	– International Diabet Federation
MAP	– Momordica antiretroviral proteins
RIP	– Ribosome-inactivating protein

Введение

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет (СД) — это серьезная хроническая патология, влияющая на жизнь миллионов людей на всех континентах. По оценкам Международной Федерации Диабета (IDF), в 2021 году во всём мире насчитывалось 537 миллионов взрослых с данным заболеванием. Эксперты отмечают устойчивый рост этой цифры, и к 2045 году ожидается, что число пациентов с СД увеличится до 783 миллионов [IDF, 2021].

СД является третьей по распространенности причиной смерти в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В Узбекистане и Таджикистане ситуация с СД также является важной проблемой здравоохранения. В 2020 году в Узбекистане было зарегистрировано 257 457 случаев СД, включая 3263 детей и подростков. В Таджикистане за тот же период было зарегистрировано 48 000 случаев СД [МЗ РУз, 2000, Рахимова М.Х., 2023].

Исходя из этого, разработка новых лекарственных форм растительного происхождения для лечения сахарного диабета продолжает оставаться актуальной задачей фармацевтической технологии.

Для реализации указанной задачи исследование лекарственных растений имеет большое значение. Это позволяет создавать новые препараты, улучшить качество существующих, а также обеспечивать население и лечебно-профилактических учреждений эффективными средствами лечения. Кроме того, выращивание лекарственных растений, содержащих подобные биологически активные вещества позволяет сократить затраты, способствует экономической доступности лекарственных средств как для пациентов, так и лечебно-профилактических учреждений. В данной диссертационной работе приводятся результаты научных исследований по разработке жидкого экстракта плодов лекарственного растения *Momordica charantia* L. с изучением его фармакологическая активность по сравнению с другими лекарственными средствами и методами лечения.

Результаты исследования подтверждают рациональность подобного подхода для решения таких задач, как подбор доз антидиабетических средств и снижения побочных эффектов.

С учётом вышеизложенного, была разработана технология получения жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

Объектом данного исследования служила *Momordica charantia* L. — растение, относящееся к семейству тыквенных, которое выращивается в Бухарской области на территории Республики Узбекистан.

Степень научной разработанности проблемы. Семейство тыквенных насчитывает более ста родов и почти тысячу видов. Растения преимущественно произрастают в тропических странах, но некоторые из них, в частности огурец, дыня, тыква и т.д. успешно культивируются повсеместно. Доказано, что растения семейства тыквенных обладают определенными фармакологическими эффектами благодаря содержанию в них витаминов, каротиноидов, антиоксидантов и других биологически активных веществ.

Лекарственное растение *Momordica charantia* L. известно своими целебными свойствами еще с давних времен. Оно культивируется в различных климатических условиях, в том числе в Узбекистане. Растение применяется в народной медицине при СД. В нём были обнаружены несколько групп биологически активных веществ, обеспечивающую его фармакологическую эффективность. Плоды *Momordica charantia* L. содержат группы биологически активных веществ (БАВ), включая белки, углеводы, жирные и эфирные масла, благодаря этим веществам лекарственное растение обладает антиоксидантным, гипогликемическим, иммуностропным свойствами. Перечисленные свойства биологически активных веществ играют важную роль для регуляции обменных процессов в организме [Наумова Н.Б. и др., 2015; Асадулаев З.М. и др., 2019; Мизрухина Я.В. и др., 2021; Сампиев А.М. и др., 2021; Темирбулатова А.М. и др., 2021].

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. С первых дней независимости руководство Республики Узбекистан уделяет особое

внимание повышению качества лекарственного обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений страны. В частности, парламентом страны были приняты Законы Республики Узбекистан «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» от 25 апреля 1997 года и «Об охране здоровья граждан» от 29 августа 1996 года [Каримов И.А., 1996; Каримов И.А., 1997].

Ключевую роль в развитии отечественной фармацевтической промышленности играет Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-416 от 14 июня 2006 года «О мерах поддержки предприятий по производству лекарственных средств и изделий медицинского назначения» [Каримов И.А., 2006].

Национальная лекарственная политика Республики Узбекистан является одним из важнейших руководящих документов в этой области, на основе которого определен план мероприятий по улучшению лекарственного обеспечения населения, главное из которых – создание современных лекарственных средств на основе природных ресурсов Узбекистана и разработка методов их стандартизации. Последнее достигается решением следующих задач:

- развитие отечественной фармацевтической промышленности;
- внедрение в производство лекарственных средств, созданных узбекскими учеными на основе местного сырья с использованием современных зарубежных технологий;
- содействие повышению потенциала фармацевтической отрасли в продвижении этих препаратов на внутренний и внешний фармацевтические рынки.

На сегодняшний день, в Республике Узбекистан 92 предприятия имеют лицензию на производство лекарственных средств и изделий медицинского назначения [МЗ РУз., 2025]. В республике зарегистрировано более 590 отечественных лекарственных средств, что составляет 12% от общего количества лекарственных средств, разрешенных к применению [МЗ РУз., 2023].

Кроме того, разрешено производство 32 оригинальных лекарственных средств (впервые созданных), 523 вида генериков, а также 20 субстанций и 38 лечебно-диагностических средств [МЗ РУз., 2023].

Отечественные предприятия производят следующие лекарственные формы: таблетки и капсулы (36,6%), растворы для инъекций (19,21%), растворы для наружного применения (10,3%), жировые препараты и линименты (10,34%), сборы лекарственных растений (11,92%) и т.д. (11,63%) [МЗ РУз., 2023].

Анализ номенклатуры отечественных препаратов по фармакотерапевтическим группам показывает следующее: доля антибактериальных препаратов составляет 16%, иммунобиологических – 2%, нестероидных противовоспалительных препаратов – 13%, для лечения заболеваний ССС – 12%, координирующие химические процессы – 11% [33]. Наименований 638 препаратов включены в ГРЛС Республики Узбекистан, производимых местными предприятиями и зарегистрированных для использования в медицинской практике, из них 174 – таблетированные. Анализ показывает, что 18 из них (10,35%) – оригинальные препараты, созданные местными организациями и учреждениями, а 156 (89,65%) – генерики [МЗ РУз., 2020, 2021, 2022, 2023].

Это свидетельствует о том, что значительная часть необходимых населению лекарственных средств поступают из-за рубежа, что отрицательно сказывается на их физическую и экономическую доступность.

Следовательно, обеспечение населения малотоксичными, стабильными, высокоэффективными, экономически доступными лекарственными средствами с использованием местного сырья является задачей первостепенной важности. Одним из эффективных способов решения указанной проблемы является рациональное использование лекарственных растений, выращиваемых внутри страны.

Узбекистан – регион Центральной Азии, территория которого богата лекарственными растениями. Сохранение запасов этих растений, получение из них биологически активных веществ, их изучение и внедрение в медицинскую практику являются актуальными задачами отечественной фармации.

В связи с этим, получение биологически активных веществ из местного сырья, создание лекарственных форм на основе отечественных лекарственных

растений, их биофармацевтическая оценка и разработка методов стандартизации готового продукта являются приоритетными направлениями.

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино проводит научные исследования совместно с Национальным Университетом имени М.Улугбека, Институтом химии растительных веществ имени академика С.Ю.Юнусова, Институтом биоорганической химии имени О.С.Садыкова и Ташкентским фармацевтическим институтом по вопросам разработки лекарственных средств растительного происхождения.

Также налажено сотрудничество с иностранными партнерами, включая Таджикский национальный университет и Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино и достигнуты положительные результаты в решении вышеуказанных задач.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Разработка состава и технологии научно обоснованного жидкого экстракта для лечения СД, полученного на основе плодов лекарственного растения *Momordica charantia* L. выращенного в Бухарской области Республики Узбекистан. Стандартизация разработанного жидкого экстракта.

Задачи исследования. В соответствии с поставленной целью необходимо было решить следующие задачи:

1. Сбор и систематизация научных литературных данных о распространении СД и методы его лечения с помощью лекарственных растений. Выращивания лекарственного растения *Momordica charantia* L. в условиях Бухарской области Республики Узбекистан;

2. Фармакогностические и фармако-технологические, физико-химические методы исследования плодов *Momordica charantia* L. Разработка технологии получения жидкого экстракта из плодов *Momordica charantia* L. Определения качественные и количественные показатели ЖЭПМХ.

3. Разработка технология получения раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. Стандартизация полученной лекарственной формы.

4. Исследование биологической безвредности раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. Исследование специфической гипогликемической активности раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.;

5. Разработка нормативно-технического документа (лабораторный регламент) и его апробация в промышленных условиях. Получения официальной разрешения МЗ РУз на производство раствора “BUXOROI MOMORDICA” разработанного на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

Объект исследования. Лекарственное растение *Momordica charantia* L., выращенное в Бухарской области Республики Узбекистан. Жидкий экстракт, полученный на основе плодов лекарственного растения *Momordica charantia* L., данные Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) и медицинских

препаратов, изделий медицинского назначения, разрешенных к применению в Республике Узбекистан.

Предмет исследования. Разработка теоретически и экспериментально обоснованного состава и технологии жидкого экстракта для использования в терапии СД; изучение фармако-технологических и биологических свойств жидкого экстракта; разработка проекта Фармакопейной статьи (ФС) и обоснование критериев стабильности препарата; разработка лабораторного регламента ЖЭПМХ и его апробация в промышленных условиях, установление условий и сроков хранения, изучение специфической гипогликемической активности исследуемого жидкого экстракта.

Научная новизна исследования. Впервые проведено микроскопическое и фитохимическое исследования растения *Momordica charantia* L., выращенного в Бухарской области Республики Узбекистан. Впервые проведено фармако-технологические, физико-химические исследования сырья данного лекарственного растения и исследуемого жидкого экстракта. Впервые проведены методики идентификации и количественного определения макро и микроэлементного состава, действующих веществ в составе разработанного жидкого экстракта. На основании данных исследований была впервые разработана технология получения жидкого экстракта плодов растения *Momordica charantia* L. Впервые проведена стандартизация жидкого экстракта плодов растения *Momordica charantia* L.

Определены оптимальные условия хранения жидкого экстракта и его стабильность в течение установленного срока. С использованием биологических методов исследована безопасность, а также острая и хроническая токсичность экстракта. Эксперименты на модели аллоксанового диабета первого типа и модели дексаметазонового сахарного диабета второго типа подтвердили гипогликемическое действие экстракта у экспериментальных животных, а также его способность восстанавливать функции поджелудочной железы. Установлено, что данный экстракт относится к веществам с относительно низкой токсичностью и относится к VI классу токсичности.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования заключается в исследовании фармако-технологических и физико-химических свойств ЖЭПМХ, а также может служить теоретической базой для создания и исследования новых гипогликемических лекарственных растительных средств. На основании комплексных фармако-технологических, физико-химических и биологических исследований обоснован состав и разработана технология ЖЭПМХ, разработан лабораторный регламент на производство ЖЭПМХ. Разработан проект фармакопейной статьи на ЖЭПМХ. Разработан лабораторный регламент производства ЖЭПМХ апробирован в промышленных условиях на базе ООО «MEDICAL-PHARMACEUTICAL SERVICE» (акт апробации №01/н от 15.05.2023 г.). Установлено, что разработанная технология в промышленных условиях полностью воспроизводится и не вызывает затруднений. Фрагменты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры Фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино при изучении раздела «Твердые лекарственные формы: порошки, таблетки, капсулы, лекарственные сборы», «Жидкие лекарственные формы: растворы, суспензии, эмульсии, капли, экстракты, настои, отвары и настойки».

Положения, выносимые на защиту:

- выращивания лекарственного растения *Momordica charantia* L. на территории Бухарской области. Исследование фармако-технологических свойств плодов *Momordica charantia* L., культивируемой в Бухарской области;
- экспериментальное обоснования технология получения ЖЭПМХ. Разработка технологии получения жидкого экстракта из плодов *Momordica charantia* L. Определения качественные и количественные показатели ЖЭПМХ.
- разработка технология получения раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. Стандартизация полученной лекарственной формы.

- исследование биологической безвредности и специфической гипогликемической активности РЖЭПМХ.

- разработка лабораторного регламента и получении официальной разрешении МЗ РУз. на производство РЖЭПМХ.

Степень достоверности результатов

В ходе исследования было использовано сертифицированное современное оборудование, с действующими свидетельствами о поверке, результаты исследований были статистически обработаны.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (формуле и области исследования). Научные положения, изложенные в диссертационной работе, соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности по пунктам 1 (исследования теоретических основ фармацевтической технологии, валидации, управление рисками, перенос технологий с этапа фармацевтической разработки в серийное производство), 3 (разработка технологии получения субстанции и готовых лекарственных форм) и 4 (исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ) паспорта специальности «Технология получения лекарств».

Личный вклад соискателя ученой степени. Диссертационная работа является самостоятельным и завершенным научным исследованием, посвященным фармацевтической разработке научно обоснованного состава и технологии жидкого экстракта на основе плодов растения *Momordica charantia* L. Автором проведен информационный поиск по теме работы и анализ первоисточников, систематизированы научные работы последних лет, посвященные данной проблематике. Обобщены данные о современных гипогликемических препаратах растительного происхождения; проведены фармакогностические, фармако-технологические исследование исследуемого лекарственного растения и физико-

химические исследования разработанного жидкого экстракта; систематизированы, проанализированы и статистически обработаны результаты экспериментального исследования; разработаны методики качественного и количественного исследования жидкого экстракта.

Разработка методик определения качественного и количественного содержания действующих веществ в составе жидкого экстракта проведена на базе кафедры стандартизации и менеджмента качества лекарственных средств и на базе кафедры организации фармацевтического производства и управления качеством Ташкентского фармацевтического института (г.Ташкент, Узбекистан), фармакологические исследования проводились на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии, микробиологические исследования на базе кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино (г.Бухара, Узбекистан). Полученные результаты фармакогностических, физико-химических, фармако-технологических и биологических исследований проанализированы, систематизированы и статистически обработаны диссертантом.

Формулировка цели и задач исследования, анализ результатов и обобщение выводов диссертационной работы были выполнены с участием научных руководителей и ученых, с которыми проводились экспериментальные исследования и которые являются соавторами научных публикаций. В диссертации представлены те положения, разработки и рекомендации из совместных научных трудов, которые были получены в результате личных исследований автора. Вклад автора детализирован в тексте диссертации и в списке опубликованных работ.

Апробация и реализация результатов диссертации.

Основные положения диссертационной работы приведены в 30 публикациях, которые отражают ее содержание. Результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на международной научно-практической конференции Национального фармацевтического университета «Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств» (Харьков,

Украина, 12-13 марта 2020 года); на первой международной научно-практической конференции кафедры фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» (Бухара, Узбекистан, 28-29 мая 2020 года); на научно-практической конференции «Современные тенденции развития фармацевтической науки и образования» Южно-Казахстанской Медицинской Академии, посвящённой 40-летию основания кафедры фармацевтической и токсикологической химии и 30-летию Независимости Республики Казахстан (Шымкент, Казахстан, 04 ноября 2021 года); на IX международной научно-практической конференции Национального фармацевтического университета «Современные достижения фармацевтической технологии» (Харьков, Украина, 05 ноября 2021 года); на международной научно-практической конференции Ташкентского фармацевтического института «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» (Ташкент, Узбекистан, 18-19 ноября 2021 года); на II научно-практической международной дистанционной конференции Национального фармацевтического университета «Микробиологические и иммунологические исследования в современной медицине» (Харьков, Украина, 24 марта 2022 года); на IV международной научно-практической интернет-конференции Национального фармацевтического университета «Современные достижения фармацевтической науки и создания и стандартизации лекарственных средств и диетических добавок, которые содержат компоненты природного происхождения» (Харьков, Украина, 8 апреля 2022 года); на III международной научно-практической конференции кафедры фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» (Бухара, Узбекистан, 19-20 мая 2022 года); на V международной научно-практической конференции Ташкентского фармацевтического института «Абу Али ибн Сино и инновации в современной фармацевтике» (Ташкент, Узбекистан, 21 мая

2022 года); на IX международной научно-практической конференции с международным участием Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского «Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов», (Тернополь, Украина, 22-23 сентября 2022 года); на VII международной научно-практической интернет-конференции Национального фармацевтического университета «Технологические и биофармацевтические аспекты создания лекарственных препаратов различной направленности действия» (Харьков, Украина, 24-25 ноября 2022 года); на международной научно-практической конференции, посвящённой 85-летию Ташкентского фармацевтического института «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» (Ташкент, Узбекистан, 25-26 ноября 2022 года).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликованы 30 научных трудов, из них 8 – в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Республики Узбекистан, 16 – в других научных изданиях, 8 тезисов докладов на научно-практических конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из 150 страниц компьютерного текста и включает введение, общую характеристику работы, обзор литературы, пять глав экспериментальных исследований, обсуждение результатов, выводы, рекомендации по практическому применению результатов, список литературы, приложения, иллюстрирована 33 рисунками и 32 таблицей.

Глава 1. *Momordica charantia* L. – перспективный источник разработки лекарственных форм (Обзор литературы)

1.1. Применение лекарственного растения *Momordica charantia* L. в фармации

Лекарственное растение *Momordica charantia* L. применяется в народной медицине как гипогликемическое средство. Изучение химического состава лекарственных растений, традиционно используемых в народной медицине, представляет собой важный этап для прогнозирования их потенциальных биологических свойств. Это также способствует их внедрению в официальную медицину в виде различных фармацевтических форм с широким спектром действия [47,48,49,50,51,52].

В последние годы *Momordica charantia* L. стало популярным в Германии, Японии, США, Румынии и Украине, где почти все его части используются в качестве сырья для создания биологических добавок [24,35,36,38]. Растение выращивается в кулинарии, в народной медицине, а также в декоративных целях [40,46,47,48]. Момордику используют для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, язвенной болезни, стабилизации уровня сахара в крови и снижения уровня холестерина. Она содержит полезные для организма вещества, такие как витамины и минералы [47,48,49,50,51,52,63,67].

Момордика, также известная как индийский или желтый огурец, является травянистой вьющейся лианой с ароматными цветами и плодами с морщинистой поверхностью. Она является однолетним растением и принадлежит к семейству тыквенных (*Cucurbitaceae*). Исследования подтверждают наличие множества биологически активных соединений в плодах растения *Momordica charantia* L. [44,46]. К ним относятся харантин, α -моморхарин и MAP30 (*Momordica antiretroviral proteins*) и проявляют антидиабетическое, противоязвенное, антиоксидантное, противомикробное, противоглистное, антигипергликемическое и противоопухолевое действия [47,48,49,50,51,52]. Кроме веществ с антибактериальными свойствами, в плодах растения также содержатся активные

химические компоненты с гипогликемическим эффектом [47,48,49,50,51,52]. Зеленые и спелые фрукты исследуемого растения широко используются в пищевой промышленности, благодаря их питательной ценности. Они богаты железом, фосфором и аскорбиновой кислотой [47,48,49,50,51,52]. Листья момордики (лат.) имеют высокую питательную ценность, содержат кальций, каротин, рибофлавин и аскорбиновую кислоту [47,48,49,50,51,52]. Чай и настой из растительного сырья и семян момордики используются при повышенной температуре, насморке и кашле [47,48,49,50,51,52]. Кроме того, момордика используется для лечения воспалений мочеполовой системы, кожных сыпей, экземы, псориаза, ожогов, ран, панкреатита, заболеваний печени и диабета [47,48,49,50,51,52]. Некоторые исследования показывают, что *Momordica charantia* L. может использоваться для нормализации уровня сахара при диабете, заменяя сахароснижающие препараты [47,48,49,50,51,52]. Лекарственные формы момордики снимают головную боль, восполняют недостаток витаминов, стабилизируют давление, улучшают работу кишечника и очищают сосуды [47,48,49,50,51,52,80,81]. Однако, как и любое лекарственное средство, момордика имеет свои противопоказания и побочные эффекты. Беременным женщинам не рекомендуется употреблять чай и плоды момордики, так как они могут повысить тонус [41,47,48,49,50,51,52].

1.2. Ботанико-фармакогностическая характеристика *Momordica charantia* L. *Momordica charantia* L. принадлежит к семейству тыквенных, 47 видов которого произрастает в Африке, 12 видов – Азии и Австралии [34,37,41,44]. Среди африканских видов 24 - двудомные, 23 - однодомные, в то время как все азиатские виды двудомные [34,37,41,44,64]. Исследуемое растение также известно под различными названиями: бальзамическая груша, горькая тыква, африканский огурец, дикий огурец, горький огурец, горькое яблоко. В Перу его называют функ-куа, в Центральной Америке - кундеамор, в Бразилии - метал-де-Сан-Каэтано. На Филиппинах оно известно, как ампалайя; в Китае - как ку гуа; в Японии - как гойя [34,37,41,44,64]. Хотя родиной этого растения является Азия, его культивируют в нескольких частях мира, включая Центральную и Южную Америку, Африку, а

также страны Южной и Восточной Азии, такие как Индия и Малайзия. Кроме того, это растение встречается в Центральной Азии [34,37,41,44,64,65].

Momordica charantia L. – это тыквенная культура с большими, ярко-зелеными и вырезанными листьями, тонкими и длинными стеблями, высота которых может достигать двух метров и более [34,37,41,44,64,65]. Ее цветки однополые: на одном растении могут быть как мужские, так и женские цветки, которые имеют ярко-жёлтый цвет и приятный аромат [34,37,41,44,64,65]. Плоды момордики имеют удлинённо-овальную форму с обтекаемым кончиком, они оранжево-желтые, покрыты бугорками и разделяются на три мясистых створки. Внутри плода находятся семена, окруженные сочным темно-красным оболочкам, мякоть плода оранжевая или желтая. Семена рыжевато-коричневые и по размеру напоминают арбузные семечки [34,37,41,44,64,65]. *Momordica charantia* L. имеет горьковатый вкус, особенно в незрелом состоянии, но зрелые плоды становятся менее горькими и могут напоминать сладкие фрукты. *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) характеризуется наличием простых, длинных и опушенных усиков, которые представляют собой тонкий, рифленый и зеленый травянистый стебель. Зрелые плоды лекарственного растения имеют ширину от 1,4 до 2 см и длину от 2 до 7 см [34,37,41,44]. Листья перепончатые, чередующиеся, простые, с пальчато-раздельным внешним видом и актиноморфным рисунком жилкования с правой боковой вставкой, четырехугольные в поперечном сечении. Они имеют волосистую поверхность, слизисто-зубчатый край, острую вершину, лопастное основание и опушенную поверхность. Растение имеет бледные или беловато-желтые однодольные цветы и зеленые ягодообразные плоды в незрелом состоянии, которые при созревании становятся желто-оранжевыми. Семена завернуты в красноватую субстанцию. Период цветения составляет 100 дней. Формирование плодов происходит путем перекрестного опыления и самоопыления [34,37,41,44].

Momordica charantia L. тыквенный - однолетняя лиана, относящаяся к семейству соцветных. *Momordica charantia* L. - однодомная лиана, может достигать 4 м в длину. Листья почковидные или округлые, глубоко рассеченные на 5-9 долей.

Основание сердцевидной формы. Размер листьев 2,5-10х3-12 см. Цветки однополые, расположены по одному у основания листа. Лепестки желтоватые. На рисунке 1.1. представлен общий вид объекта исследования.



Рисунок 1.1. - *Momordica charantia* L. (*Momordica charantia* L.)

Стебель длинный. Плоды зеленые, а на стадии созревания становятся ярко-желтыми или оранжевыми; поверхность шероховатая, морщинистая и покрыта бородавками. Форма плодов разнообразна, они могут быть цилиндрическими, веретеновидными, овальными. Размеры 3-15 × 2-5 см (рисунок 1.2.).



Рисунок 1.2. - Плоды *Momordica charantia* L.

Мякоть незрелых плодов светло-зеленая, плотная, сочная, очень горькая. Созревший плод имеет светло оранжевый цвет. Семена покрыта красноватой оболочкой как желе (рисунок 1.3.).



Рисунок 1.3. - Внешний вид плода и в раскрытом виде плоды лекарственного растения *Momordica charantia* L.

Форма семян неправильная (от плоско яйцевидных до почти квадратных), размером $8-15 \times 4-10$ мм. Они находятся в белой губчатой сухой мякоти. Цвет спелых семян коричневый (рисунок 1.4.).



Рисунок 1.4. - Семена *Momordica charantia* L.

1.3. *Momordica charantia* L. – источник биологически активных веществ

Растение *Momordica charantia* L. содержит различные вещества, такие как тритерпеноиды, сапонины, полипептиды, флавоноиды, алкалоиды и стерины [98]. Они содержатся во всех частях растения [99]. Момордика богата железом, бета-каротином, кальцием и клетчаткой, присутствующими в ней в больших количествах [119,121]. Семена содержат в основном альфа-элеостеариновую кислоту (α -ESA), известную своими противораковыми свойствами и свойствами против ожирения [100]. Согласно данным научной литературы, основной интерес для фармацевтических исследований в составе *Momordica charantia* L. представляют фенольные соединения, включая флавоноиды и фенилпропаноиды, а также каротиноиды и тритерпены [100]. Помимо этого, публикации содержат информацию о присутствии в плодах *Momordica charantia* L. различных биологически активных веществ, к которым относятся не только вышеупомянутые соединения, но также липиды, углеводы, белковые компоненты и ряд других органических соединений [101,102]. Указанные данные подчеркивают сложность и многообразие химического состава растения.

В плодах *Momordica charantia* L. содержится харантин — соединение, включающее в себя смесь двух стероидных сапонинов: гликозида β -ситостерола и гликозида стигмастерола в одинаковом соотношении [61,62,63]. В то же время тритерпеноиды типа кукурбитана выделены из различных частей растения, а сам харантин встречается не только в плодах, но и в листьях и корнях *Momordica charantia* L. [64,65,66]. Среди исследованных белков особое значение имеют α -моморхарин, обнаруживаемый в листьях и семенах, и MAP30, найденный как в семенах, так и в плодах, которые демонстрируют выраженную антимикробную активность [110]. Оба этих белка — MAP30 и α -моморхарин — относятся к семейству рибосом-инактивирующих белков (RIP), проявляющих как антибактериальные, так и противовирусные свойства [68,69].

Исследования показали, что рекомбинантная форма α -моморхарина способна ингибировать рост грибка *F. solani*, вызывая у патогена разрушение клеточной

структуры, нарушение целостности клеточной оболочки и разрыв мембраны. Кроме того, α -моморхарин влияет на процессы синтеза макромолекул и функционирование органелл в клетках грибка штамма RK29 [115]. Что касается лектинов, выделенных из зрелых семян и плодов, было установлено, что они значительно подавляют активность обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека 1-го типа [115]. Различные производные тритерпеноидов, такие как кугуацины F–S, пентаноркукурбитацены, октаноркукурбитацены и триноркукурбитацены, по результатам экспериментов *in vitro* демонстрируют незначительное антивирусное действие против ВИЧ-1 [35,36,38,40,46,47,48]. Тритерпеновые гликозиды момордицин I и момордицин II также продемонстрировали выраженное антигельминтное действие, что расширяет спектр биологической активности *Momordica charantia* L. [35,36,38,40,46,47,48]. Корневая система растения характеризуется светлой окраской, напоминающей цвет обычного огурца. В корнях обнаружены соединения фенольной природы, обладающие дезинфицирующим и антисептическим эффектом, а также ряд других биологически активных веществ с разнообразными свойствами.

Зёрна момордики могут употребляться в сыром виде, что находит применение при терапии язвенной болезни желудка, нормализации гликемии и снижении уровня холестерина [35,36,38,40,46,47,48]. В медицинской практике плоды, мякоть и листья растения используют для приготовления настоев, отваров и настоек; такие формы проявляют активность против кишечной палочки, иногда превосходя по эффективности традиционные антибиотики [35,36,38,40,46,47,48]. Химический состав плодов и молодых побегов включает фитонциды, гликозиды, а также минеральные вещества — калий, фосфор, железо и кальций [35,36,38,40,46,47,48]. Момордика содержит множество полезных веществ, таких как минералы, сложные органические соединения и витамины [35,36,38,40,46,47,48]. Экстракт из всех частей момордики задерживает развитие злокачественных опухолей, а плоды и семена снижают уровень холестерина [35,36,38,40,46,47,48]. Также, китайская целебная момордика используется как

противовоспалительное и обезболивающее средство при лечении заболеваний суставов [35,36,38,40,46,47,48]. Высота растения может достигать 5 метров и более в зависимости от места выращивания [37,42]. Зеленый стебель растения является тонкой и длинной. В процессе роста растения накапливаются определенные активные вещества в листьях и стеблях. Цветки растения раздельнополые и различаются по размеру. Изначально плоды *Momordica charantia* отличаются выраженной горечью и зелёной окраской, из-за чего их применяют преимущественно в медицинских целях, а не для приготовления пищи. В процессе созревания мякоть плода становится мягче, приобретает оранжевый оттенок и теряет часть горечи. При полном созревании плода его семена приобретают сладковатый вкус и могут использоваться в пищу.

Семена растения имеют твёрдую, но тонкую оболочку, овальную форму и окрашены в оранжевый или красно-бурый цвет, напоминая по внешнему виду семена арбуза. Внутри каждой семечки присутствует околоплодник, визуально схожий с ядром семян подсолнечника. Особый интерес представляет лектин, выделенный из *Momordica charantia*, который известен антивирусными свойствами против ВИЧ и способностью инактивировать рибосомы, а также проявляет антимикробную активность [28,35,36,38,40,46,47,48]. Харантин — биологически активное вещество, сосредоточенное преимущественно в плодах, но встречающееся и в других частях *Momordica charantia*. Это соединение способствует снижению уровня глюкозы в крови, усиливает процессы усвоения глюкозы, а также активирует формирование гликогена в клетках печени, скелетных мышцах и жировой ткани. Благодаря его действию наблюдается стимуляция секреции инсулина из бета-клеток поджелудочной железы, а также отмечаются процессы регенерации или образования новых бета-клеток [35,36,38,40,46,47,48,71]. Отмечено преимущество спиртового экстракта харантина над таким гипогликемическим препаратом, как толбутамид, по эффективности воздействия при диабете [35,36,38,40,46,47,48]. Кроме того, имеются сведения о

том, что харантин проявляет свойства белка с противовирусной активностью против ВИЧ [188].

1.4. Лекарственные формы, на основе биологически активных веществ *Momordica charantia* L.

В научной литературе описаны фармакология, клиническая эффективность, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия *Momordica charantia* L. и её биологический активных веществ в терапии различных заболеваний. *Momordica charantia* L. - это альтернативное средство, которое в основном применяется для снижения уровня глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом [123,124]. Компоненты экстракта *Momordica charantia* L., по-видимому, имеют структурное сходство с животным инсулином [80,81,82]. Сообщается также о противовирусной и противоопухолевой активности исследуемого растения в опытах *in vitro* [87,89]. Четыре клинические испытания показали, что сок *Momordica charantia* L., фрукты и сухой порошок оказывают умеренное гипогликемическое действие [90,97]. Также, сообщается о побочных эффектах *Momordica charantia* L., включая гипогликемическую кому и судороги у детей, снижение фертильности (возможностей женского организма недостаточно для успешной реализации и зачатия, и вынашивания беременности, и родов) у мышей, синдром, подобный фавизму (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы G6PD), повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы у животных [143,144]. *Momordica charantia* L. может оказывать аддитивное действие при приёме с другими сахароснижающими средствами [42,43,45,172]. Одной из характерных особенностей патогенеза сахарного диабета является либо снижение секреторной активности бета-клеток поджелудочной железы, либо недостаточная чувствительность периферических тканей к действию инсулина [42,43,45,172]. В ответ на увеличение распространённости этого заболевания на глобальном уровне ООН приняла специальную резолюцию, нацеленную на усиление мер по его профилактике и контролю [138,139]. В Узбекистане для эффективной борьбы с сахарным диабетом и связанными осложнениями создана сеть

специализированных эндокринологических центров, основная задача которых — раннее выявление и начало комплексного лечения. Современный фармацевтический рынок страны предлагает широкий спектр лекарственных средств для терапии диабета, охватывающих как препараты гормональной природы (инсулины), так и различные синтетические и фитогипогликемические агенты [42,43,45,172].

Тыквенные, в частности *Momordica charantia* L. обладают многообещающей противодиабетической активностью, но их применение ограничено из-за недостаточных исследований по разработке лекарственных форм на основе их биологически активных веществ. [148,151]. На современном фармацевтическом рынке представлено значительное количество препаратов и биологически активных добавок, содержащих компоненты растения момордика [20,21,22,23]. Во многих странах доступны различные формы таких средств, разработанных на основе биологически активных веществ данного растения.

В рамках нашей работы была предпринята попытка создания новой галеновой лекарственной формы с использованием момордики как основного действующего компонента. Как пример готовой продукции можно привести чай “Royal King” (также известный как “Lo Han Kuo” или *Momordica* Tea), выпускаемый в Китайской Народной Республике. Каждый фильтр-пакет данного фитопрепарата содержит 14 граммов экстракта. Этот продукт отличается выраженное общеукрепляющее действие и способность способствовать восстановлению жизненного тонуса. В основе чайного напитка лежат плоды момордики гроссулярной, а среди вспомогательных компонентов используется консервированный сахар [155,156]. На современном рынке представлены капсульные лекарственные формы, в составе которых содержатся экстракты момордики в широком диапазоне доз — от 200 мг до 1000 мг [165]. Кроме того, фирма “HIMALAYA” выпускает таблетки на основе момордики, предназначенные для терапии различных патологических состояний, включая онкологические заболевания и сахарный диабет [42,43,45,172,185]. Применение этих препаратов

расширяется также на такие сферы, как лечение бронхиальной астмы, кожных инфекций, артериальной гипертензии, а их использование способствует нормализации работы органов пищеварения, оптимизации обменных процессов и повышению иммунной защиты организма [42,43,45,172,185]. Компания Himalaya, производит препарат под названием Himalaya Karela на основе биологически активных веществ *Momordica charantia* L. [42,43,45,172,185]. Это натуральный травяной экстракт, который обладает рядом лечебных свойств, включая очистку крови, улучшение функций поджелудочной железы, поддержание нормального состояния печени и кожи, а также улучшения пищеварения и метаболизма [42,43,45,172,185]. Момордика содержит стероидные сапонины, инсулиноподобные пептиды и алкалоиды, а также гурмарин, полипептид и другие биологически активные вещества. Она богата калием, кальцием, железом [47,48,49,50,51,52,186]. *Momordica charantia* L. характеризуется разнообразным химическим составом, включающим такие микроэлементы и биологически активные соединения, как гликозиды, смолы, аминокислоты, фенольные вещества, масла, сапонины, алкалоиды, а также важные минеральные элементы — кальций и калий. Кроме того, данное растение богато бета-каротином, харантином и момордицином [47,48,49,50,51,52,189].

Включение момордики в рацион способствует снижению концентрации глюкозы в крови посредством комплексного действия: усиливается утилизация углеводов мышечной тканью, замедляется всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте, а также обеспечивается защита и ускоренное восстановление бета-клеток поджелудочной железы при их повреждении [47,48,49,50,51,52,190]. Помимо этого, отмечается положительное влияние на секреторную активность поджелудочной железы и на повышение чувствительности тканей к инсулину, что приводит к снижению инсулинорезистентности. Лекарственные средства, созданные на основе момордики, обладают способностью не только способствовать поддержанию стабильного уровня глюкозы в крови, но и оказывать положительное влияние на показатели артериального давления, тем самым снижая

риск развития осложнений, ассоциированных с сахарным диабетом [35,36,38,40,46,47,48]. Помимо этого, момордика активизирует процессы детоксикации организма, увеличивает устойчивость к инфекционным агентам, способствует заживлению трофических язв и улучшает состояние кожных покровов [35,36,38,40,46,47,48]. Благодаря своему выраженному гипогликемическому действию и благоприятному профилю безопасности, данное растение рекомендуется к применению как среди пациентов с диагнозом сахарный диабет, так и для лиц с выявленной гипергликемией [132,133,134].

В кулинарных традициях стран Азии и Африки *Momordica charantia* L. находит широкое применение в качестве овощной культуры, особенно в Индии, Китае и ряде африканских регионов [35,36,38,40,46,47,48,194]. Медицинский интерес к данному растению обусловлен его способностью снижать концентрацию глюкозы в крови при использовании соответствующих препаратов. Гипогликемический эффект момордики реализуется посредством комплекса механизмов, среди которых отмечаются стимуляция восстановления β -клеток, повышение секреции инсулина, усиление периферического захвата глюкозы тканями, а также подавление ферментативных процессов, ответственных за синтез глюкагона. Помимо этого, при приёме производных момордики отмечается увеличение уровня адипонектина и снижение активности 11β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1, что дополнительно способствует улучшению углеводного обмена [193,194,195]. Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что одновременное применение экстрактов нескольких лекарственных растений обеспечивает более выраженное лечебное действие при лечении хронических заболеваний, включая сахарный диабет, по сравнению с использованием моноэкстрактов. В связи с этим, оптимизация противодиабетической терапии средствами на основе момордики возможна за счёт включения в состав препаратов других фитокомпонентов, обладающих аналогичной фармакологической активностью, например, представителей семейства мальвовых [196,197].

В рамках нашего исследования были изучены литературные данные примерно по 20 лекарственным формам и добавкам, которые содержат экстракт *Momordica charantia* L., а также по более 30 препаратам, производимым на основе его плодов, встречающихся на фармацевтических рынках многих стран мира, находящиеся в общедоступной фармацевтической продукции по всему миру [42,43,45,172].

Анализ литературных данных показывает, что продукция, изготовленная на основе плодов *Momordica charantia* L., являются более экономически доступными по сравнению с известными аналогами [42,43,45,172].

Капсулы *Momordica charantia* L., производства Himalaya Company содержат 410 мг порошка стеблей *Momordica charantia* L. Капсулы на основе *Momordica charantia* L., производимые Source Naturals (КНР) содержат 5% суточной потребности в Са, то есть 45 мг Са в 1 грамме экстракта. Капсулы также содержат другие ингредиенты: желатин, двухосновной фосфат кальция и диоксид кремния [42,43,45,172].

Капсулы Bitter Melon, производства компании Solaray, содержат 50 мг (10%) экстракта плодов *Momordica charantia* L. [42,43,45,172]. Количество сухой массы в каждой капсуле составляет 500 мг. экстракта момордики, производимый компанией Planet Ayurveda, содержат 500 мг стандартизированного экстракта [42,43,45,172]. Одна капсула *Momordica charantia* L. производства фирмы “Nutricost”, содержит 600 мг фруктов *Momordica charantia* L. и 150 мг фруктового экстракта в соотношении 4:1 [42,43,45,172]. Капсулы *Momordica charantia* L., производимые компанией Nature’s Herbs, содержат 525 мг плодов растения [42,43,45,172]. Капсулы *Momordica charantia* L. производства компании Shanti Veda, содержат 250 мг плодов момордики [42,43,45,172]. Капсулы *Momordica charantia* L., производимые компанией “Puritan’s Pride” содержат 450 мг плодов момордики, растительной целлюлозы, желатина, кремнезёма в количестве не менее 2% от общей массы, растительного стеарата магния [42,43,45,172].

Имеются данные, что препараты полученные на основе *Momordica charantia* L., обладают множеством полезных свойств, таких как бактерицидное, гипотензивное, антибактериальное, противовирусное, противоопухолевое, иммуномодулирующее, антиоксидантные свойства [35,36,38,40,46,47,48].

По итогам обзора литературы приведены данные применения лекарственного растения *Momordica charantia* L. в фармацевтической науке. Представлены ботанико-фармакогностические характеристики данного лекарственного растения, подтверждающие его богатство биологически активными веществами. Фармацевтический рынок показывает наличие различных лекарственных форм, созданных на основе БАВ *Momordica charantia* L. Исходя из этого, данный показатель дает основу для создания лекарственных форм на основе БАВ содержащихся в лекарственных растениях *Momordica charantia* L.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Объектом исследования является момордика харанция (*Momordica charantia* L.), культивируемое в условиях Бухарской области Республики Узбекистан.



Рисунок 2.1. - *Momordica charantia* L. Внешний вид

2.2. Материалы исследования.

- Государственная Фармакопея Узбекистана, I изд., I том., 2021 год;
- Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII изд;
- ОФС “Экстракты”;
- ОФС “Статистический отчет о результатах химического эксперимента и биологических испытаний”;
- Реестр лекарственных препаратов зарегистрированных в Республике Узбекистан;

2.3. Методы исследования. Для выполнения работы были применены следующие исследовательские методы: фармакогностические, фармако-технологические и физико-химические, идентификация основных групп БАВ, количественное определение основных групп БАВ, микробиологические и биологические методы исследования согласно ГФ РУз I изд., ГФ РФ XIII изд., ОФС “Экстракты”, ОФС “Статистический отчет о результатах химического эксперимента и биологических испытаний” [17,18,19].

Инструменты, оборудование, приборы, реагенты и растворы, используемые в процессе исследования.

Подготовка приборов и оборудования, а также реагентов для анализа.
Инструменты и оборудование, используемые в процессе анализа:

2.3.1. Аналитические весы

2.3.2. Химическая посуда: конические колбы емкостью 100 мл, колбы с емкостью 250 мл, мерные колбы емкостью 25, 50, 100 мл, разделительные воронки емкостью 100, 250, 500 мл, воронки, пробирки емкостью 1, 2, 5 мл, фарфоровые чашки, чашка Петри, чашки емкостью 250, 500 мл, цилиндры емкостью 500, 1000 мл.

2.3.2.3. Ножницы

2.3.2.4. Штатив с зажимом и кольцом

2.3.2.5. Лабораторная центрифуга

2.3.2.6. Микрошпирицы (1-10 мкл)

2.3.2.7. Пинцет

2.3.2.8. Инструмент для встряхивания жидкостей

2.3.2.9. Медицинская марля

2.3.2.10. Торсионные весы

2.3.2.11. Универсальная индикаторная бумага

2.3.2.12. Фильтровальная бумага

2.3.2.13. Камера для хроматографии

2.3.2.14. Воздухопроницаемый шкаф

2.3.2.15. Центрифуга

2.3.2.16. Стеклоанный распылитель

2.3.2.17. ВЭЖХ-МС

2.3.2.18. рН метр

2.3.2.19. ГЖХ-МС

Реагенты и растворы, используемые в процессе анализа:

2.3.3.1. Бензол (ГОСТ 5955-75)

2.3.3.2. Бромфеноловый синий

- 2.3.3.3. Гексан
- 2.3.3.4. Йод
- 2.3.3.5. Нитрат серебра
- 2.3.3.6. Йодид калия (ГОСТ 4232-74)
- 2.3.3.7. Основная соль нитрата висмута
- 2.3.3.8. Концентрированная серная кислота (в более поздних случаях кон.)
- 2.3.3.9. Концентрированная соляная кислота
- 2.3.3.10. Уксусная кислота
- 2.3.3.11. Кристаллический йод
- 2.3.3.12. Метиловый спирт
- 2.3.3.13. Гидроксид натрия
- 2.3.3.14. Нитрит натрия
- 2.3.3.15. Ламотриджин
- 2.3.3.16. Безводный сульфат натрия
- 2.3.3.17. Очищенная вода
- 2.3.3.18. Формалин
- 2.3.3.19. Хлороформ
- 2.3.3.20. Этиловый спирт (96%)

2.3.1. Фармакогностические и фармако-технологические методы исследования.

Исследование анатомо-диагностических признаков *Momordica charantia* L. Для подготовки образцов были использованы корни, стебли, листья и плоды растения. Они были разрезаны с использованием бритвы и окрашены сафранином для окрашивания клеточных ядер в красный цвет [34,44]. Затем разрезы были подготовлены в виде постоянных слайдов. Под многоцветным световым микроскопом (микроскоп Carl Zeiss Lab A1), были изучены образцы оснащенным цифровой камерой (Axioscam ERc 5s). Микрофотографии были сделаны из различных областей срезов с использованием программного обеспечения Axio Vision версии 4.8.2. В ходе исследования был использован экспериментальный

материал - культивированный и высушенный согласно гербарной технике [34,44]. Сбор материала проводился в фазе плодоношения - с начала июля до конца сентября на протяжении двух лет на территории Бухарской области Республики Узбекистан [34,44].

Потеря массы после высушивания. Определение потери в массе при высушивании проводят одним из приведенных способов и выражают в процентах (м/м) [ГФ РУз I изд., I том., п. 2.2.32, стр. 66].

Для сушки плодов растения, сначала очищают свежесобранные плоды от различных органических (сорняков и других частей растения) и неорганических (почвы, глины, песка) добавок, затем нарезают все части растения на равные мелкие кусочки и сушат при комнатной температуре, в тени, в помещении, где будет хорошая циркуляция воздуха, выкладывают измельченное сырье на бумажной подстилке на столе. Выкладывают в той же плоскости, и сушат 10 дней.

Далее, для определения потеря массы после высушивания по ГФ РУз I изд., I том. и ГФ РФ XIII изд., ОФС. 1.4.1.0021.15. 3,0 г ($\pm 0,01$ г) полученного сырья помещали в предварительно высушенные и взвешенные бюксы вместе с крышкой. Высушивание проводили в сушильном шкафу при температуре 100°C - 105°C до постоянной массы. Первое взвешивание было выполнено через 2 часа. Потеря массы при высушивании (X), в процентах, вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(m - m_1) \times 100}{m_1}, \quad (2.1.)$$

где: m – масса сырья до высушивания, г;

m_1 – масса сырья после высушивания, г.

В качестве окончательного результата определения принимали среднее значение пять параллельных определений.

Потеря массы сырья *Momordica charantia* L. при сушке изучалась в измельчённых выращенных образцах растения. Процесс проводился в сушильном шкафу (SHS-80-01-SPU) и автоматическом устройстве для определения влажности “Test/Calibration report ACZET № MV 120” (рис.2.2.).



Сушильный шкаф (SHS-80-01-SPU)



Автоматический датчик влажности

Test/Calibration report

ACZET № MV 120

Рисунок 2.2. – Сушильный шкаф и прибор для определения влажности

Тяжелые металлы. Испытание на обнаружение тяжелых металлов в составе жидкого экстракта проводилось согласно ГФ. РУз., I изд., I том., п. 2.4.27, стр. 192., ОФС. 1.2.2.2. 0021.15 [17,18,19].

Испытание провели методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) (ГФ. РУз., I изд., I том., п. 2.2.58). Отступление от условий приготовления образца и приведенного ниже описания методики допустимо в случае соблюдения всех валидационных требований, а также выполнения теста проверки пригодности системы на день проведения испытания. Содержание мышьяка, кадмия, меди, никеля и свинца определяли методом прямой калибровки (ГФ. РУз., I изд., I том., п. 2.2.23, Метод I), используя стандартные растворы каждого тяжелого металла, а также аналитические изотопы и дополнительные массы, рекомендованные в таблице 2.1. Интенсивность сигнала контрольного раствора вычитается из значения, полученного для испытуемого раствора.

Таблица 2.1. - Рекомендуемые аналитические изотопы и дополнительные массы для ИСП-МС

Изотоп	Определяемый элемент
75	Мышьяк
106, 108, 111, 114	Кадмий
63,65	Медь
202	Ртуть
60, 62	Никель
206, 207, 208	Свинец

Пригодность системы. Проверка пригодности системы осуществляли в день проведения испытания для подтверждения того, чтобы приготовленные образцы и система измерения подходила для заданных целей. Критерии приемлемости для приготовления раствора образца: должно получаться прозрачный раствор. Критерии приемлемости для системы измерения: измеренная концентрация стандартного раствора металла при концентрации, лежащей в пределах калибровочной кривой, не отличается от действительной концентрации более чем на 20 % [ГФ. УЗ., I том., I изд., п. 2.4.27, стр. 192].

Общая зола. Анализ осуществлён по ГФ XI издания., вып. 2 и ГФ РФ XIII издания., ОФС. 1.2.2.2, 0013.15 [17,18,19]. Количество золы не должно превышать 15,0%. Определение количественных значений выполнялось согласно требованиям ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья», ОФС.1.2.2.2.0013.15 «Зола общая», ОФС.1.5.3.0005.15 «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте», с использованием гравиметрического способа вычислялась сумма экстрактивных веществ.

5,0 г (с точностью $\pm 0,01$ г) жидкого экстракта предварительно прокаливали, затем взвешивали в тигле муфельной печи и равномерно распределяли его по дну колбы. Высушивали при температуре 100-105°C в течение 1 часа и нагревали до постоянной массы в муфельной печи при температуре 100 (± 25) °C.

Зола, нерастворимая в соляной кислоте, определяют согласно ГФ XI изд., вып. 2 и ГФ РФ XIII изд., ОФС 1.5.3.2, 0005.15 [17,18,19].

Количество нерастворимой золы в 10% растворе соляной кислоты не должно превышать 5,0%. К полученному остатку определённой общей золы добавляют 15 мл 10% раствора хлористоводородной кислоты. Тигель накрывают часовым стеклом и нагревают в течение 10 минут на кипящей водяной бане. Часовое стекло промывают, добавляя 5 мл горячей воды. Полученную жидкость фильтруют. Фильтр с остатками промывают горячей водой до отрицательной реакции на хлориды, высушивают при температуре 100-105 °С и затем сжигают до постоянной массы в муфельной печи при температуре 600 (±25) °С, охлаждая тигель в эксикаторе после каждого сжигания [17,18,19].

Определение остаточной влажности плодов *Momordica charantia* L. Для определения остаточной влажности собранных плодов измельчают до 10 мм и взвешивают (от 3 г до 5 г) с точностью 0,01 г [ГФ РУз I изд., I том., п. 2.5.12, стр. 207]. Полученное сырьё помещают в предварительно просушенный и взвешенный с крышкой бокс. Время сушки считается начатым после того, как температура сушильного шкафа снова достигнет 40-45°С. Переработка сырья выполняется через 2 часа для листьев, травы, цветов и через 3 часа для корней, корневищ, плодов, семян и коры. Сушку проводят до постоянной массы. Результаты пять последних взвешиваний статически обработаны, если разница в взвешивании не превышает 0,01 г после 30 минут сушки и охлаждения в эксикаторе в течение 30 минут. Прибор для определения влажности показан в рисунке 2.1.

Технология получения жидкого экстракта. Биологически активные вещества получены традиционными методами экстракции с использованием различных органических растворителей [30], многие из которых могут обладать токсичностью. Поэтому необходимы другие формы экстракции, например, экстракция с помощью спирта этилового. Этот метод экстракции имеет большие преимущества по сравнению с традиционными методами, такие как избирательность в зависимости от условий эксплуатации (температуры, давления

и плотности), используемых в процессе экстракции. Это также считается “зеленой технологией” для получения активных соединений растительного происхождения [30]. Исходя из этого мы провели экстракции с помощью следующих трех методов.

Технология получения жидкого экстракта из плодов *Momordica charantia* L. методом перколяции [30].

Перед началом работы мы на дне перколятора завернули 3-4 слоя марля, чтобы нижний кран не был загрязнен частицами сырья. 10,0 г измельченных плодов момордики толщиной 2,9 – 3,1 мм кладывали в широкую стеклянную емкость, затем заливали необходимым количеством экстрагента, перемешивали стеклянной палочкой и оставили настаиваться на 4 часа. Затем мы переложили приготовленное замоченное сырье в перколятор с помощью стеклянной палочки, который подготовили заранее. В процессе работы кладем на него фильтровальную бумагу и накрываем 3-4 кусочками фарфора, чтобы сырье не всплывало на поверхность. Мы открыли кран перколятора и залили воду в сепаратор, чтобы удалить воздух из сырья. Когда жидкость начала вытекать из нижнего крана перколятора, мы закрыли кран и залили экстрагента до тех пор, пока не образовалась зеркальная поверхность толщиной 1-2 см. Мы перелили жидкость из-под крана обратно в перколятор и тщательно закрыли крышку двухслойным полиэтиленом, оставив на 24 часа. Затем мы увеличили скорость перколяции до минимальной в соответствии со следующим уравнением. Этот процесс можно объяснить следующей формулой

$$n=k*\sqrt{c}, \quad (2.2.)$$

При этом, n - это количество капель (скорость перколяции) в минуту, k - постоянное число, и оно равно 0,5, c - количество сырья. При заданной скорости, равной $n=2$ по формуле, экстракт из контейнера, расположенного сверху, должен непрерывно опускаться. Процесс продолжают до тех пор, пока объем экстракции не достигнет 50 мл. После окончания процедуры посторонние вещества, содержащиеся в сепараторе, переносят в плотный закрывающийся контейнер для очистки (при температуре 8-10°C) и оставляют на несколько дней. Затем слой переносят через фильтр в сухую емкость и проверяют качество готового продукта.

Преимущество метода перколяции заключается в том, что процесс протекает быстрее, чем при других методах, биологические активные вещества также диссоциируются более полно, но экстракция и разделение занимают много времени [30].

Технология получения жидкого экстракта из плодов *Momordica charantia* L. методом циркуляционной мацерации [30].

Данную работу выполняли с помощью вращательного движения сепаратора. В этом случае сепаратор повторно переливают и помещают обратно в указанную выше емкость. В этом способе процесс ускоряется за счет увеличения разницы в концентрациях. Суть работы заключается в приготовлении с использованием пятой спиртометрической таблицы, при этом этиловый спирт с измельченным плодом момордики толщиной 2,9 - 3,1 мм составляет 40%. На дно перколятора укладывали 3-4 слоя марли и смачивали экстрагентом, которого является 70%-ный спирт этиловый. Измельченные плоды момордики весом 10,0 г толщиной 2,9 – 3,1 мм помещали в емкость для просеивания поверх марли и перемешивают стеклянной палочкой. В процессе работы сырьё накрывали сверху фильтровальной бумагой и прижимали 3-4 кусочками фарфора, чтобы он не всплывал на поверхность. Наливали спирт до тех пор, пока жидкость не начала вытекать, открыв кран перколятора, чтобы удалить воздух которого находится в сырье. Как только жидкость начала стекать, мы закрыли кран и залили чистый экстрагент, пока не образовалась зеркальная поверхность (толщиной 1-2 см на сырье). Наливали жидкость из-под крана обратно в перколятор и накрывали его сверху двухслойным полиэтиленом. Затем в течение 24 часов экстраки, находящуюся внутри перколятора, переливали еще 4 раза. Этот процесс проводили в течение 5 дней. Полученные осадки оставляли на два-три дня при температуре не выше 10°C для очистки от посторонних веществ. Затем полученную смесь фильтровали через слой фильтровальной бумаги и очищали от посторонних примесей. Следует отметить, что экстрагент, оставшийся в составе, в заводских условиях регенерируется путем

промывки водяным паром или с использованием воды, поскольку экстрагент нашей методики является одним из ценных растворителей [30].

Технология получения жидкого экстракта из плодов *Momordica charantia* L. по методу ВНИИФ [30].

Этот метод был предложен сотрудниками Московского фармацевтического научно-исследовательского института. 70%-ный этиловый спирт и измельченные плоды момордики толщиной 2,9-3,1 мм готовили по пятой спиртометрической таблице. На дно перколятора кладем 3-4 слоя марли и смачиваем ее в сепараторе (70%-ный этиловый спирт). 10,0 г измельченных и очищенных от грязи плодов момордики толщиной 2,9 – 3,1 мм мы поместили в емкость на марле в перколяторе и перемешали стеклянной палочкой. В процессе работы сырьё накрывали сверху фильтровальной бумагой и прижимали 3-4 кусочками фарфора, чтобы он не всплывал на поверхность. Наливали спирт до тех пор, пока жидкость не начала вытекать, открыв кран перколятора, чтобы удалить воздух которого находится в сырье. Как только жидкость начала стекать, мы закрыли кран и залили чистый экстрагент, пока не образовалась зеркальная поверхность (толщиной 1-2 см на сырье). Переливали жидкость из-под крана обратно в перколятор и оставили на 24 часа, накрыв верхнюю часть перколятора двухслойным полиэтиленом. По истечении 24 часов мы получили равное $\frac{1}{4}$ количество готового продукта (12,5 мл), которое должно быть взято в целом. Мы снова выливали экстрагент в перколятор до образования зеркальной поверхности и оставили на 4 часа. Затем мы получили еще $\frac{1}{4}$ количество экстракта (12,5 мл). Этот процесс повторяется еще дважды, и полученные экстракты суммируются. Пока общий объем не достигнет 50 мл, мы доводим его до мейори с добавлением экстрагента, то есть 70% спирта. Полученный экстракт из-под крана налили обратно в перколятор и накрывали его сверху двухслойным полиэтиленом. Затем в течение 24 часов экстракты, находящуюся внутри перколятора, переливали еще 4 раза. Этот процесс проводили в течение 5 дней. Полученные осадки оставляли на два-три дня при температуре не выше 10°C для очистки от посторонних веществ. Затем полученную смесь

фильтровали через слой фильтровальной бумаги и очищали от посторонних примесей. Следует отметить, что экстрагент, оставшийся в составе, в заводских условиях регенерируется путем промывки водяным паром или с использованием воды, поскольку экстрагент нашей методики является одним из ценных растворителей. Из плодов *Momordica charantia* L. был получен жидкий экстракт. Растительное сырье, измельчали и просеивали. На втором этапе производилась экстракция сырья. После фильтрации сепаратора спирт в нем перегоняли и очищали от балластных веществ.

2.3.2. Физико-химические методы исследования.

Анализ БАВ с методом высокоэффективной масс-спектропии жидкостной хроматографии было проведено согласно основы метода масс-спектрометрии [Практическое применение метода: учебное пособие / Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии. – Иркутск: ИГМУ, 2021. – 49 с.].

Исследование химического состава жидкого экстракт плодов *Momordica charantia* L. провели методом ВЭЖХ-МС. Далее приводится условия проведения качественной определении основных групп БАВ в жидком экстракте плодов *Momordica charantia* L. Подготовленные исследуемые и стандартные растворы проб по отдельности отправляли на оборудование в количестве 20 мкл (Shimadzu, LC-MS 2020). Хроматография проводилась в течение 27 минут. Вещества, выделяющиеся в возбужденных фазах при неподвижном и высоком давлении, регистрировались с помощью УФ- и масс-детекторов. Условия метода ВЭЖХ-МС: неподвижная фаза Shim-Pack XR-ODS II 75 л x 3 мм размер пор 2,2 мкм, температура неподвижной фазы 40°C, расход возбужденной фазы 0,250 мл/мин, Длина волны 225 Нм, объем введения исследуемого раствора-20 мкл, продолжительность исследования 16 мин. Условия метода МС: ESI (отрицательная полярность), Gas temp 350°C, Scan Type MS Ssan, Nebulirer 1,5 мл/мин, Dry Gas 15 l/min, масса заряды 50-2000 м/з, приложение LabSolution и Mashunter ниже в таблице 2.2.

Таблица 2.2. – Изменяющийся состав фазы возбуждения (в зависимости от времени)

Время, мин.	Фаза возбуждения а, %	Фаза возбуждения В, %
1.0	90	10
2.0	70	30
5.0	70	30
6.0	50	50
9.0	50	50
11.0	30	70
15.0	30	70
17.0	10	90
22.0	10	90
25.0	90	10
27.0	Стоп	

Тестируемый раствор: жидкий экстракт плодов момордики. Приготовление фазы возбуждения, а: берётся 1 мл муравьиной кислоты и растворяется в 1000 мл воды, ниже на рисунке 2.3.

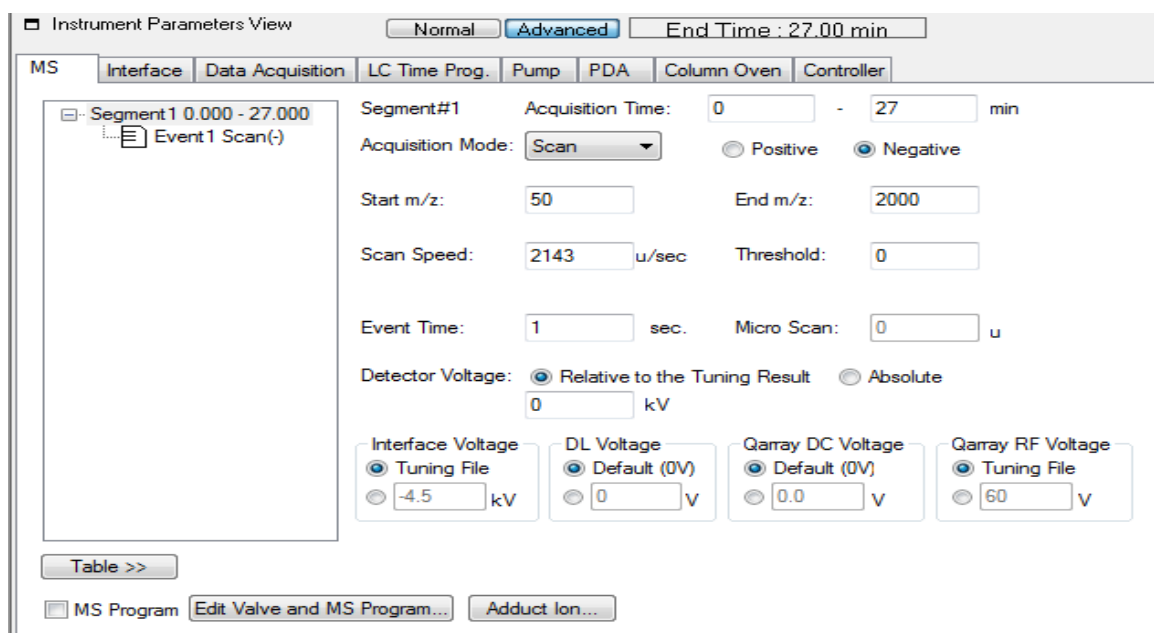


Рисунок 2.3. – Условия высокоэффективного жидкостного хроматографического метода масс-спектрометрии

Полученную среду раствора определяли потенциометрически. Фаза возбуждения В: использован ацетонитрил, используемый для ВЭЖХ.

Идентификация дубильных веществ жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. проводилось согласно ГФ РУз I изд., I том., п. 2.8.14, стр. 380.

Для определения содержания дубильных веществ, пересчету к галловой кислоте, использовали импульсный жидкостный хроматограф модел “SHIMADZU LC-2030”. В качестве колонки использовали HPLC Column модель колонки для ВЭЖХ. Вода в легковозбудимой фазе: ацетонитрил в соотношении 80:20, легковозбудимая фаза ASE 3 C18 (4,6 x 150 мм, покрытая частицами размером 3 мкм), детектор с длиной волны 272 нм, время эксперимента - 24 мин, pH легковозбудимой фазы - 2,7, скорость подачи пробы - 1 мл/мин, количество отправляемого образца составляет 10 (мкм) мкл.

Приготовление стандартного раствора для пробы: для приготовления стандартного раствора помещали необходимое количество (5 мг) галловой кислоты (точного взвешиванного) в мерную колбу объемом 5 мл и растворяли в смеси вода:метанол (9:1) до достижения предельной отметки в 5 мл. Чтобы разбавлять его, мы взяли 2 мл того же раствора и поместили его в мерную колбу объемом 20 мл и с помощью растворителя довели количество до предела, равного 5 мл. Полученный раствор отфильтровали.

$$X = \frac{S_{тек} \cdot a_{std} \cdot V_{тек} \cdot P \cdot 1000}{S_{std} \cdot V_{std} \cdot a_{тек} \cdot 100} = \frac{S_{тек} \cdot a_{std} \cdot P \cdot V_{тек} \cdot 10}{S_{std} \cdot a_{тек} \cdot V_{std}} \quad (2.2)$$

При этом: галловая кислота на S_{std} – хроматограмме выражена в виде поверхности основных пиков в ЖЭПМХ, выражается в значение mAU; поверхности основных пиков галловой кислоты на хроматограмме жидкого экстракта $S_{тек}$, выражается в mAU; $a_{ст}$ – галловая кислота выражается в специфическом штамме ЖЭПМХ, г; содержание галловой кислоты в ЖЭПМХ, %.

Идентификация аминокислот провели с помощью метода ВЭЖХ согласно ГФ РУз I изд., I том., п. 2.2.56, стр. 118.

Биологический материал для разделения белков измельчали для разрушения клеточных стенок, образуя гомогенат. Затем приступали к разделению белков. Для определения количества белка в выделенных фракциях 5-10 мл их квотной части переносили в термостойкую колбу. Концентрированную серную кислоту в термостойких колбах до выбранной степени скручивали или аликвотной части фракции (например, 1,84 г/см³). Колбы нагревали на песчаной бане при температуре 400^oC, при этом не допускали сильного кипения смеси. Со стенок охлажденной колбы сливали тщательно очищенную воду и переносили в колбу объем смеси, рассчитанный на 50 мл. После охлаждения смеси жидкость в колбах доводили водой до метки и хорошо перемешивали. После минерализации пробы отбирали из колбы, чтобы определить количество белка в пересчете на азот, в зависимости от приблизительного содержания белка. Разбавление проводили, когда образцы имели высокое содержание азота. К выбранному аликвоту добавляли до половины объема очищенной воды. Затем раствор нейтрализовали и добавляли 1 мл реактива Несслера. Растворы для перевязки доводили водой до нужной температуры и тщательно перемешивали. В этом случае растворы должны быть полностью прозрачными. Через 15 минут цвет растворов измеряли на электрофотокolorиметре [18, ГФ РУз I изд., I том., п. 2.2.56, стр. 118].

Для определения аминокислот были выбраны следующие условия: хроматограф Agilent Technologies 1200, колонка покрыта сорбентом Discovery HS C18 размером 75 x 4,6 мм. Раствор А: 0,14 М CH₃COONa + 0,05% ТЕА рН 6,4, раствор В: CH₃CN. Скорость потока составляет 1,2 мл/мин, детектор имеет длину волны 269 нм. Градиент, % В/мин: 1-6%/0-2,5 мин; 6-30%/2,51-20 мин; 30-60%/40,1-25 мин; 60-60%/45,1-35 мин; 60-0%/50,1-35 мин [18, ГФ РУз I изд., I том., п. 2.2.56, стр. 118].

Идентификация макро и микроэлементов по методу индуктивно-связанной плазмы масс-спектрометрии определяли согласно ГФ РУз I изд., I том., п. 2.2.58, стр. 129. Для идентификации элементов, содержащихся в разработанном жидком экстракте, было использовано масс-спектрометрическое

оборудование ИСП-МС АТ 7500а, оснащенное программой “Chemstation”. Анализ проводился в специальных условиях с использованием перистальтического насоса, масс-детектора и обработки полученных данных: газ-носитель - аргон; мощность плазмы - 1200 Вт; температура плазмы - 7000°C, скорость вращения перистальтического насоса - 0,1 круг в минуту, время интегрирования - 0,1 секунды; объем пробы - 1 мл. Для калибровки оборудования и элементного анализа использовались стандартные образцы растворов с многоэлементным (состоящим из 30 компонентов) составом фирмы “Perkin Elmer”. При анализе использовали точное взвешивание сухого остатка в диапазоне от 0,0500 до 0,5000 г, который переносили в тефлоновые автоклавы. Затем к автоклавам добавляли соответствующее количество очищенных концентрированных минеральных кислот, таких как азотная (х/ч) кислота и перекись водорода (х/ч). Автоклавы закрывали и помещали в микроволновую установку Berghof с программным обеспечением MWS-3+, задавая программу разложения в зависимости от типа исследуемого вещества, указывая степень разложения и количество автоклавов (в данном исследовании до 12 единиц). После процесса разложения содержимое автоклавов переносили в 50 и 100 мл мерные колбы и доводили объем до метки раствором 0,5% азотной кислоты.

Идентификация этилового спирта по методу газожидкостной-хроматографии определяли согласно ГФ РУз I изд., I том., п. 2.2.28, стр. 54 и п. 2.2.29, стр. 55. Для определения количества спирта, содержащегося в жидком экстракте, использовался метод газожидкостной хроматографии. Исследование проводилось на газовом хроматографе Cristal Lux – 4000M. Выбранные условия: размер капилляра FFAP составляет 50,0 мм x 0,32 мм x 0,5 мкм; газ - носитель для хроматографии - аргон; скорость подачи газа-носителя (аргона) составляет 10,0 мл/мин.; температура в шкафу от 40°C до 170 °C продолжительность анализа 20,0 мин; инъекция 1 мл, расход 0,7; температура в пароварке – 170°C; температура в детекторе – 170°C; температура в колонке – 170°C; подвижная фаза – аргон 0,7

мл/мин; датчик пламени (FID); скорость подачи воздуха и водорода составляет 400 мл/мин и 40,0 мл/мин соответственно (ГОСТ 5962-67, ФС 42 УЗ-0171-2010).

Для приготовления исследуемого раствора 1 мл экстракта с помощью пипетки набрали в 100 мл мерную колбу, затем доводили объем до отметки очищенной водой и перемешивали (раствор А). 1 мл этого раствора помещали в другую 100 мл мерную колбу, которую также заполняли водой до отметки и перемешивали (по стандартам ГОСТ 5962-67, ФС 42 УЗ-0171-2010).

Стандартный раствор готовился путем добавления 585 мг (точного взвешанного) 96%-ного этилового спирта в 100 мл мерную колбу (раствор В), которая затем заполнялась дистиллированной водой до метки и перемешивалась (по стандартам ГОСТ 5962-67 и ФС 42 УЗ-0171-2010).

2.3.3. Биологические методы исследования проведены с помощью следующих методик:

- исследование безвредности и гипогликемической активности жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.
- острая токсичность жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.
- хроническая токсичность жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.
- исследование гипогликемической активности жидкого экстракта плодов момордики харанции у крыс на модели аллоксанового диабета первого типа в остром эксперименте.
- исследование гипогликемической активности ЖЭПМХ у белых крыс на модели дексаметазонового сахарного диабета 2 типа.

Биологические методы исследования специфической гипогликемической активности были проведены на кафедре фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино под руководством заведующей кафедрой, доцентом Д.Х. Юлдашевой. Все эксперименты были проведены в соответствии с международными стандартами и этическими принципами [12].

Статистическая обработка результатов. Результаты биологических испытаний и количественных определений подлежали статистическому анализу. Исследование проводилось в соответствии с требованиями ГФ РФ ХП ОФС.1.1.0014.15 [68]. Для статистической обработки применялись методы параметрического и непараметрического анализа, а уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$ [32].

Глава 3. Разработка технологии получения сырья на основе лекарственного растения *Momordica charantia* L. и оценка его качество

3.1. Результаты выращивания лекарственного растения *Momordica charantia* L. С целью получения жидкого экстракта, обладающего выраженным гипогликемическим эффектом, в качестве основного сырья для исследования была выбрана *Momordica charantia* L. Для реализации поставленной задачи выращивание этого лекарственного растения осуществлялось на территории Бухарской области Республики Узбекистан. Далее был проведен эксперимент, в котором семена подготовили для засева в почву при условиях: без замачивания и с замачиванием воду на 24 и 72 часа [12]. Семена лекарственного растения в раскрытом виде представлено на рисунках 3.1 – 3.3.



Рисунок 3.1. - Семена
(24.01.2020)



Рисунок 3.2. - Семена в
раскрытом виде
(24.01.2020)



Рисунок 3.3. - Семена в
раскрытом виде
(24.01.2020)

В ходе исследования также изучены средние размеры семян момордики, представленные в таблице 3.1.

Таблица 3.1. – Средний размер семян *Momordica charantia* L.

Параметр (мм)	Показатель (мм)				
Толщина семян	3,88	3,84	3,75	3,80	3,71
Ширина семян	7,34	7,23	7,14	7,48	7,51
Длина шейки семян	12,55	12,78	13,14	12,95	12,84
Количество семян	1	2	3	4	5

Как видно из таблицы, разница в размерах связано с местой обитания, влажностью земля, культурой, попаданием солнечной лучи где выращивается растения, ухаживанием в процессе выращивания за лекарственным растениям. Кроме того, все эти перечисленные явления влияют в процессе выращивания на

рост растения, размер плода и семян, содержание БАВ в плодах исследуемого растения. Далее были засеяны замачиванные семена в землю в конце марта при температуре, которого измеряя ее каждые три дня (таблица 3.2.).

Таблица 3.2. - Температура произрастания лекарственного растения.

Дата	Температура	Дата	Температура	Дата	Температура
22.03.2020	+ 18,0 С	10.04.2020	+ 19,8 С	28.04.2020	+ 22,6 С
25.03.2020	+ 18,3 С	13.04.2020	+ 20,1 С	01.05.2020	+ 22,9 С
28.03.2020	+ 18,6 С	16.04.2020	+ 20,4 С	04.05.2020	+ 23,2 С
31.03.2020	+ 18,9 С	19.04.2020	+ 20,7 С	07.05.2020	+ 23,5 С
03.04.2020	+ 19,2 С	22.04.2020	+ 21,0 С	10.05.2020	+ 23,8 С
07.04.2020	+ 19,5 С	25.04.2020	+ 21,3 С	13.05.2020	+ 24,1 С

В этом растение хорошо и быстро развивалось, достигая большой высоты и образуя большое количество крупных листьев.



Рисунок 3.4. - Стебель 20-дневного растения (14.06.2020)



Рисунок 3.5. - Стебель 45-дневного растения (28.06.2020)

Нами было проведено регулярное измерение температуры почвы которого указывается выше в таблицах. В целях исследования плодоношения растения нами было проведено наблюдение от фазы цветения до образования плода. Цветение и образование плода у растений, засеянных в конце марта, начались в начале июля.

Плоды имели разную форму, некоторые напоминали огурцы, другие – арбузы (рисунок 3.6.)



Рисунок 3.6. - Плоды 90-дневного растения (02.07.2020)

Таким же образом наблюдали другие посадки *Momordica charantia* L., при котором выращивание происходит не далеко от другого. У этих растений, которые были засеяны к концу мая (24.05.2020) цветение началось спустя 50 дней с образованием плодов (рисунок 3.7.).

В то же время семена, которые образовались раньше, чем другие, начали желтеть и не дошли до образования хорошего плода с образованием спелого продукта. А некоторые хорошо выросли и образовали крупные плоды. Результаты приведены на рисунках 3.7. и 3.8.



Рисунок 3.7. - Плоды 50-дневного растения (12.07.2020)



Рисунок 3.8. - Плоды 65-дневного растения (25.07.2020)

Плоды, которые образовались со временем начали изменять свой цвет на оранжевый, что говорит о созревании плода. Процесс созревания длился около 10-15 дней, в зависимости от места обитания растения. После созревания плодов они были собраны и раскрыты вручную. Наблюдения показывали, что внутреннее содержание плодов имеют семена с красными оболочками, напоминающими желе. Плоды начали менять свой цвет на оранжевый, что указывает на процесс созревания [37]. Процесс созревания продолжается около 10-15 дней (рисунок 3.9.).



Рисунок 3.9. - Плоды 80-дневного растения (09.08.2020)

3.2. Исследование анатомо-диагностических признаков *Momordica charantia* L. Объектами анатомического исследования строения растения *Momordica charantia* L. рода *Momordica* были корни, стебли и листья, а также цветков и плодов растения. *Momordica charantia* L. – растение, которое отличается

от других культур тыквенных большими листьями и длинными стеблями. В нашем исследовании было отмечено, что оно продолжает расти до конца осени и достигает высоты до трёх метров и более [34,44]. Цветки ярко-жёлтые с ароматом, похожим на запах жасмина. Корень растения имеет сложные сосудистые пучки с четырьмя слоями, где толстые клетки склеренхимы окружают сосудистые клетки. При поперечном сечении стебля видны пять угловатых гребней и борозд, характерных для семейства тыквенных. В поперечном сечении ствола наблюдаются девять открытых биколлатеральных фиброзно-сосудистых пучков, где три крупных находятся в центре, а остальные расположены под гребнями. Средняя жилка листьев характеризуется несколькими двойными и едва различимыми шаровидными цистолитами, которые не имеют черешков в нижней части эпидермиса. Черешки листьев имеют восьмиугольную форму с восемью гребнями, на которых кольцом расположены семь фиброзно-сосудистых пучков. Стебель и листья имеют многоклеточные, одноядерные трёхлучевые волоски с тупым концом конической формы, где черешок имеет аналогичные волоски как с тупой, так и с заострённой головкой [34,44].

Результаты исследования показывают, что были выполнены подробные сравнительные исследования по анатомии корней, стеблей, листьев и плодов лекарственного растения *Momordica charantia* L.

На рисунке 3.10. показано поперечное сечение, которое выглядит округлым. Видимо, из-за многолетнего роста наблюдается замещение эпидермиса перидермой. Перидерма характеризуется внешним толстостенным феллогеном, за которым следует однослойный меристематический феллоген и внутренняя многослойная феллодерма. В феллодерме присутствуют клетки, содержащие хлорофилл (рисунок 3.10 В). При морфологическом изучении корневищ растения отмечено присутствие склеренхимных элементов. Для представителей семейства тыквенных характерно формирование на стебле выраженных гребней и борозд, образующих специфическую кутикулу [34,37,41,44]. Анализ поперечного среза стебля выявил наличие пяти чередующихся гребней и борозд (рисунок 3.10 С).

Эпидермальный слой представлен единственным рядом тесно соприкасающихся прямоугольных клеток паренхимной ткани, покрытых тонкой и гладкой кутикулой. В образце обнаружены как одноклеточные, так и многоклеточные конусовидные трёхконечники с притуплёнными вершинами (рисунок 3.10 D). Колленхима, располагающаяся под эпидермисом (зона гиподермы), формирует 6–7 слоёв клеток в области гребней и сокращается до 1–2 слоёв в зоне борозд. В слое подкожной клетчатки также присутствуют хлорофиллсодержащие клетки. Стебель характеризуется перициклом непрерывного кольца из нескольких слоистых клеток склеренхимы неправильной формы (рис. 3.10 D). Поперечный разрез корня *Momordica charantia* L. при 50-кратном увеличении (рис. 3.10 A). Клеток склеренхимы и хлоренхимы в области коры корня при 400-кратном увеличении (рис. 3.10 B). Поперечный разрез стебля при 50-кратном увеличении (рис. 3.10 C). За эпидермисом следуют клетки колленхимы, хлоренхимы и склеренхимы. Одиночный маленький фиброзно-сосудистый пучок находится на одном из гребней, тогда как большие фиброзно-сосудистые пучки находятся в центре ствола (рис. 3.10 D) при 100-кратном увеличении. При этом в рисунках написано на английском языке структурно-анатомические части корней, стеблей, листьев и плодов, это интерпретируется как: p = перидерма, chl = хлоренхима, scl = склеренхима, ep = эпидермис, xyl = ксилема, phl = флоэма, svb = малый сосудистый пучок, bvb = большой сосудистый пучок, cor = кора, tri = трихома. Бар = 50 мкм.

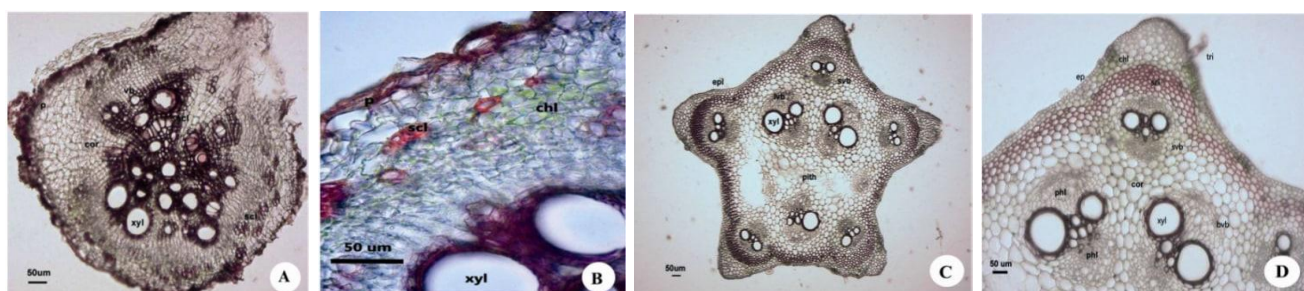


Рисунок 3.10. - Исследования по анатомии корней, стеблей, листьев и плодов лекарственного растения *Momordica charantia* L.

Как видно из рисунка 3.10. в стебле растения *Momordica charantia* L. имеются три двусторонних фиброзно-сосудистых пучка, расположенных кольцом в центре стебля. Кроме того, по углам стебля присутствует один фиброзно-сосудистый

пучок, окружённый внутренней и внешней флоэмой. Были обнаружены 10 сосудистых пучков, расположенных в два кольца [34,44]. Центральные сосудистые пучки имеют более крупные метаксилемы, чем угловые пучки. Сердцевина стебля паренхиматозная. Поперечное сечение листа показывает, что средняя жилка четко видна и выпукла в абаксиальную сторону под углом к адаксиальной стороне. Верхний и нижний эпидермис имеют тонкую кутикулу и односерийные клетки бочкообразной формы. В структуре эпидермиса верхние клетки имеют более выраженное уплощение по сравнению с нижележащими слоями. Ниже эпидермиса располагается несколько слоёв развитой колленхимы, представленной с обеих сторон от средней жилки листа. Строение средней жилки характеризуется наличием трёх фиброзно-сосудистых пучков: наиболее крупный расположен в центральной части, тогда как два меньших пучка размещаются по бокам и чуть выше основной оси. Клеточные элементы флоэмы организованы в последовательные ряды, общее количество которых варьирует в пределах трёх-четырёх. Трихомы, напоминающие по форме стебли, преимущественно локализованы на верхней поверхности листа, где их плотность значительно выше—особенно на адаксиальной стороне в области гребня средней жилки. Устьицы преимущественно присутствуют в нижней части эпидермиса. Межколлоидная ткань имеет один слой вытянутых цилиндрических клеток под верхним эпидермисом, а губчатая ткань компактно расположена с неправильными клетками. Клетки губчатой паренхимы также содержат хлоропласты, но в меньшем количестве, чем в межколлоидной паренхиме. Нижние эпидермальные клетки имеют несколько двойных и едва сидящих бесстебельных шаровидных цистолитов. Кроме того, было замечено, что растение *Momordica charantia* L. является хорошим источником кальция, так как в каждой его части обнаружено множество кристаллов карбоната кальция в виде цистолитов и чистых кристаллов в виде оксалата кальция.

Как видно из рисунка 3.11. средняя жилка, показывает один хорошо развитый сосудистый пучок и два небольших сосудистых пучка к адаксиальной стороне от поперечного среза листа *Momordica charantia* L. при 50-кратном увеличении (А).

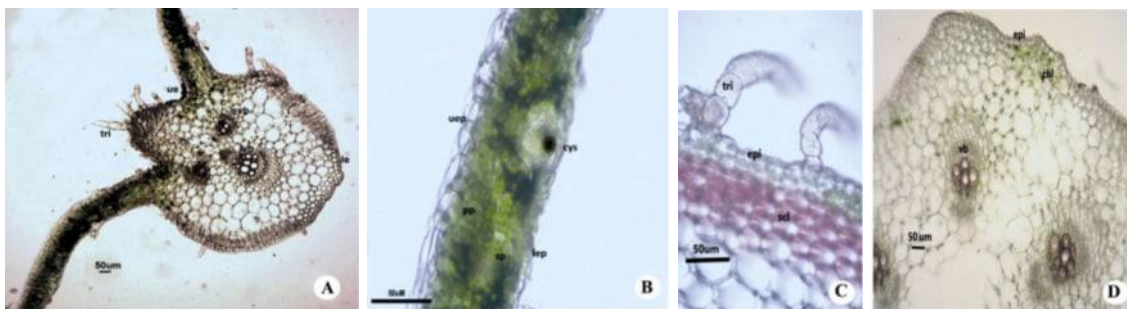


Рисунок 3.11. – Микроскопическое исследование анатомо-диагностических признаков листовой пластинки и стебля лекарственного растения *Momordica charantia* L.

Наличие шаровидных цистолитов без стеблей на нижней поверхности пластинки при 100-кратном увеличении (В) и многоклеточных трихом в средней жилке при 400-кратном увеличении (С). Поперечный разрез черешка *Momordica charantia* L. (D) при 100-кратном увеличении. вэ = верхний эпидермис, нэ = нижний эпидермис, мсп = малый сосудистый пучок, бсп = большой сосудистый пучок, чп = частокколообразная паренхима, гп = губчатая паренхима, цт = цистолит, три = трихома, эпи = эпидермис, хл = хлоренхима, к = кора. Бар = 50 мкм.

Исследование морфологической строения плодов лекарственного растения было изучено путём приготовления микропрепарата. При изучении анатомического строения кожуры плода видно, что она имеет анатомо-структурное ингредиенты, характерно описанное в литературах [34,37,41,44].

Микроскопическая организация кожуры плодов характеризуется значительной толщиной, что отчетливо видно на рисунке 3.12.

Эпидермальный слой представлен одним рядом бочковидных клеток, покрытых кутикулой. Под эпидермисом располагаются три-четыре последовательных слоя колленхимных клеток. В области двух верхних гребней концентрируются клетки хлоренхимы, обеспечивающие фотосинтетическую функцию. В структурном плане сосудисто-волокнистая система представлена семью пучками, расположенными по кольцу: самый крупный пучок, находится в центре, а по мере продвижения к периферии их размеры постепенно уменьшаются.

Измельченная ткань паренхиматозная с отложениями крахмала по углам. Присутствуют многоклеточные однояйцевые трихомы, как заострённые и тупые, так и конические, и крючковидные.

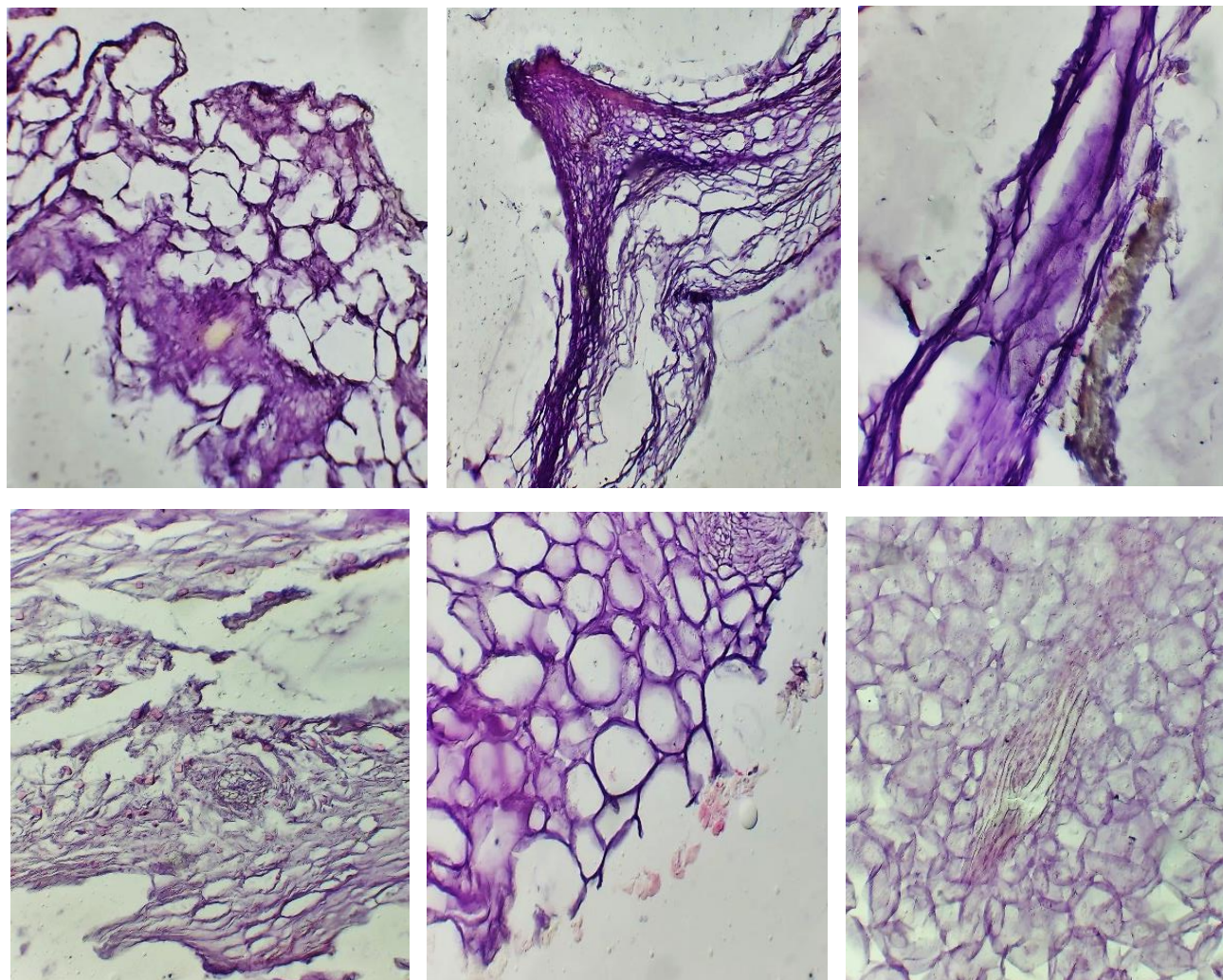
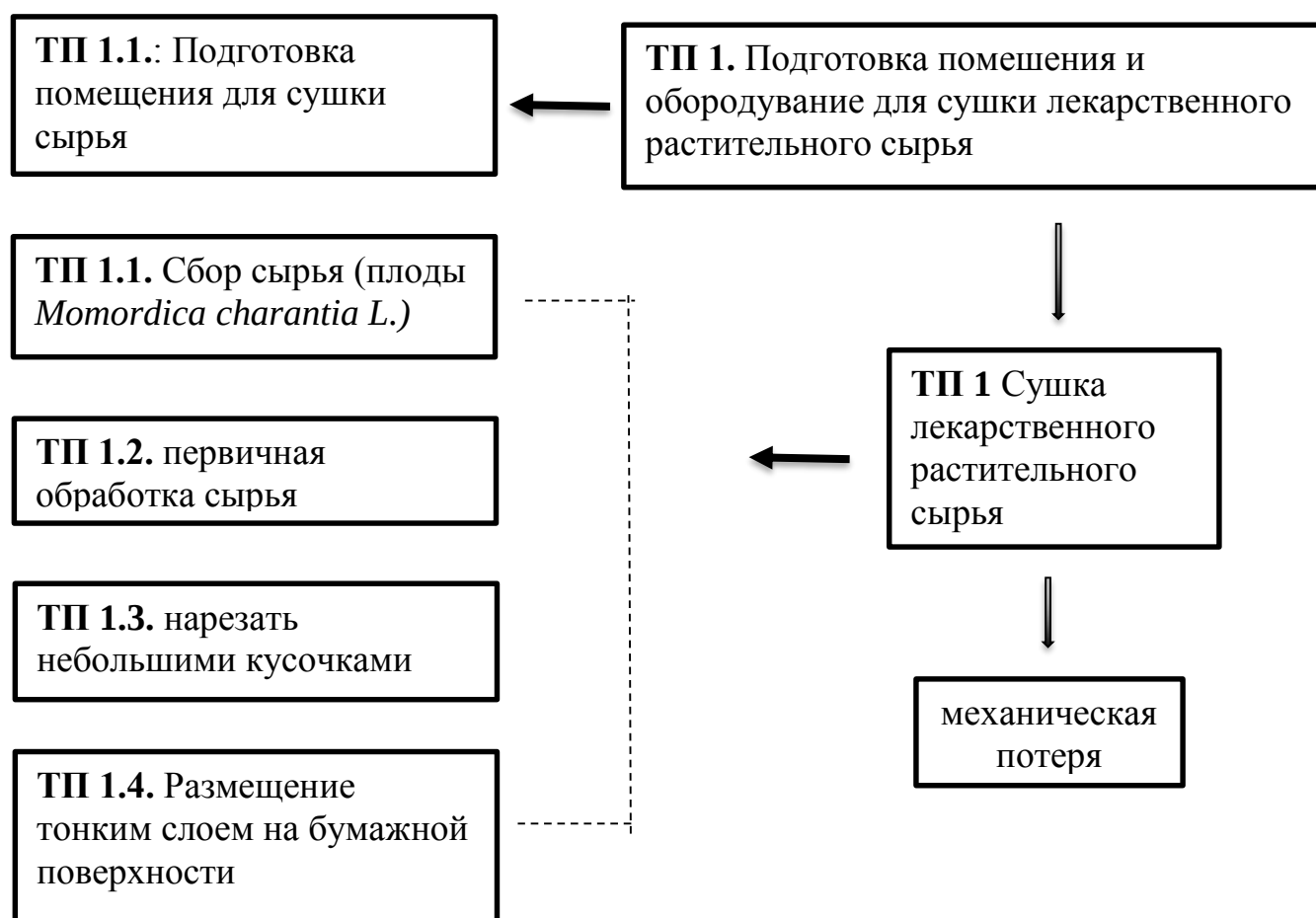


Рисунок 3.12. - Строение микроскопической структуры кожуры плодов лекарственного растения *Momordica charantia* L.

Как видно из рисунков 3.12. плод лекарственного растения *Momordica charantia* L. имеет восьмиугольную форму с восемью гребнями.

3.3. Результаты технологии высушивания плодов *Momordica charantia* L. В качестве объекта исследования был использован созревший плод исследуемого лекарственного растения. Кожура плодов момордики мясистая, чтобы сохранить его качество, мы высушили плоды растения по технологии указанному ниже в таблице 3.3.

Таблица 3.3. - Последовательность технология сушки сырья плодов *Momordica charantia* L.



Для этого была взята пять образцов исследуемого сырья. При высушивании через день выявляли потерянную массу сырья описывая результаты в таблице 3.4. В конце исследования высчитали средний вес пять образцов. Все образцы при исследовании взвешивали на аналитических весах с точностью 0,1.

В исследовании мы использовали только свежие плоды лекарственного растения, потому что они не теряли свой цвет при сушке. Поскольку кожура плода мясистая и сочная его нарезают на несколько куски и выкладывают сушиться. Парралелно проводили высушивания под солнцем, но полученные плоды потеряли свой естественный цвет, который не характерно для сырья дальнейших исследований.

Таблица 3.4. - Потеря масса плода *Momordica charantia* L. при высушивании.

№	Дни	Темпе- ратура °С	Исход ный вес (грамм)	Потеря масса (через день)	Дни	Темпе- ратура °С	Исход ный вес (грамм)	Потеря масса (через день)
1	1-ый день	28°С	1000,0	140 гр	3-ый день	27°С	860,0	134 гр
		28°С	1000,0	138 гр		27°С	862,0	132 гр
		28°С	1000,0	144 гр		27°С	856,0	136 гр
		28°С	1000,0	139 гр		27°С	861,0	135 гр
		28°С	1000,0	134 гр		27°С	866,0	133 гр
2	5-ый день	26°С	726,0	126 гр	7-ый день	29°С	610,0	92 гр
		26°С	730,0	127 гр		29°С	603,0	91 гр
		26°С	720,0	124 гр		29°С	606,0	93 гр
		26°С	726,0	126 гр		29°С	600,0	95 гр
		26°С	733,0	125 гр		29°С	608,0	94 гр
3	9-ый день	26°С	518,0	83 гр	11-ый день	28°С	435,0	61,5 гр
		26°С	512,0	82 гр		28°С	430,0	61,5 гр
		26°С	513,0	84 гр		28°С	429,0	61,5 гр
		26°С	505,0	81 гр		28°С	424,0	61,5 гр
		26°С	514,0	85 гр		28°С	429,0	61,5 гр
4	13-ый день	24°С	373,5	55 гр	15-ый день	26°С	318,5	40 гр
		24°С	368,5	53 гр		26°С	315,5	38 гр
		24°С	367,5	54 гр		26°С	313,5	36 гр
		24°С	362,5	50 гр		26°С	312,5	35 гр
		24°С	367,5	55 гр		26°С	312,5	37 гр
5	17-ый день	29°С	278,5	32 гр	19-ый день	27°С	246,5	23,0 гр
		29°С	277,5	33 гр		27°С	244,5	22,5 гр
		29°С	277,5	31 гр		27°С	246,0	23,5 гр
		29°С	277,5	34 гр		27°С	243,0	22,0 гр
		29°С	275,5	33 гр		27°С	242,0	21,5 гр
Масса сырья после высушивания							Средное (грамм)	
11	20-ый день (±15)	24°С		243,5		Средний весь полученного сырья после высушивания 226,0 грамм		
		24°С		222,0				
		24°С		223,0				
		24°С		221,0				
		24°С		220,5				

В процессе высушивания растительное почти 100% сырье сохранил свой естественный цвет, и результаты представлены ниже на рисунке 3.13.



Рисунок 3.13. – Плоды 105-дневного растения (04.09.2020)

Затем все высушенные образцы измельчали в специальной промышленной электрической мельнице до размеров, указанных в статье государственной фармакопеи, и хранили в воздушных, влагонепроницаемых мешках до дальнейшего использования для экстракции. На основе полученных результатов можно нарисовать таблицу последовательности технологии высушивания плодов исследуемого лекарственного растения.

3.4. Оценка качества сырья полученного на основе лекарственного растения *Momordica charantia* L.

Определение содержания золы в исходном сырье *Momordica charantia* L. выполнялось в соответствии с протоколом, изложенным в разделе 2.2. Количество золы в плодах данного растения представлено в иллюстрации на рисунке 3.14. После завершения этапов обжига и сжигания лекарственного растительного материала к образовавшемуся остатку прибавляли 15 мл 10% раствора хлороводородной кислоты. Тигель плотно накрывали песочными часами и выдерживали на водяной бане при нагревании в течение 10 минут. Далее в тигель добавляли 5 мл воды, при этом тщательно промывались песочные часы; полученную жидкость фильтровали через специальный зольный фильтр. Остаток неоднократно промывали горячей водой до тех пор, пока проба не переставала давать реакцию на присутствие хлоридов. Полученный фильтрат вновь переносили

в тигель, после чего высушивали, сжигали и определяли массу, согласно ранее описанным этапам методики. Данные по наличию золы, нерастворимой в соляной кислоте, а также общему содержанию золы в плодах *Momordica charantia* L. подробно приведены на рисунке 3.14.

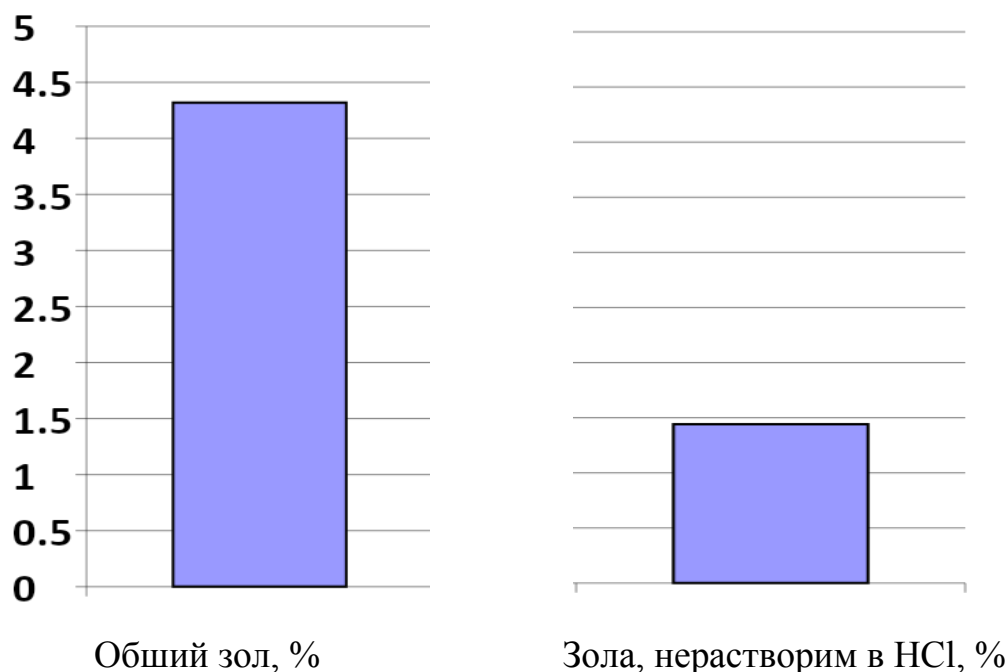


Рисунок 3.14. – Содержание золы в сырье *Momordica charantia* L.

Выявление мелких кусочков сырья полученного из плодов сырья *Momordica charantia* L. Процесс просеивания прекращают после того, как на сите осталось менее 1% сырья, и его процентное количество рассчитывается относительно исходного образца. Если полученная проба больше 100,0 г, погрешность взвешивания должна быть $\pm 0,1$ г, а если 100,0 г или меньше, погрешность должна быть $\pm 0,05$ г.

Определение количества посторонних примесей *Momordica charantia* L. Для обнаружения примесей отделяют посторонние механические примеси. Они. включает:

1. Сырье, потерявшее цвет, не пригодны для дальнейшего исследования.
2. Части лекарственного растения, не являющиеся сырьем – листья, стебель, корень, цветков растения.

3. Минеральные примеси (песок, грунт, камень и другие примеси) визуальным методом. Каждую примесь взвешивают отдельно, а их количество рассчитывают в процентах по следующему уравнению:

$$X = \frac{M_1 \cdot 100}{M_2},$$

из этого следует, что M_1 - количество смеси, г; M_2 - количества аналитической пробы, г. Аналитическая проба разделённых смесей должна взвешиваться с точностью 0,1 г., если она больше 100,0 г., и с точностью 0,05 г., если меньше.

Таблица 3.5. - Результаты анализа числовых показателей сырья полученного на основе лекарственного растения *Momordica charantia* L.

Числовые показатели определяли по методике указанное во главе 2.3.2. физико-химических методах исследования.

№	Изученные числовые показатели	Высушенные плоды	Среднее значение
1.	Влажность, % (не более 5,0%)	4,0 % 3,7 % 3,5 % 4,3 % 4,7 %	4,04 %
2.	Содержание общего зола, (не более 15,0 %)	7,8 % 7,2 % 6,9 % 7,2 % 7,8 %	7,38 %
3.	Зола, не растворим в 10% соляной кислоте (не более 5,0%)	1,8 % 1,7 % 1,4 % 1,2 % 1,9 %	1,6 %
4.	Частицы, которые не проходит через 7-миллиметровые сито, (не более 15 %)	7,5 % 7,2 % 6,8 % 7,1 % 7,6 %	7,24 %
5.	Частицы, которые не проходит через 0,5-миллиметровые сито, (не более 11 %)	6,2 % 6,1 % 6,3 % 6,2 % 6,4 %	6,24 %

По данным таблицы 3.5 видно, что числовые показатели, полученные на основе анализа, соответствует требованиям.

Таким образом, для разработки жидкого экстракта на основе лекарственного растительного сырья нами была проведена оценка качества сырья, полученного из растения *Momordica charantia* L., с использованием ряда методов исследования. По результатам выращивания *Momordica charantia* L. и исследований анатомо-диагностических признаков были изучены макро- и микроскопические характеристики растения и полученного из него сырья. В ходе работы была также разработана технология сушки плодов *Momordica charantia* L. На основе полученных данных проведена оценка качества сырья, включающая определение зольности, содержания посторонних примесей и числовых показателей по методике, изложенной в разделе 2.3.2, посвящённом физико-химическим методам исследования.

Глава 4. Разработка технология получения жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. Разработка технология получения лекарственной формы “BUXOROI MOMORDICA”

4.1. Теоретическое обоснование технологии получения жидкого экстракта. Экстракция – это сложный физико-химический процесс, в котором происходят такие явления, как растворение, диффузия, осмос, диализ, массообмен. Механизм этого сложно объяснить одной теорией. В обогащении этой области с теоретической точки зрения такие ученые, как И.А.Муравьев, В.Д.Пономарев, Ю.Г. Пшуков внесли свой вклад. При теоретическом обосновании разделения основными факторами являются молекулярная и конвективная диффузия, а также процессы массообмена. Молекулярная диффузия - это процесс, который позволяет молекулам перемещаться друг в друга в результате нерегулярного движения. Скорость диффузии зависит от кинетической энергии молекул. Движущей силой процесса диффузии является разница концентраций растворенных веществ в соприкасающихся друг с другом слоях. Этот процесс зависит от ряда факторов. Конвективная диффузия - это процесс, который вызывает перемешивание или перемешивание, вызванное изменениями температуры и другими причинами. Из-за конвективной диффузии вещества переходят из одного слоя в другой по мере растворения. Внутри проходящего слоя также происходит молекулярная диффузия. Это означает, что количество высвобождаемого вещества правильно пропорционально коэффициенту конвективной диффузии, поверхности слоя, разнице концентраций и времени, в течение которого процесс продолжается. “Внутренняя” диффузия охватывает процессы, связанные с выносом веществ из сырьевых ячеек наружу. Движущей силой в этом является “внутренний” коэффициент молекулярной диффузии. Процесс извлечения состоит из трех этапов: молекулярная диффузия (внутренняя диффузия) между тканями сырья и их поверхностью. Прохождение веществ через промежутки между поверхностями, на которых происходит диффузия. Ключевым фактором в этом является коэффициент диффузии. В потоке сепаратора в движении поток веществ ускоряется. Основным

фактором в этом является коэффициент конвективной диффузии. Общее количество высвобождаемого вещества называется массообменом. Коэффициент массообмена (К) представляет количество вещества, выделяющегося за 1 секунду, когда разница концентраций на 1 м² поверхности составляет 1 кг/м³. Количество вещества, переходящего из одной фазы в другую за единицу времени, прямо пропорционально коэффициенту массообмена, поверхности слоя, времени, в течение которого процесс продолжается, и разности концентраций. Основным фактором процесса диффузии является разница концентраций, на этом основана организация производственного процесса на предприятиях, выбор оборудования.

4.1.1. Исследование влияния концентрации спирта на процесс экстракции. Для опытов из высушенного и измельченного растительного сырья было взято по 10,0 грамм высушенный плод исследуемого растения и экстрагировали в круглодонных колбах в спирте различной концентрации. В колбу помещали 10,0 грамм сырья и заливали в неё 100 мл спирта. Трубку помещали на водяную баню, а сверху устанавливали обратный охладитель. Процесс проводили при температуре кипения сепаратора в течение 120 минут. После завершения процедуры было получено экстракт, и из него было определено количество сухого остатка. Результаты эксперимента представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. - Степень влияния концентрации этилового спирта на выход экстрактивных веществ

Перколяторы	Концентрация этилового спирта %	Количество сырья	Объем экстрагента, соотношение	Остаток после высушивания (грамм)
№1	40%	10 грамм	100 мл	1,84
№2	50%	10 грамм	100 мл	2,12
№3	60%	10 грамм	100 мл	2,78
№4	70%	10 грамм	100 мл	3,12
№5	80%	10 грамм	100 мл	2,15

Как видно из таблицы 4.1. спирт этиловый 70% является самым оптимальным экстрагентом для получения экстрактивных веществ.

4.1.2. Выбор степени измельчения сырья. Степень измельчения сырья оказывает влияние на процесс экстракции. Чем мельче сырье, тем быстрее из него выделяется биологически активное вещество, но жидкий экстракт обязательно должно быть четким. Обычно из суперизмельченного сырья биологические активные вещества быстро выделяется, но становится мутным, шансов сделать его прозрачным за счет настаивания мало. Учитывая это, мы измельчали плоды момордики на разные до размеров 0,1-0,5 мм; 0,5-1,0 мм; 3,0-5,0 мм; и сделали 3 образцы по шесть раз. Сырье очищали от мелких и крупных фракций, а выделения получали из каждой фракции отдельно с использованием 70%-ного спирта методом перколяции. Экстрактивные вещества, полученные всеми тремя способами, оценивали по внешним признакам и сухому остатку. Результаты приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2. - Результаты исследования влияния степени измельчения сырья на скорость высвобождения биологически активных веществ

Степень измельчения сырья	Внешний вид экстракта (цвет)	Сухой остаток (%)			
0,1-0,5 мм	Мутно-оранжевый	3,81	f = 5 X _{ср} = 3,79 S= 0,1429 ΔX _{ср} = 0,1500	T(95%,5)= S ² = S _x = ε=	2,57 0,0204 0,0583 3,9531
		3,99			
		3,61			
		3,92			
		3,74			
		3,69			
0,5-1,0 мм	Оранжевый	3,22	f = 5 X _{ср} = 3,08 S= 0,1694 ΔX _{ср} = 0,1778	T(95%,5)= S ² = S _x = ε=	2,57 0,0287 0,0692 5,7654
		2,98			
		2,91			
		3,29			
		2,91			
		3,19			
3,0-5,0 мм	Яркий оранжевый	1,42	f = 5 X _{ср} = 1,50 S= 0,0969 ΔX _{ср} = 0,1017	T(95%,5)= S ² = S _x = ε=	2,57 0,0094 0,0396 6,7617
		1,58			
		1,37			
		1,48			
		1,55			
		1,62			

Из результатов, приведенных в таблицах видно, что при выборе степени измельчения сырья использовали разные размеры частиц плодов момордики, в

среднем диаметром 0,1-0,5 мм; 0,5-1,0 мм; 3,0-5,0 мм. Видно, что степень измельчения сырья также влияет на количество экстрактивных веществ.

В ходе экспериментов, посвящённых оценке **влияния степени измельчения растительного сырья на извлечение экстрактивных веществ**, был проведён анализ различных фракций. Полученные данные свидетельствуют о том, что оптимальный размер частиц сырья для дальнейшей работы составляет 3,0–5,0 мм. Несмотря на то, что при измельчении до размеров 0,1–0,5 мм либо 0,5–1,0 мм наблюдается более высокая концентрация сухого остатка в экстракте, достигнуть полной прозрачности при обычном настаивании невозможно из-за мутности раствора. Как видно из сведений, представленных в таблице 4.2, экстракты, полученные из сырья с размером частиц 3,0–5,0 мм, характеризуются незначительным содержанием сухих веществ, однако выделяются хорошей прозрачностью конечного продукта. Таким образом, был сделан вывод, что именно такой диапазон фракций наиболее рационален для применения в последующих исследованиях.

Обоснование соотношения «сырьё-экстрагент». Исходя из данных, полученных в ходе фитохимических исследований *Momordica charantia* L., а также анализа применённых методик, был осуществлён комплекс экспериментальных работ, по оценке экстракционного процесса. В результате опытным путём установлено, что оптимальные условия для максимально полного и ускоренного извлечения биологически активных соединений достигаются при использовании 70% этилового спирта в пропорции 1:1 относительно массы сырья и экстрагента, а также при измельчении растительного материала до фракций размером 3,0–5,0 мм.

4.1.3. Выбор технологического способа экстрагирования. Для получения жидкого экстракта использовали методы перколяции, циркуляционной мацерации и метод ВНИИФ, в качестве экстрагента спирт этиловый 70%.

Условия проведения этих трех методик подробно описано в главе 2.2.3 фармако-технологических методах исследования.

По результатам технологии получения жидкого экстракта методами перколяции, циркуляционной мацерации и ВНИИФ указанные в главе 2.2.3. выполнены работы по схемы указанные ниже в таблицах 4.3., 4.4. и 4.5. При этом спирт этиловый 70%-ый использовали в качестве экстрагента во всех методах. В качестве вспомогательного вещества использовали очищенную воду, инструменты и оборудование для выполнения методики.

Таблица 4.3. - Технологическая схема получения жидкого экстракта из плодов *Momordica charantia* L. методом перколяции

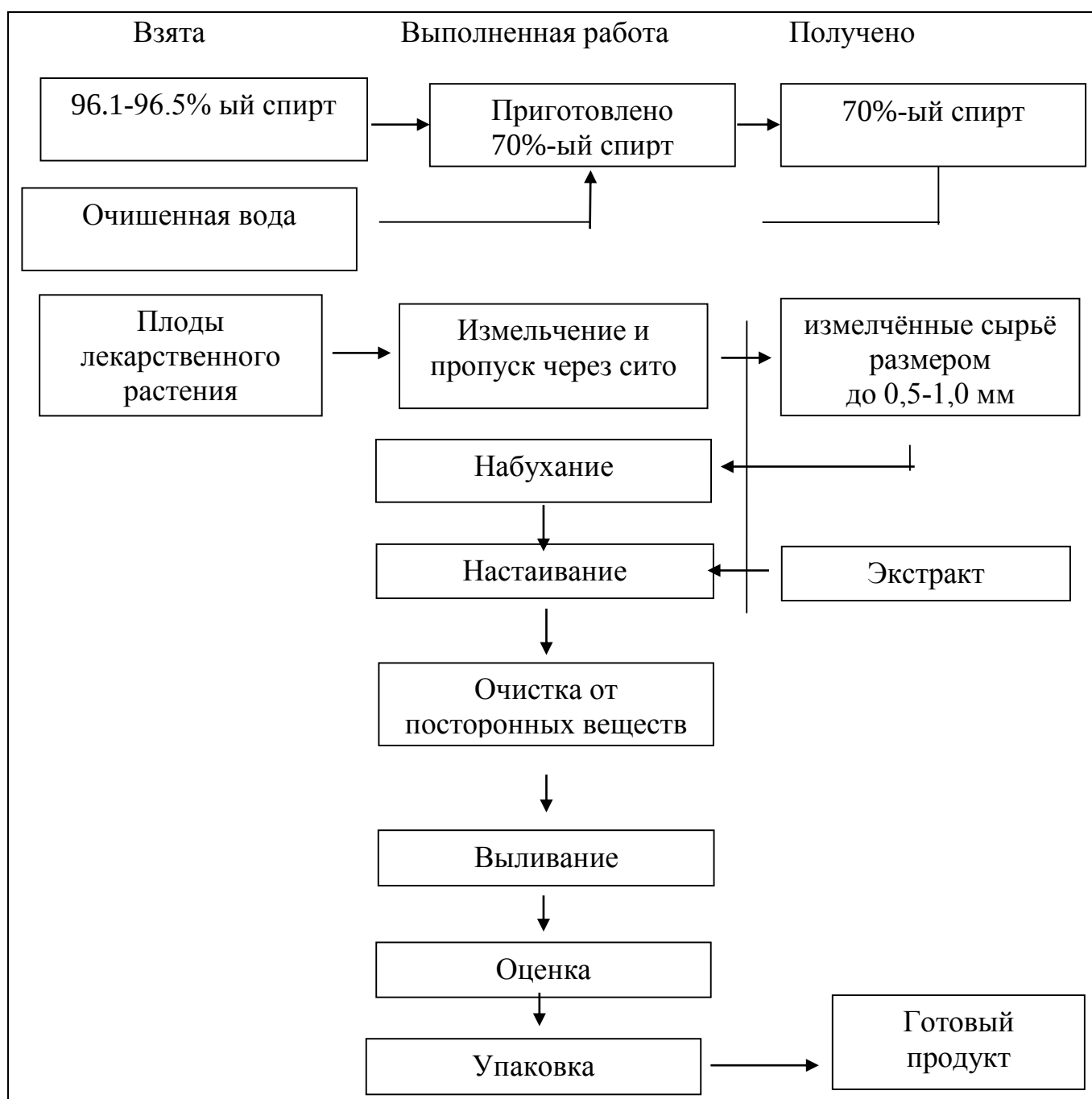


Таблица 4.4. - Технологическая схема получения жидкого экстракта из плодов момордики методом циркуляционной мацерации

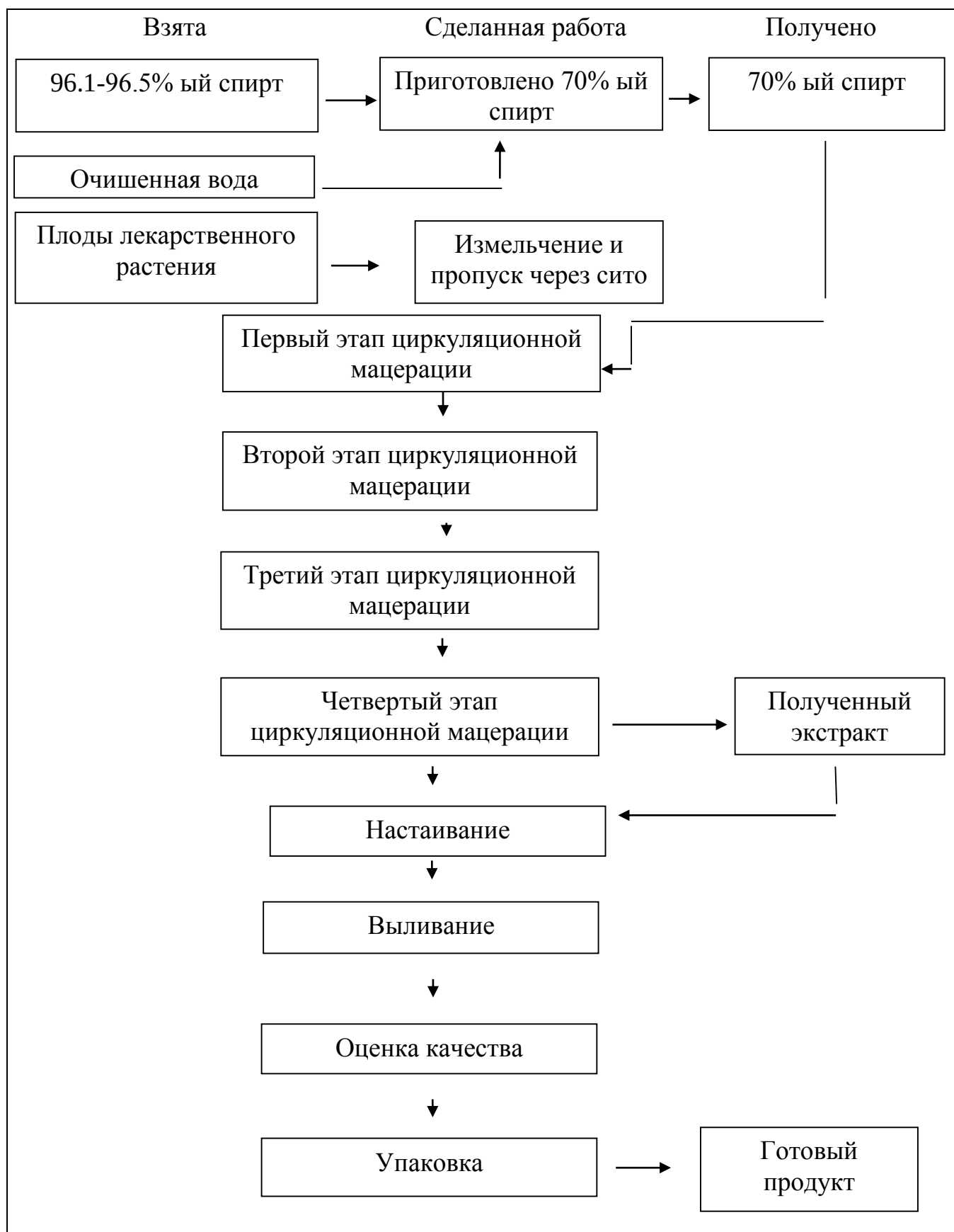


Таблица 4.5. - Технологическая схема получения жидкого экстракта из плодов момордики по методу ВНИИФ

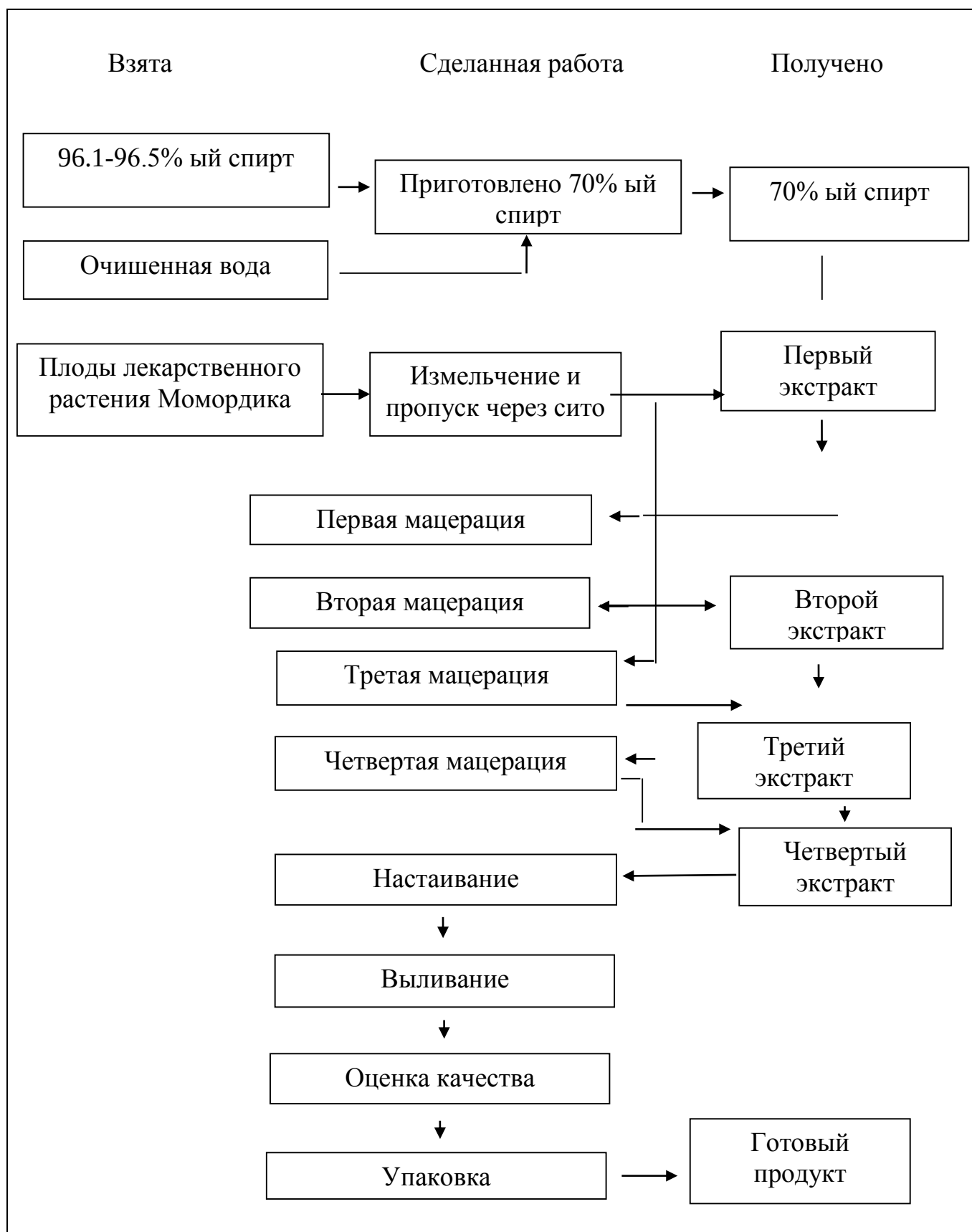


Таблица 4.6. - Результаты технологического способа экстрагирования для получения количества экстрактивных веществ

Метод экстракции	Количество экстрактивных веществ у плодов <i>Momordica charantia</i> L, %
	Экстрагент
	Спирт этиловый 70%
Перколяция	28,69
Циркуляционная мацерация	29,89
Метод ВНИИФ	43,40

По результатам исследования установлено, что 70%-ный этиловый спирт и метод ВНИИФ являются наиболее эффективными экстрагентами для получения жидкого экстракта из плодов *Momordica charantia* L. После получения экстракта был изучен его химический состав, методология которого описана во второй главе диссертации.

4.2. Определение фармако-технологических свойств жидкого экстракта, полученного на основе плодов *Momordica charantia* L.

4.2.1. Исследование химического состава жидкого экстракта. Качественный и количественный анализ биологически активных веществ
Исследование качественного определения основных групп БАВ в жидком экстракте плодов *Momordica charantia* L. провели с помощью метода ВЭЖХ-МС по методике указано во главе 2.2.2. физико-химических методах исследования.

Метод ВЭЖХ является основой для проведения качественного и количественного анализа веществ, разлагающихся под действием высоких температур в смесях сложного состава при комнатной и близкой к ней температуре.

Ниже приводятся результаты анализа масс-спектров. Профиль хроматограммы, полученный в результате эксперимента, представлен на рисунках 4.1, 4.2 и 4.3.

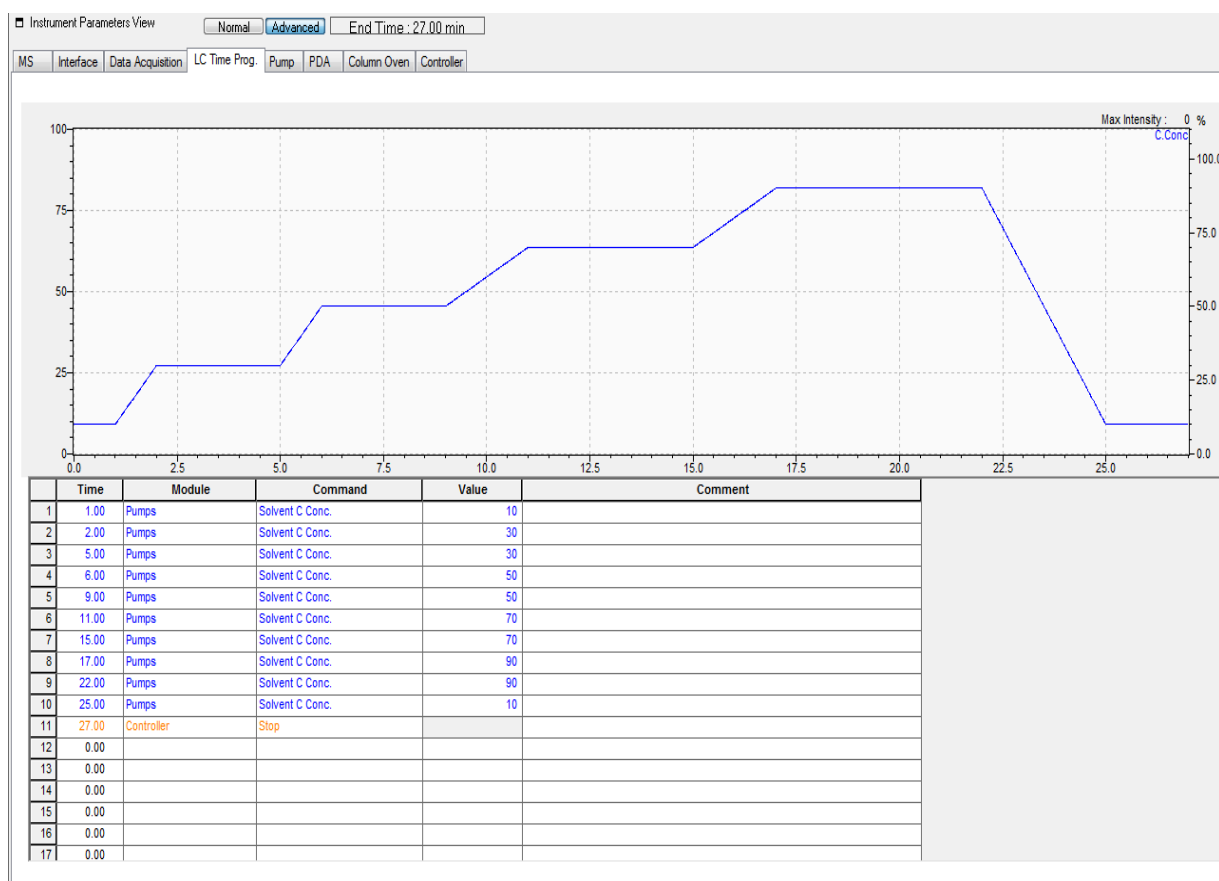


Рисунок 4.1. – Изменяющийся состав фазы возбуждения (в зависимости от времени) жидкого экстракт плодов *Momordica charantia* L. – полностью селективная многоионная хроматография

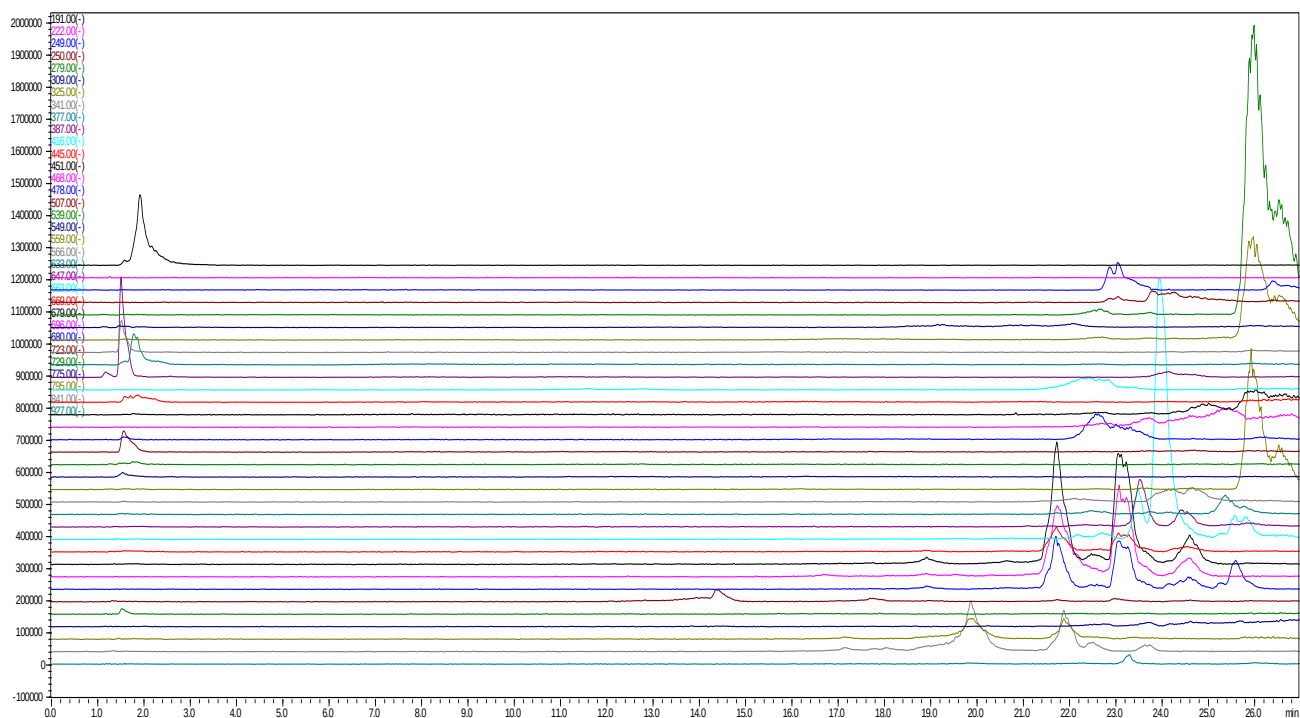
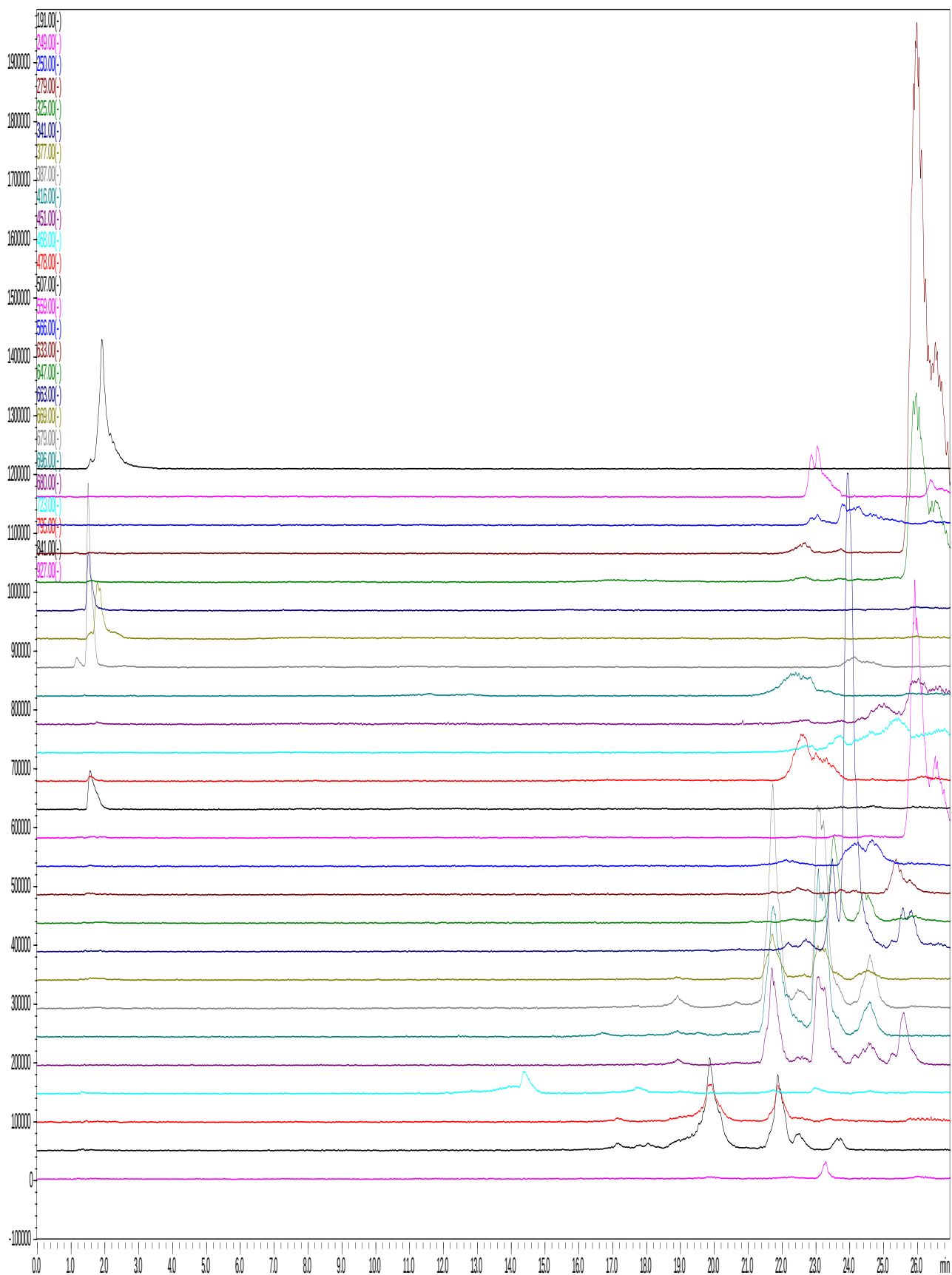
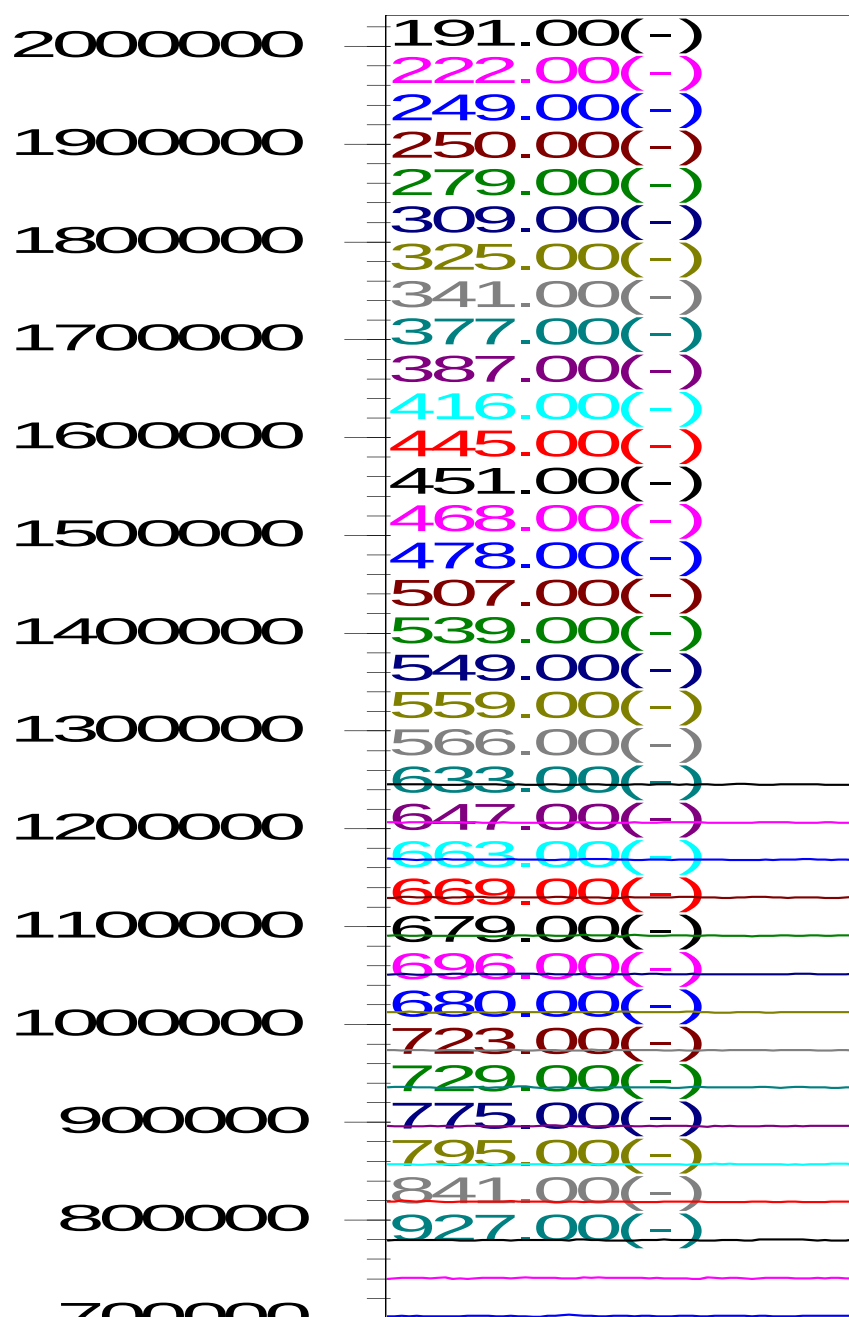


Рисунок 4.2. – Экстракт плодов *Momordica charantia* L. основные соединения



**Рисунок 4.3. – Результаты анализа пробы жидкого экстракта плодов
Momordica charantia L. методом ВЭЖХ-МС (хроматограмма)**

Образец жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. также исследован на проанализирован с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс спекрофотометрии (ВЭЖХ-МС). Результаты анализа, масс-спектров жидкого экстракта плодов момордики представлены ниже - на рисунке 4.4. Результаты показывают, что спектры начинаются от границы 200000 до 770000. В этих условиях было обнаружено время захвата активных действующих веществ и масс-спектров экстракта, результаты представлены в таблице 4.7.



**Рисунок 4.4. – Жидкий экстракт плодов *Momordica charantia* L. ВЭЖХ-МС
результаты анализа масс-спектров**

Таблица 4.7. – Результаты анализа метода ВЭЖХ-МС АДВ

Название вещества	Время подключения, мин	Характерные ионы
β -sitosterol	22:30	416
Biochanin	25:50	279
Luteolin-7-o-glucoside	22:32	445
Charantagenins E	21:50	647
Charantagenins D	21:48	663
Charantin	02:00	191
Rutin	23:40	222

По результатам данного метода из таблицы 4.7. видно, что в жидком экстракте *Momordica charantia* L. также определено 7 различных химических веществ. Анализируя вышеупомянутые профили ВЭЖХ-МС, 22:30, 416 минут времени соответствуют β -sitosterol, 25:50, 279 соответствует изомерам Biochanin, 22:32, 445 и время затмения совпадает Luteolin-7-o-glucoside. Изомерные производные фенольных кислот и структурные формулы приведены выше. Эти соединения являются специфическими для *Momordica charantia* L., и стандартизация лекарств, полученных на основе *Momordica charantia* L, может быть выполнена с помощью суммы этих соединений. Потому что эти соединения взаимно отличить друг от друга довольно сложно с практической точки зрения.

Исследования аминокислотного состава жидкого экстракта на основе плодов *Momordica charantia* L.

Впервые было определено количество белка, содержащегося в жидком экстракте плодов *Momordica charantia* L. Согласно этому, содержание белка составило 5,56%, а содержание азота в нем - 0,89%. Для оценки качества белка был изучен состав аминокислот.

Аминокислоты считается белком сбалансированного качества, если она содержит все 8 незаменимых аминокислот. Условия определения аминокислот по методу ВЭЖХ описанного в разделе 2.3.4. физико-химических методах

исследования. Полученные хроматограммы приведены на рисунках 4.5 и 4.6, а результаты количественных определений аминокислотного состава приведены в таблицах 4.8 и 4.9.

Таблица 4.8. - Общие результаты анализа белка содержащегося в жидком экстракте плодов *Momordica charantia* L.

Количество опыта	Взвесь, грамм	Образец, мл	Длина волны, 400 нм	Белок, %	Среднее значение, %
Жидкий экстракт					
1	0,8968	0,2	0,167	5,61	5,56
2	0,8854	0,2	0,161	5,52	

Как видно из таблицы, было взято две образцы жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. для исследования аминокислотного состава.

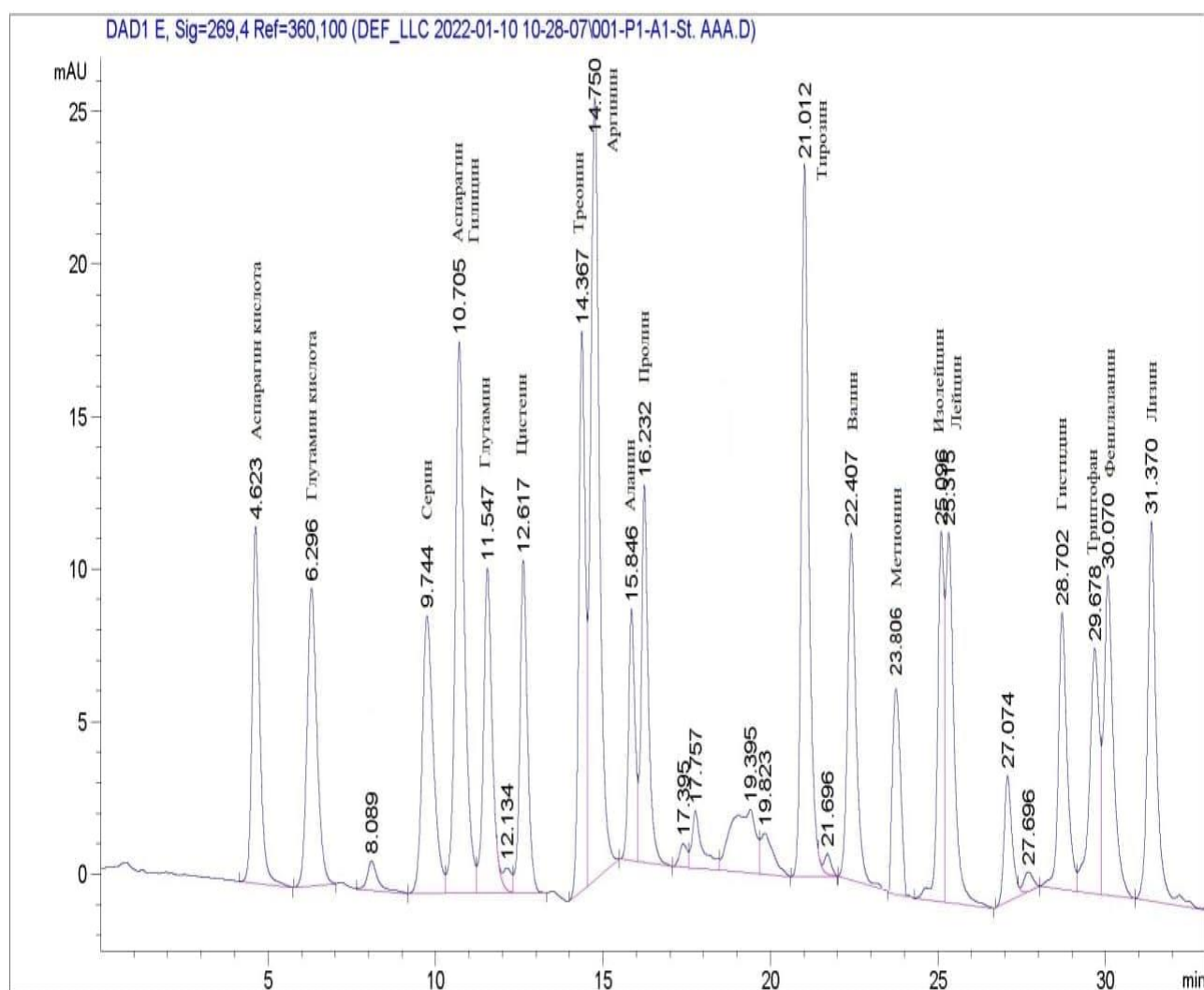
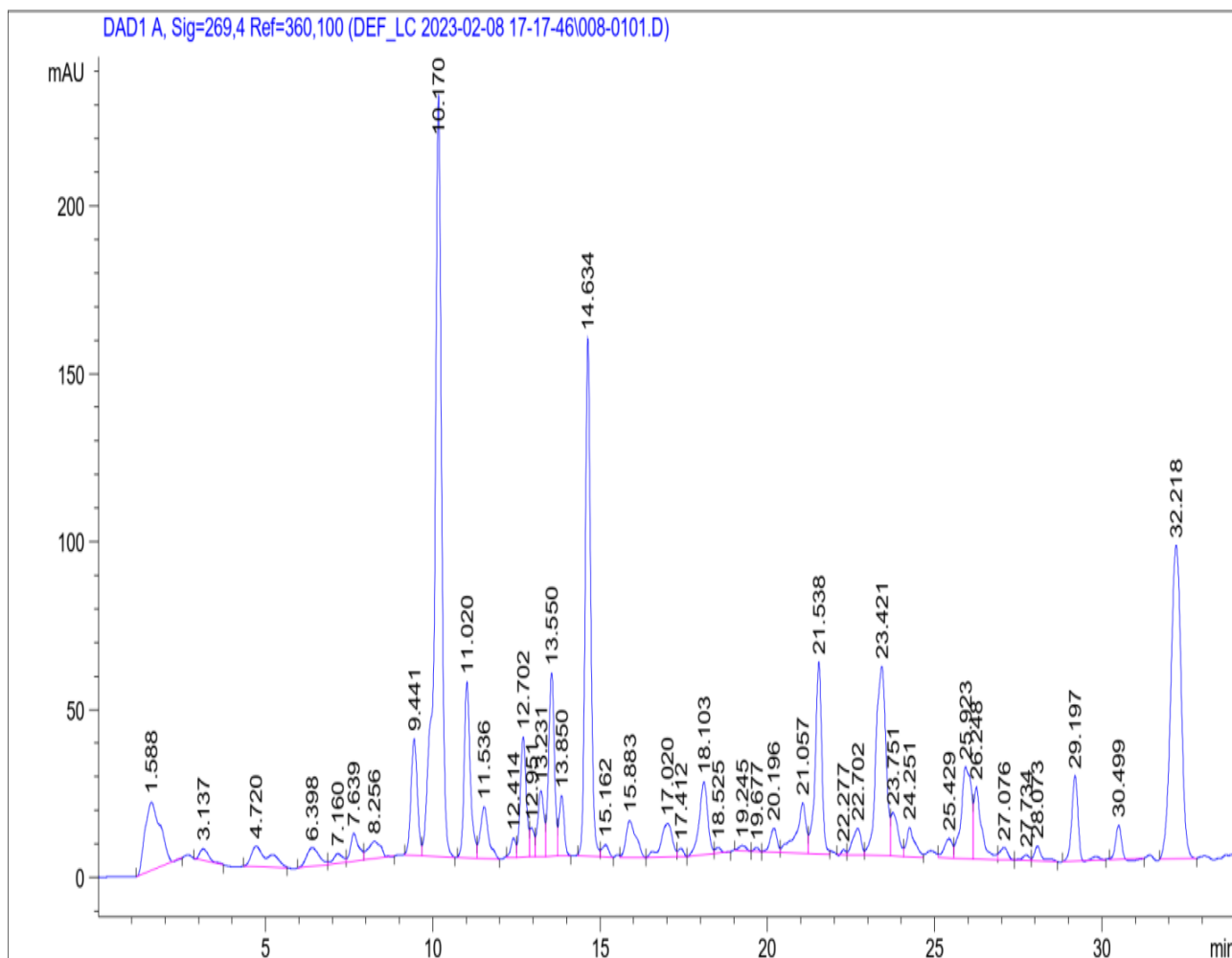


Рисунок 4.5. - Результаты хроматограммы стандартных образцов аминокислот в рабочих растворах



**Рисунок 4.6. - Хроматограмма аминокислот в жидком экстракте плодов
Momordica charantia L.**

**Таблица 4.9. - Содержание аминокислот в жидком экстракте плодов
Momordica charantia L.**

Аминокислоты	Концентрация (мг/гр)	Время захвата, минуты
Незаменимые аминокислоты		
Изолейцин	1,487278	25,0
Лейцин	1,080412	25,3
Триптофан	1,042787	29,6
Фенилаланин	0,232403	30,07
Лизин HCl	0,531663	31,37
Валин	0,939799	22,4
Метионин	0,411712	23,8
Треонин	0,810688	14,36
Сумма аминокислот Σ	6,536742 мг/гр	

Продолжение таблицы 4.9.

Взаимозаменяемые аминокислоты		Время захвата, минуты
Аспарагин к-та	0,727187	4,62
Глутамин к-та	0,442938	6,29
Серин	1,470026	9,74
Глицин	2,574389	10,7
Аспарагин	5,130141	10,7
Глутамин	2,219456	11,54
Цистеин	2,834973	12,61
Аргинин	1,979764	14,75
Аланин	0,295133	15,84
Пролин	7,850397	16,23
Тирозин	0,424088	21,01
Гистидин	0,934325	28,7
Сумма аминокислот Σ	26,883 мг/гр	

Согласно результатам проведенного анализа, в жидком экстракте было обнаружено самое высокое содержание аминокислот пролина, аспарагина, глицина, глутамина и цистеина. В составе белка содержащихся в жидком экстракте плодов *Momordica charantia* L. содержится все 8 незаменимые аминокислоты.

Исследования элементного состава жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

Качественное определение макро- и микроэлементный состав жидкого экстракта провели методом ИСП-МС в плодах *Momordica charantia* L. указано во главе 2.3.3. физико-химических методах исследования. Результаты, полученные методом ИСП-МС, показывают, что плоды содержат разнообразные макро- и микроэлементы, такие как литий, бериллий, натрий, магний, алюминий, фосфор, калий, кальций, ванадий, хром, марганец, железо, кобальт, никель, медь, цинк, галлий, мышьяк, селен, рубидий, стронций, серебро, цезий и барий. Содержание микро- и макроэлементов, определённых в плодах, можно расположить по убыванию в следующем порядке: $\text{Ca} > \text{P} > \text{Zn} > \text{Fe} > \text{K} > \text{Mn} > \text{Cr} > \text{Mg} > \text{Na} > \text{Rb} > \text{Cu} > \text{Ni} > \text{Li}$, что служит показателем количественного содержания элементов в

плодах. Для оценки качества сырья были изучены числовые показатели сырьевых показателей, которого указано ниже в таблице 4.10.

4.2.2. Количественное определение макро- и микроэлементов в жидком экстракте плодов *Momordica charantia* L. Количественное определение макро- и микроэлементный состав провели по методике ИСП-МС в жидком экстракте плодов *Momordica charantia* L. указано во главе 2.3.3. Результаты количественного определения макро- и микроэлементов приведены в таблице 4.10.

Таблица 4.10. - Количественное содержание микро- и макроэлементов методом ИСП-МС в жидком экстракте плодов *Momordica charantia* L.

Элементы	Количественное содержание (мг/л)	Элементы	Количественное содержание (мг/л)
Литий, Li	1,300	Кобальт, Co	0,200
Бериллий, Be	0,001	Никель, Ni	1,700
Натрий, Na	2,400	Медь, Cu	2,300
Магний, Mg	3,000	Цинк, Zn	30,00
Алюминий, Al	0,600	Галлий, Ga	0,011
Фосфор, P	36,00	Мышьяк, As	0,0010
Калий, K	11,00	Селен, Se	0,0011
Кальций, Ca	930,0	Рубидий, Rb	2,300
Ванадий, V	0,100	Стронций, Sr	0,100
Хром, Cr	3,800	Серебро, Ag	0,0010
Марганец, Mn	8,000	Цезий, Cs	0,034
Железо, Fe	15,00	Барий, Ba	0,1200

Как видно из таблицы, в жидком экстракте было обнаружено содержание 6 макроэлементов, 18 микроэлементов. Из макроэлементов в наибольшем количестве были обнаружены: кальций, фосфор, калий и магний. Из этого содержание в большом количестве необходимых для жизни элементов в составе

жидкого экстракта, в основном кальция, фосфора, цинка, железа, калия, указывает на то, что жидкий экстракт является ценным.

Полученные результаты показывают, что плоды лекарственного растения *Momordica charantia* L. богаты микро- и макроэлементами и даёт основу предположить о гипогликемической эффективности экстракта лекарственного растения *Momordica charantia* L. [47,48,49,50,51,52]. Кроме того, полученные данные позволяют рассматривать жидкий экстракт плодов *Momordica charantia* L. как перспективное средство для терапии сахарного диабета.

В настоящее время наблюдается накопление тяжелых металлов в многих растениях, используемых для производства лекарственных препаратов, из-за загрязнения окружающей среды, вызванного нарушением экологии, ростом урбанизации и отравлением, связанным с производственными отходами. Поэтому при разработке и контроле фитопрепаратов необходимо усилить требования к различным токсичным веществам, содержащимся в них [56,57,58].

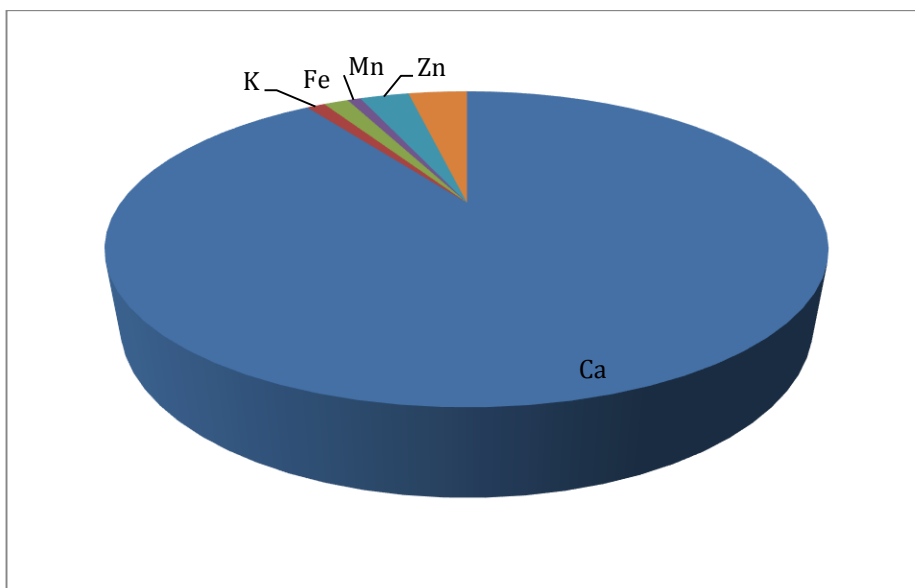


Рисунок 4.7. - Диаграмма соотношения макро- и микроэлементов в жидком экстракте плодов *Momordica charantia* L.

Согласно полученным результатам, в жидком экстракте было обнаружено содержание 6 макроэлементов, 18 микроэлементов. Из макроэлементов в наибольшем количестве были обнаружены: кальций, фосфор, калий и магний. Как видно из таблицы, обилие необходимых для жизнедеятельности элементов, в

основном кальция, фосфора, цинка, железа, калия, в жидком экстракте на основе плодов свидетельствует о том, что жидкий экстракт является значимым.

Идентификация дубильных веществ. Поскольку жидкий экстракт на основе плодов *Momordica charantia* L. обладает гипогликемическим свойством, мы считали целесообразным изучить добавки, содержащиеся в экстракте. Условия определения дубильных веществ по отношению к галловой кислоте приведены в разделе 2.3.6. Результаты приведены в рисунках 4.8 и 4.9.

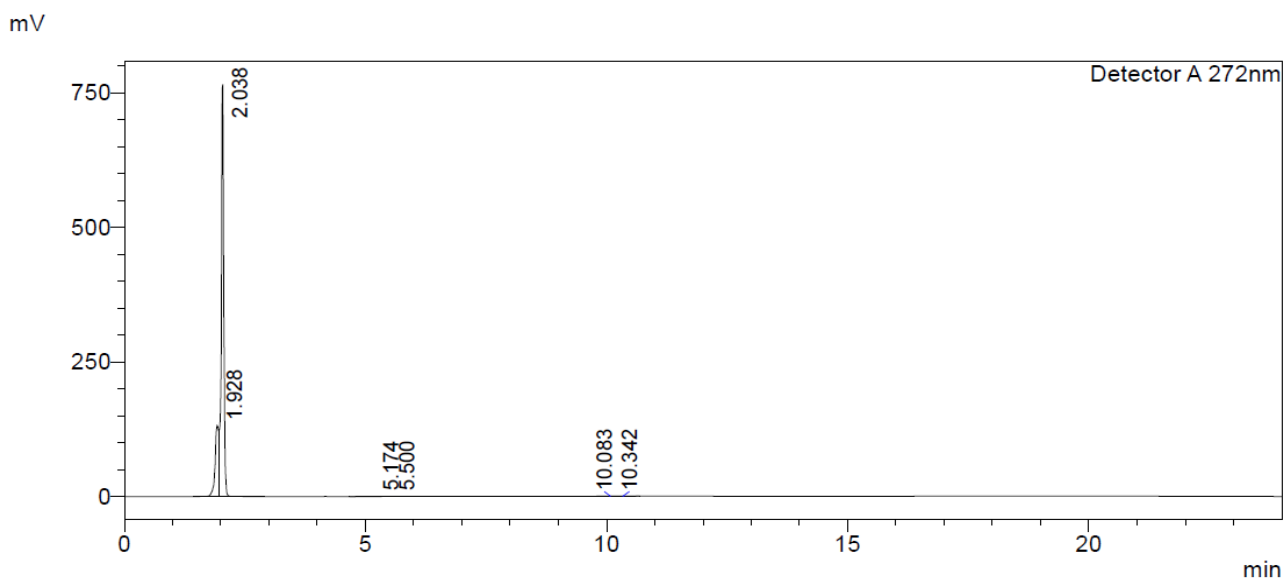


Рисунок 4.8. - Хроматограмма стандартного раствора галловой кислоты

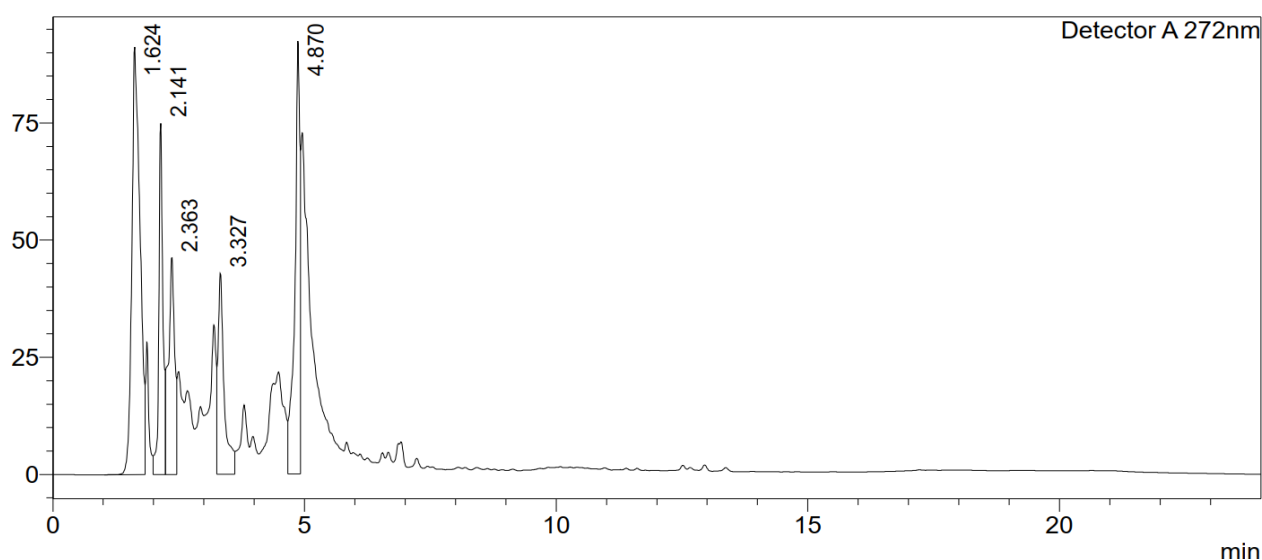


Рисунок 4.9. - Хроматограмма жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

На хроматограмме, представленной на рисунке 4.8, стандартный образец галловой кислоты фиксируется при времени удерживания 2,038 минуты. При анализе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. установлено, что максимальная концентрация галловой кислоты наблюдается на отметке 2,14 минуты, что соответствует пику стандарта и свидетельствует о совпадении характеристик исследуемого образца с эталонным соединением.

Таблица 4.11. - Количество и метрологическое описание добавок по отношению к галловой кислоте (n=5; P=95%; t(p,f)=2,78).

$X_i, \%$	$\bar{X}, \%$	f	S^2	S	ΔX	$\Delta X_{\text{ср.}}$	E%	$E_{\text{ср.}} \%$
$X_1=0,207$ $X_2=0,207$ $X_3=0,212$ $X_4=0,212$ $X_5=0,215$	0,210	4	0,00001	0,00351	0,00975	0,00436	4,63	2,07

Анализ данных, представленных в таблице 4.11, показывает, что уровень галловой кислоты в жидком экстракте из плодов *Momordica charantia* L. составляет 0,2%, при этом зарегистрированная погрешность определения равна 2,07%. Присутствие дубильных веществ в таком экстракте способствует усилению его комплексного фармакологического действия за счет синергизма биологически активных компонентов.

4.3. Разработка технология получения лекарственной формы “BUXOROI MOMORDICA”

Разработка состав и технология получения 40% спиртового раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. основывается на многочисленных исследованиях, демонстрирующих эффективность экстрактов *Momordica charantia* L. при данной концентрации.

Этим концентрациям соответствует оптимальный уровень экстракции биологически активных веществ, таких как полисахариды, аминокислоты и другие фитохимические соединения, обладающие антиоксидантными,

противовоспалительными и гипогликемическими свойствами БАВ в составе ЖЭПМХ [47,48,49,50,51,52].

При выполнении работы были соблюдены меры предосторожности, так как этанол является легковоспламеняющимся веществом. Работу провели в хорошо проветриваемом помещении или под вытяжкой.

4.3.1. Методика получения 40% спиртового раствора экстракта плодов *Momordica charantia* L. из 70% спиртового экстракта: разработка метода получения 40% спиртового раствора экстракта плодов *Momordica charantia* L. из имеющегося 70% спиртового экстракта провели согласно Фармакопеи Республики Узбекистан I изд., I том.

Этот раствор будет использоваться для дальнейших исследований. Методика проведена последующей последовательностью:

1. Для этого нам было необходимо следующие исходные материалы и оборудование: 70% спиртовой экстракт плодов *Momordica charantia* L., дистиллированная вода, мерный цилиндр (100 мл), пипетка, стеклянная посуда для смешивания, лабораторные весы (для точного измерения в случае необходимости).

2. Расчет объемов компонентов: для получения 100 мл конечного 40% раствора, необходимо определить объем требуемого 70% экстракта (X) и объем дистиллированной воды (Y).

3. Рассчитываем объем экстракта: поскольку 70% экстракт содержит 70 г спирта на 100 мл, а 40% раствор должен содержать 40 г спирта на 100 мл, устанавливаем уравнение: $0.7 X = 0.4 \cdot 100 \text{ мл}$.

Из уравнения следует, что: $X = (0.4 \cdot 100 \text{ мл}) / 0.7 \approx 57.14 \text{ мл}$ (округленно).

Объем воды, необходимый для разбавления: $Y = 100 \text{ мл} - X = 100 \text{ мл} - 57.14 \text{ мл} \approx 42.86 \text{ мл}$.

4. Процесс получения 40% раствора: отмеряли 57,14 мл 70% спиртового экстракта с помощью мерного цилиндра. В отдельной посуде отмеряли 42,86 мл дистиллированной воды. Аккуратно смешивали отмеренный объем 70% экстракта с дистиллированной водой в стеклянной посуде. Затем, перемешивали раствор до

однородной консистенции.

5. Контроль качества полученного раствора:

- провели визуальный осмотр на наличие осадка или помутненности.
- далее были проведены методики стандартизации полученного раствора “BUXOROI MOMORDICA” для подтверждения концентрации спирта в растворе.

Методика получения 40% спиртового раствора из 70% экстракта *Momordica charantia* L. демонстрирует простоту и эффективность процесса разбавления, что делает её практичной для использования в клинической и научной практике. Соответствие стандартам и контроль качества обеспечивают безопасность и надежность полученного продукта является важным этапом в стандартизации раствора “BUXOROI MOMORDICA”.

Данная методика может служить основой для дальнейших исследований, направленных на изучение свойств и применения жидкого экстракта *Momordica charantia* L. в фармацевтической и медицинской практике.

4.4. Анализ (стандартизация) раствора “BUXOROI MOMORDICA”.

4.4.1. Определение качественных показатели раствора “BUXOROI MOMORDICA”. Для последующего применения созданного раствора в медицинской практике была осуществлена его стандартизация с использованием методов, изложенных во второй главе диссертационной работы. Разработка системы контроля качества для раствора на основе плодов *Momordica charantia* L. осуществлялась согласно требованиям Государственной Фармакопеи Республики Узбекистан, издание I, том I. В рамках изучения состава были идентифицированы все активные ингредиенты, входящие в состав жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L., а также сформулированы ключевые характеристики, определяющие качество данной лекарственной формы.

Внешний вид. Темно-оранжевый раствор с характерным запахом. При хранении может образовываться легкое помутнение [59; с.14-16, с.18-21, с. 149-153, с. 464].

Подлинность препарата к применению определялась с использованием

следующих разработанных методов:

Подлинность. В рамках проведения качественной реакции на флавоноиды к 0,5 г исследуемого жидкого экстракта добавляли 5 мл этилового спирта с концентрацией 96%, после чего смесь подвергали нагреванию на водяной бане в течение одной минуты. Далее раствор фильтровали, к нему прибавляли 0,05 г магниевого порошка и затем вводили 0,5 мл концентрированной соляной кислоты. Возникновение характерного красновато-коричневого оттенка служило подтверждением присутствия флавоноидных соединений в анализируемом образце.

Растворимость. Раствор на основе жидкого экстракта хорошо растворяется в воде и спирте при нагревании. Не растворяется в бензоле и других органических растворителях.

Определение влажности. С целью определения влажности 0,5 мл исследуемого жидкого экстракта подвергали высушиванию при температуре $102,5 \pm 2,5$ °C на протяжении 5 часов до стабилизации массы. Затем пробу помещали в эксикатор для охлаждения, выдерживая 30 минут. Контроль параметров осуществлялся так, чтобы содержание влаги в результате процедуры не превышало 5%.

Обнаружение тяжелых металлов. В ходе подготовки раствора для анализа на содержание тяжёлых металлов к объёму фильтрата, равному 200 мл, добавляли 1 мл концентрированной серной кислоты. После этого оставшийся осадок осторожно упаривали, а затем подвергали нагреванию в присутствии 5 мл насыщенного раствора ацетата аммония. Полученный после фильтрации раствор дополнительно промывали 5 мл воды и доводили итоговый объём до 200 мл. Данный раствор использовали для проведения испытания по определению тяжёлых металлов, при этом максимально допустимая концентрация последних не должна превышать 0,01%.

Качественные и количественные показатели раствора на основе жидкого экстракта плодов момордики приведены в таблице 4.12.

Таблица 4.12. – Показатели качества раствора на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

Показатель качества	Норма (ГФ РУз I изд.)	Результат исследования
Внешний вид	Коричневый, аморфный, гигроскопичный раствор с характерным запахом	Соответствует НТД (ГФ РУз I изд.)
БАВ	Реакция на флавоноиды (с магнием и соляной кислотой)	Соответствует НТД (ГФ РУз I изд.)
Влажность	не более 5%	2,9%
Тяжелые металлы	не более 0,01%	0,003%

Как видно из таблицы, показатели качества раствора на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. соответствуют НТД [ГФ РУз I изд.].

1. Химические реакции для определения флавоноидов.
2. Метод ВЖХ для определения флавоноидов.

Плотность по ГФ РУз (2.2.5.) Определяется методом, при котором его плотность должна составлять от 0,9091 г/см³ до 0,9097 г/см³.

Концентрация спирта по ГФ РУз (2.2.5.) и была определена методом ГЖХ. Содержание спирта при этом не должно быть меньше 35%.

Показатель определения сухого остатка раствора определяется с помощью ГФ РУз, который должен составлять не менее 1,5%.

Содержание тяжелых металлов в растворе жидкого экстракта известно, как ГФ РУз (2.4.8.), которое не должно превышать 0,01%.

Микробиологическую чистоту определяли с помощью ГФ РУз (5.1.4.).

Качественные определение флавоноидов. Для определения флавоноидов в растворе жидкого экстракта проводили с помощью следующих реакций на образование окраски:

Подлинность. Для подтверждения подлинности раствора в 1–2 мл исследуемого жидкого образца добавляли несколько капель 5% раствора хлорида железа (III); появление интенсивной темно-синей окраски свидетельствовало о присутствии флавоноидов.

Реакция с хлоридом алюминия. Для проведения реакции с хлоридом алюминия к 2–3 мл спиртового раствора вносили несколько капель 1% раствора хлористого алюминия, после чего отмечалось образование характерной жёлтой окраски, что также говорит о наличии соответствующих соединений.

Цианидиновая (синодальная) реакция выполнялась следующим образом: 1 мл раствора помещали в фарфоровую чашку, добавляли 5–6 капель концентрированной соляной кислоты, проводили нагревание на водяной бане в течение 1–2 минут, затем вносили небольшое количество порошкообразного магния. В результате такой последовательности действий смесь приобретала выраженный красный оттенок.

Реакция с минеральными кислотами. В рамках проведения качественного анализа в пробирку помещали 2–3 мл спиртового раствора, приготовленного из жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L., после чего к образцу аккуратно добавляли несколько капель концентрированной серной кислоты. Итогом этой реакции являлось появление прозрачной жёлтой окраски.

Реакция с хлоридом железа (III). Для второй реакции брали 2–3 мл раствора жидкого экстракта и вносили к нему некоторое количество 1% раствора хлорида железа (III). В этом случае наблюдалось образование интенсивной тёмно-коричневой окраски.

Результаты проведённых проб свидетельствуют о присутствии в исследуемом экстракте флавоноидных соединений. Для обеспечения максимальной наглядности цветовых изменений реакции выполнялись в пробирках, изготовленных из прозрачных материалов: стекла либо прозрачных полимеров. Результаты представлены в таблице 4.13.

Таблица 4.13. – Качественные реакции на флавоноиды в растворе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

Название реакций	Ход реакции	Результаты
Реакция с 1% $AlCl_3$	В 2-3 мл спиртового раствора жидкого экстракта добавляют несколько капель 1% раствора хлористого алюминия	Яркий желтый цвет
Цианидиновая реакция (синодальная реакция)	В фарфоровую посуду помешают 1 мл раствора, добавляют в него 5-6 капель концентрированной соляной кислоты, нагревают на водяной бане 1-2 минуты и добавляют порошка магния	Красный цвет
Реакция с минеральными кислотами	Для проведения анализа к 2–3 мл спиртового раствора жидкого экстракта осторожно прибавляют несколько капель концентрированной серной кислоты	Появляется интенсивная ярко-жёлтая окраска
Реакция с железа (III) хлоридом	К 2–3 мл спиртового раствора по каплям прибавляют 1% раствор хлорида железа (III)	Появляется насыщенная тёмно-коричневая окраска

Определение количество спирта. Для определения количества спирта использовали метод газожидкостной хроматографии. Исследование проводилось на газовом хроматографе Cristal Lux-4000m. Условия проведения методики указано во главе 2.3.4.

Время захвата исследуемого образца определяли путем сравнения времени захвата стандартного рабочего образца, при этом 1,0 мкл исследуемого раствора поочередно пропускали через хроматограф раствора этанола и образец рабочего спирта для получения по меньшей мере 3 хроматограмм для каждого из растворов. Результаты показаны на рисунках 4.9 и 4.10.

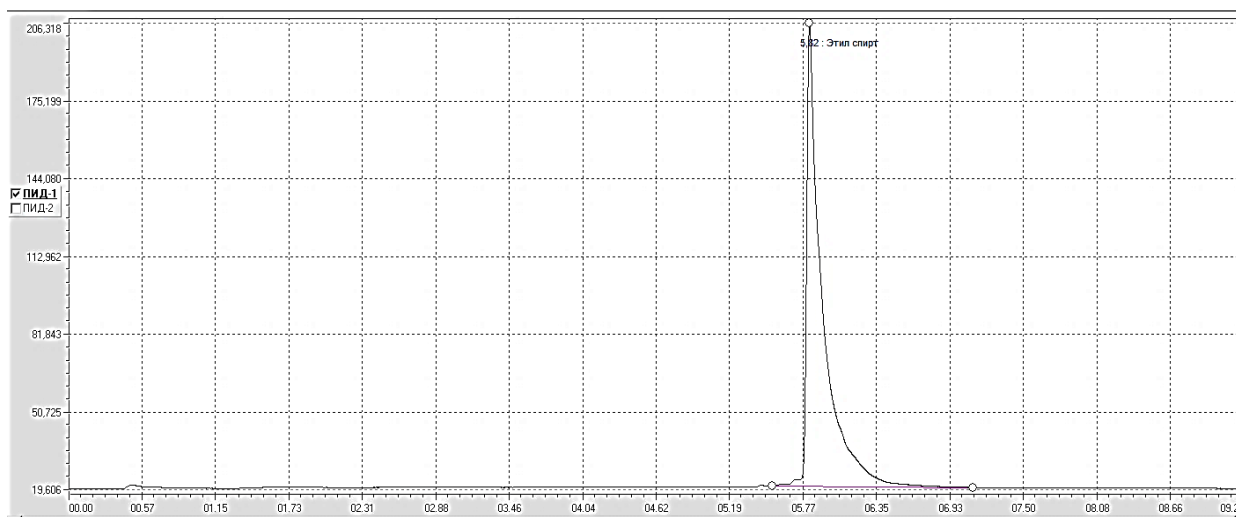


Рисунок 4.10. - Хроматограмма стандартного этилового спирта

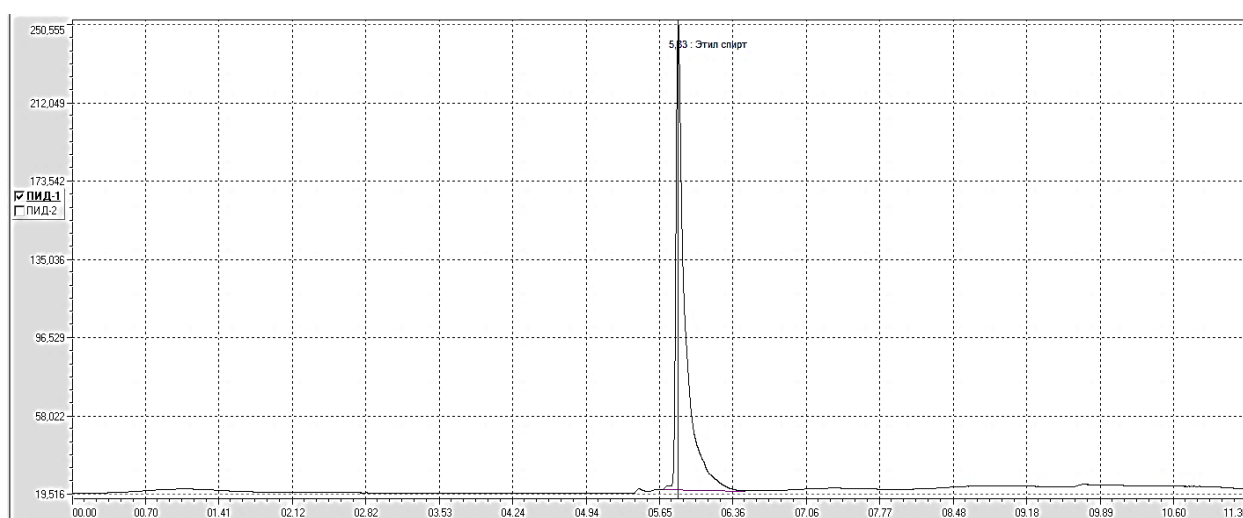


Рисунок 4.11. - Хроматограмма раствора полученного из жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

Анализ газожидкостной хроматограммы, показанной на рисунке 4.10, выявил, что стандартный эталон этилового спирта фиксируется при времени удерживания 5,82 минуты. При исследовании хроматограммы раствора полученного из жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. (см. рисунок 4.11) был зарегистрирован сигнал, совпадающий по времени с удерживанием этилового спирта, что подтверждает его присутствие в анализируемом образце. Согласно результатам, количество спирта, содержащегося в растворе жидком экстракте, составило 39,2%.

4.4.2. Микробиологические исследование раствора “BUXOROI MOMORDICA”

Микробиологическая чистота. Лекарственный препарат должен соответствовать требованиям государственной фармакопеи Республики Узбекистан (5.1.4. Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных препаратов и веществ для фармацевтического применения). В 1 мл раствора жидкого экстракта вообще не должно содержаться *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, общее количество аэробных бактерий и грибов (всего) не должно превышать 10^2 , энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий не должно превышать 10^1 .

Таблица 4.14. - Результаты микробиологического исследования раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

Срок хранения, месяц.	Количество колониеобразующих единиц в 1 г		Наличие бактерий семейств Ps. aeruginosa, St. aureus, Enterobacteria	Исследования на отдельные виды микроорганизмов в (E.coli)
	бактерий	грибов		
Раствор жидкого экстракта, хранившиеся в прохладном месте				
начало	<10	<10	отсутствуют	<10
3	<10	<10	отсутствуют	<10
6	<10	<10	отсутствуют	<10
9	<10	<10	отсутствуют	<10
12	<10	<10	отсутствуют	<10
15	<10	<10	отсутствуют	<10
18	<10	<10	отсутствуют	<10
21	<10	<10	отсутствуют	<10
24	<10	<10	отсутствуют	<10
Раствор жидкого экстракта, хранившиеся при комнатной температуре				
начало	<10	<10	отсутствуют	<10
3	<10	<10	отсутствуют	<10
6	<10	<10	отсутствуют	<10
9	<10	<10	отсутствуют	<10
12	<10	<10	отсутствуют	<10
15	<10	<10	отсутствуют	<10
18	<10	<10	отсутствуют	<10
21	<10	<10	отсутствуют	<10
24	<10	<10	отсутствуют	<10

Как видно из таблицы 4.14., раствор на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. соответствует требованиям государственной фармакопеи

Республики Узбекистан (5.1.4. Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных препаратов и веществ для фармацевтического применения), которая характерно для исследуемого 40% ного раствора “BUXOROI MOMORDICA” полученного на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

4.5. - Исследования стабильности раствора “BUXOROI MOMORDICA”

Стабильность раствора полученного из жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L., была предметом детального исследования. Для эксперимента использовали три серии образцов по 100,0 мл, которые размещали во флаконах согласно стандарту ГОСТ 1807-72. Устойчивость лекарственной формы во многом определяется не только химическими и физическими характеристиками препарата, но и фактическими условиями, а также продолжительностью хранения. В связи с этим, одной из приоритетных задач фармацевтической разработки является установление оптимальных параметров хранения и определения срока годности средства. С целью получения объективной информации применяются как традиционные, так и ускоренные методики оценки стабильности препарата. Для установления срока годности препарата был применён классический метод хранения: образцы выдерживали в стандартных условиях при температуре 20°C, наблюдая за возможными изменениями свойств в течение периода, необходимого для сохранения пригодности лекарственного средства, что обычно составляет от 2 до 5 лет. В соответствии с нормативно-техническими документами, описывающей свойства нового раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта, каждые полгода осуществляли контрольные измерения. В ходе мониторинга оценивались такие параметры, как срок годности, плотность, концентрация этанола, содержание тяжёлых металлов, количество сухого остатка, а также общий объём препарата. Для подтверждения стабильности состава периодически проводились реакции идентификации и количественное определение содержания главных действующих групп соединений.

жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. естественным путем

Срок анализа	В н е щ н и й в и д	П л н н е м е с т а л л ы (н е б о л е е	Т я ж е л н ы е с о е д и н е н и е	Количество галловой кислоты (факт %)	Плотность г/см ³)	Сухой остаток	Срок хранения	Р е з у л ь т а т ы
	С о о т т т т р е б	С о о т т т т р е б	С о о т т т т р е б					П о л о - т е л ь н о
	С о о о	С о о о	С о о о			1,52	месяц	П о л о - т е л ь н о

	о т · т р е б	о т · т р е б	о т · т р е б					л о - т е л ь н о
. 0 3 ·	с о о т · т р е б	с о о т · т р е б	с о о т · т р е б		0 , 9 0 9	1,53	год	п о л о - т е л ь н о
1 · 0 5 ·	с о о т · т р е б	с о о т · т р е б	с о о т · т р е б		0,9002	1,50	1,5 года	п о л о - т е л ь н о
2 · 0 6 ·	с о о т · т р е б	с о о т · т р е б	с о о т · т р е б		0 , 9 0 9	1,50	года	п о л о - т е л ь н о
2 ·	с о	с о	с о		0,9091	1,52	лет 3 месяц	п о

	о т · т р е б	о т · т р е б	о т · т р е б					л о - т е л ь н о
2 · 1 2 ·	с о о т · т р е б	с о о т · т р е б	с о о т · т р е б	0 ,	0 , 9 0 9	1,50		п о л о - т е л ь н о
1 3 · 0 2 ·	с о о т · т р е б	с о о т · т р е б	с о о т · т р е б		0,9091	1,52	месяц	п о л о - т е л ь н о
· 0 3 ·	с о о т · т р е б	с о о т · т р е б	с о о т · т р е б		0,9097	1,53	год	п о л о - т е л ь н о
1 ·	с о о о	с о о о	с о о о		0,9002	1,50	1,5 года	п о

	о т · т р е б	о т · т р е б	о т · т р е б					л о - т е л ь н о
2 · 0 6 ·	С о о т · т р е б	С о о т · т р е б	С о о т · т р е б		0 , 9 0 9	1,50	2 года	П о л о - т е л ь н о
2 · 0 7 ·	С о о т · т р е б	С о о т · т р е б	С о о т · т р е б		0,9091	1,52	лет 3 месяц	П о л о - т е л ь н о
2 · 1 2 ·	С о о т · т р е б	С о о т · т р е б	С о о т · т р е б	0 ,	0 , 9 0 9	1,50		П о л о - т е л ь н о
1 3	С о	С о	С о		0,9091	1,50	месяц	П о

	о т т р е б	о т т р е б	о т т р е б					л о - т е л ь н о
. 0 3 .	С о о т т р е б	С о о т т р е б	С о о т т р е б		0 , 9 0 9	1,52	год	П о л о - т е л ь н о
1 . 0 5 .	С о о т т р е б	С о о т т р е б	С о о т т р е б		0,9002	1,53	1,5 года	П о л о - т е л ь н о

Продолжение таблицы 4.15

Срок анализа	В н е ш н и й в и с д ь	П о д ж и л н ы е м е с т а	Т е л е ж и л н ы е м е с т а	Количество галловой кислоты (факт %)	Плотность г/см ³)	С у х о й о с т а т о	Срок хранения	Р е з у л ь т а т ы
--------------	--	--	---	---	----------------------------------	---	------------------	--

			Л Л Ы (н е б о л е е			к б о л е е		
2 . 0 6 .	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б		0,9097	1 , 5 0	2 года	П о л о - т е л ь н о
2 . 0 7 .	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б		0,9091	1 , 5 0	лет 3 месяц	П о л о - т е л ь н о
2 . 1 2 .	С о о т .	С о о т .	С о о т .	0 ,	0 , 9 0 9	1 , 5 0		П о л о -

	т р е б	т р е б	т р е б					т е л ь н о
1 3 . 0 2 .	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б		0 , 9 0 9	1 , 5 2	месяц	П о л о - т е л ь н о
. 0 3 .	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б		0 , 9 0 9	1 , 5 2	год	П о л о - т е л ь н о
1 . 0 5 .	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б		0,9002	1 , 5 3	1,5 года	П о л о - т е л ь н о
2 . 0 6 .	С о о т . .	С о о т . .	С о о т . .		0,9097	1 , 5 0	2 года	П о л о -

	т р е б	т р е б	т р е б					т е л ь н о
2 . 0 7 .	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б		0,9091	1 , 5 0	лет 3 месяц	П о л о - т е л ь н о
2 . 1 2 .	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б	0 ,	0 , 9 0 9	1 , 5 0		П о л о - т е л ь н о
1 3 . 0 2 .	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б		0,9091	1 , 5 0	месяц	П о л о - т е л ь н о
. 0 3 .	С о о т .	С о о т .	С о о т .		0 , 9 0 9	1 , 5 2	год	П о л о -

	т р е б	т р е б	т р е б					т е л ь н о
1 . 0 5 .	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б		0,9002	1 , 5 3	1,5 года	П о л о - т е л ь н о
2 . 0 6 .	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б		0,9097	1 , 5 0	2 года	П о л о - т е л ь н о
2 . 0 7 .	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б	С о о т . т р е б		0,9091	1 , 5 0	лет 3 месяц	П о л о - т е л ь н о

Результаты проведенных исследований показывают стабильность разработанного раствора во флаконах объемом 100 мл из жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. в течение 2-х лет при хранении в указанной упаковке в

сухом, темном прохладном месте. В результате срок годности раствора жидкого экстракта к применению составляет не менее 2-х лет.

По итогам главы, посвящённой разработке технологии и стандартизации раствора жидкого экстракта на основе плодов *Momordica charantia* L., теоретически обоснована технология получения жидкого экстракта. В рамках исследования изучено влияние концентрации спирта на процесс экстракции, что позволило обосновать степень измельчения сырья и выбрать оптимальный технологический способ экстрагирования. Далее были определены фармако-технологические свойства жидкого экстракта, полученного на основе плодов *Momordica charantia* L. Исследован химический состав полученного жидкого экстракта, включая элементный состав (макро- и микроэлементы), дубильные вещества и аминокислотный профиль.

Стандартизация раствора из жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. проведена с использованием следующих методов:

- определение качественных показателей раствора жидкого экстракта *Momordica charantia* L.;
- микробиологическое исследование раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.;
- исследование стабильности раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

В результате проведённых исследований выбран оптимальный экстрагент, а также установлена степень измельчения сырья для эффективного экстрагирования. Обосновано соотношение сырья и экстрагента, определён технологический способ экстрагирования. Разработан состав и технология получения раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. Определены качественные показатели раствора. Проведено исследование стабильности раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

Глава 5. Исследование безвредности и гипогликемической активности раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

5.1. Исследование острой токсичности раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

Исследование было проведено для изучения острой токсичности раствора жидкого экстракта плодов растения *Momordica charantia* L. на лабораторных крысах обоего пола.

В эксперименте использовался 40% ный раствор спиртового экстракта плодов *Momordica charantia* L., приготовленный в соотношении 1:1. Раствор жидкого экстракта вводился крысам внутривентрикулярно в максимальной дозе для данного вида животных (5 мл/кг массы тела) фракционно с интервалом 3 часа, до достижения общей дозы 20 мл/кг массы тела.

Контрольной группе крыс было назначено равное количество дистиллированной воды. Влияние раствора жидкого экстракта на животных оценивалось путем измерения их массы тела на 3, 7 и 14 день, а также по общему состоянию, включая внешний вид, дыхание, слюноотделение, мочеиспускание и дефекацию.

По завершении периода наблюдения все экспериментальные животные были эвтаназированы с целью выполнения патоморфологического анализа различных органов, включая сердце, тимус, лёгкие, печень, селезёнку, яички, почки и надпочечники. Для каждого органа рассчитывались абсолютная и относительная масса по формуле: $\text{КМ органа, \%} = \frac{\text{масса органа (г)}}{\text{масса животного (г)}} \times 100\%$. Проведение данного исследования дало возможность объективно оценить потенциальные нежелательные эффекты введения экстракта плодов *Momordica charantia* L. у подопытных крыс, а также выявить возможные проявления токсичности.

В течение всего экспериментального курса, начиная с первых суток и вплоть до завершения двухнедельного периода, не регистрировались клинические

признаки интоксикации, патологические изменения в поведении или отклонения по основным физиологическим показателям. На протяжении всего срока наблюдения у животных отсутствовали симптомы отравления.

Сразу после введения водного раствора жидкого экстракта у подопытных животных отмечалось кратковременное повышение двигательной активности в клетках. Однако уже по истечении первого часа наблюдения поведение стабилизировалось, и различия в активности между опытной и контрольной группами практически исчезли. В дальнейшем все животные демонстрировали нормальную подвижность, активно потребляли корм, а их реакция на внешние стимулы оставалась в пределах физиологической нормы. На протяжении всего периода наблюдения не отмечалось изменений во внешнем облике животных (табл. 5.1).

Таблица 5.1. - Острая токсичность и переносимость внутрижелудочного введения раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. у белых крыс. В среднем по 6 белых крыс в каждой серии

Серия опытов и дозы на кг массы	Число животных в серии	Выжило	Смертельный исход	
			Количество	в %
Белые крысы				
I.	Контрольная серия, получавшая дистиллированную воду			
Орально				
5,0	6	6	0	0
10,0	6	6	0	0
15,0	6	6	0	0
20,0	6	6	0	0
II.	Опытная серия – жидкий экстракт плодов Momordica charantia L.			
Орально				
5,0	6	6	0	0
10,0	6	6	0	0
15,0	6	6	0	0
20,0	6	6	0	0

Результаты, представленные в таблице 5.2, свидетельствуют о том, что введение экспериментальным животным раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. внутрь не повлияло на показатели массы тела как у самцов, так и у самок. При сравнении с контролем существенных различий обнаружено не было; значения массы оставались в пределах физиологической нормы на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 5.2. - Прирост веса крыс в процессе острой токсичности (14 дней) внутрижелудочного введения раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. (ЖЭПМХ) у белых крыс. В среднем по 6 белых крыс в каждой серии

Серия опытов и дозы мл/кг массы	Исходный вес, принятый за 100%	Динамика веса <u>в граммах</u> и в процентах		
		у самцов		
		3 дней	7 дней	14 дней
1. Контрольный + дис. воды 20 мл/кг	$\frac{230,0 \pm 0,5}{100}$	$\frac{231,0 \pm 0,3}{0,43}$	$\frac{246,0 \pm 0,2}{6,95}$	$\frac{258,0 \pm 0,3}{12,17}$
2. Опытная серия – жидкий экстракта плодов момордики харанции 20 мл/кг	$\frac{228,0 \pm 0,4}{100}$	$\frac{229,0 \pm 0,4}{0,43}$	$\frac{239,0 \pm 0,3}{4,82}$	$\frac{251,0 \pm 0,4}{10,08}$
		у самок		
1. Контрольный+ дис. воды 20 мл/кг	$\frac{221,0 \pm 0,5}{100}$	$\frac{226,0 \pm 0,5}{2,26}$	$\frac{232,0 \pm 0,5}{4,94}$	$\frac{254,0 \pm 0,2}{14,93}$
2. Опытная серия – жидкий экстракта плодов момордики харанции 20 мл/кг	$\frac{208,0 \pm 0,6}{100}$	$\frac{209,0 \pm 0,6}{0,48}$	$\frac{227,0 \pm 0,4}{8,31}$	$\frac{240,0 \pm 0,5}{15,38}$

После завершения 14-дневного периода наблюдения была проведена эвтаназия экспериментальных крыс с целью последующего патоморфологического исследования их внутренних органов. В дальнейшем показатели абсолютной массы каждого органа использовались для вычисления относительных коэффициентов массы, что позволило объективно сравнить переменные между группами. Анализ полученных данных показал, что введение раствора жидкого экстракта в

максимально допустимых дозах не вызывало статистически значимых изменений массы большинства исследованных внутренних органов (таблица 5.3).

Таблица 5.3. - Средний вес и весовой коэффициент внутренних органов у экспериментальных белых крыс при острой токсичности (14 дней), получавших внутрижелудочного раствора жидкого экстракта плодов момордики харанции (ЖЭПМХ). В среднем по 6 белых крыс в каждой серии

Внутренние органы	Средний вес и весовой коэффициент органов*			
	Серия опытов и дозы на кг массы			
	самцы		самки	
	Контрольные (дистиллированная вода) 20,0 мл/кг	ЖЭПМХ 20,0 мл/кг	Контрольные (дистиллированная вода) 20,0 мл/кг	ЖЭПМХ 20,0 мл/кг
Средний вес тела крыс в граммах	258,0±0,3	251,0±0,4	254,0±0,2	240,0±0,5
Печень	$\frac{3,24 \pm 0,04}{1,25}$ *	$\frac{3,33 \pm 0,02}{1,32}$	$\frac{2,93 \pm 0,02}{1,15}$	$\frac{2,70 \pm 0,02}{1,125}$
Сердце	$\frac{0,290 \pm 0,03}{0,112}$	$\frac{0,295 \pm 0,04}{0,117}$	$\frac{0,285 \pm 0,02}{0,112}$	$\frac{0,305 \pm 0,02}{0,127}$
Селезёнка	$\frac{0,407 \pm 0,04}{0,157}$	$\frac{0,415 \pm 0,04}{0,165}$	$\frac{0,410 \pm 0,03}{0,161}$	$\frac{0,405 \pm 0,02}{0,166}$
Лёгкие	$\frac{0,63 \pm 0,04}{0,244}$	$\frac{0,66 \pm 0,03}{0,262}$	$\frac{0,61 \pm 0,03}{0,240}$	$\frac{0,58 \pm 0,02}{0,241}$
Правая почка	$\frac{0,340 \pm 0,03}{0,131}$	$\frac{0,375 \pm 0,03}{0,149}$	$\frac{0,285 \pm 0,02}{0,112}$	$\frac{0,295 \pm 0,02}{0,122}$
Левая почка	$\frac{0,36 \pm 0,04}{0,139}$	$\frac{0,375 \pm 0,03}{0,149}$	$\frac{0,30 \pm 0,02}{0,1181}$	$\frac{0,285 \pm 0,02}{0,1187}$
Поджелудочная железа	$\frac{0,40 \pm 0,04}{0,155}$	$\frac{0,45 \pm 0,03}{0,179}$	$\frac{0,60 \pm 0,03}{0,236}$	$\frac{0,61 \pm 0,03}{0,254}$
Надпочечная железа	$\frac{0,0185 \pm 0,04}{0,0071}$	$\frac{0,0155 \pm 0,03}{0,0061}$	$\frac{0,0245 \pm 0,2}{0,0096}$	$\frac{0,027 \pm 0,02}{0,0112}$
Тимус	$\frac{0,106 \pm 0,04}{0,041}$	$\frac{0,0945 \pm 0,03}{0,037}$	$\frac{0,162 \pm 0,2}{0,063}$	$\frac{0,172 \pm 0,02}{0,071}$
Правый семенник	$\frac{0,645 \pm 0,03}{0,250}$	$\frac{0,65 \pm 0,03}{0,258}$	-	-
Левый семенник	$\frac{0,68 \pm 0,03}{0,263}$	$\frac{0,695 \pm 0,03}{0,276}$	-	-

Примечание: * (средний вес органа в граммах x 100) /средний вес массы тела крыс

Все экспериментальные животные показали нормальный уровень жира. Кожа вокруг ануса оставалась чистой, формировался твердый стул. Лимфатические узлы не были увеличены. Яички оставались подвижными в мошонке. Открытие грудной клетки показало, что легкие были эластичными, светло-розовыми и не имели сращений. Органы средостения находились в нормальном положении. Тимус имел две явно выраженные конусные доли, блестящие, мягкие и светло-розовые. Сердце обладало простой формой; полости левого и правого желудочков были узкими, в перикарде жидкости не было, эпикард не имел аномалий, миокард практически не содержал волокон. Органы брюшной полости находились в правильном анатомическом порядке, брюшина была светло-розовой, в полости не было инородных тел. При патоморфологическом обследовании печени отчетливо визуализировались все её доли; капсула органа была эластичной, контуры ровные, а поверхность оставалась гладкой и лишённой узловых образований. Ткань печени обладала равномерной красно-коричневой окраской. Анализ поджелудочной железы не выявил признаков кровоизлияний, склеротических изменений или жировой дистрофии. Структура селезёнки отличалась упругостью и насыщенным тёмно-красным оттенком. Почечные капсулы без затруднений удалялись, а на разрезе почечной ткани проявлялись плотные и чётко выраженные слоистые структуры. Надпочечники имели нормальное распределение без патологических отклонений. Морфология желудка и кишечника оставалась без каких-либо изменений по сравнению с контролем. Половые железы (яички и яичники) у опытных животных по форме, размерам и плотности полностью соответствовали аналогичным параметрам у крыс из контрольной группы.

В результате однократного внутрижелудочного введения крысам раствора жидкого экстракта плодов момордики харанции в дозе 20 мл/кг летальность среди животных не была зафиксирована. По классификации К.К. Сидорова, данный экстракт относится к относительно безвредным веществам и классифицируется как VI класс токсичности.

5.2. Исследование хронической токсичности раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. В исследовании была оценена хроническая токсичность раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. на крысах. В эксперименте использовались самцы и самки крыс массой от 155 до 175 г и в возрасте от 2,5 до 3,0 месяцев. Животные были разделены на три группы по восемь особей в каждой. Условная терапевтическая доза экстракта составляла 5 мл/кг, в то время как доза 20 мл/кг была в четыре раза выше условной и приближалась к максимальной дозировке для внутрижелудочного введения. Результаты исследования представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4. – Результаты исследования хронической токсичности раствора жидкого экстракта плодов момордики

Экспериментальная группа		Животные (количество)	
		самцы	самки
1	Контрольная группа	4	4
2	РЖЭПМХ, 5 мл/кг	4	4
3	РЖЭПМХ, 20 мл/кг	4	4

В конце эксперимента была проведена оценка токсического воздействия раствора ЖЭПМХ на различные органы и системы организма. Данные изменения затрагивают функциональное состояние органов и систем, включая периферическую кровь, печень, почки, ЦНС и ССС. Изменения массы тела крыс фиксировались на протяжении эксперимента в различные временные точки: начальное состояние, а также на 15, 30, 45, 60, 75 и 90 дни. Оценка воздействия тестируемого препарата на состояние центральной нервной системы у животных проводилась с использованием метода «открытого поля» по завершении 30-дневного курса введения вещества. Параллельно для комплексного изучения функционального состояния сердца выполнялась электрокардиография, осуществляемая в условиях легкой анестезии. При этом регистрировались параметры сердечного ритма, включая длительность интервалов RR, PQ, QRS и

QT, а также величины амплитуд зубцов Р, R и Т. Дополнительно определялась и анализировалась частота сердечных сокращений.

По завершении 90-дневного эксперимента проводилась комплексная биохимическая оценка воздействия экстракта на функции печени и обменные процессы организма. В частности, определялись показатели активности АЛТ и АСТ, а также фиксировался уровень общего холестерина в крови, что позволяло судить о состоянии гепатоцеллюлярной функции и липидного обмена. Для анализа работоспособности почек применялась нагрузка водой в объеме 2,5%, после чего пробы мочи исследовали с помощью диагностических тест-полосок. Дополнительно измерялись показатель относительной плотности мочи с использованием метода взвешивания и определялись концентрации мочевины и креатинина, что предоставляло данные о фильтрационной способности и метаболических возможностях почек.

В конце эксперимента было проведено макроскопическое исследование внутренних органов животных. Измерялась масса легких, сердца, печени, почек, пищевода и желудка для получения абсолютных значений массы этих органов, необходимых для дальнейших расчетов коэффициентов массы.

Км органа, % = масса органа (г) / масса животного (г) × 100%.

В ходе 90-дневного эксперимента, когда препарат “BUXOROI MOMORDICA” вводился животным внутрижелудочно в дозировках 5 мл/кг и 20 мл/кг, у трёх особей были зафиксированы симптомы интоксикации, завершившиеся летальным исходом (по одному случаю в каждой из исследуемых групп). Данные относительно изменений массы тела под действием препарата представлены в таблице 5.5.

К двадцатому дню проведения опытов у самцов контрольной группы фиксировалось заметное увеличение массы тела относительно исходных значений, причём тенденция сохранялась вплоть до завершения эксперимента. Все исследуемые животные, независимо от принадлежности к группе, демонстрировали положительную динамику прироста массы по сравнению с

начальной массой, причём различий между опытными и контрольными крысами установлено не было.

Таблица 5.5. – Эффекты раствора жидкого экстракта плодов момордики при внутрижелудочном введении в дозах 5 и 20 мл/кг на динамику массы тела крыс (г) в течение 90 дней ($M \pm m$), $n=6$

Продолжительность исследования	Группы исследуемых животных		
	Контрольная группа	В количестве 5 мл/кг	В количестве 20 мл/кг
	самцы		
Первичные данные	160±2	160±3*	159±3*
Двадцатый день	170±2*	171±4*	170±3*
Семь недель	175±3*	180±4*	175±4*
Семидесятый день	182±3*	183±5*	178±5*
Три месяца	192±1*	189±4*	187±6*
	самки		
Первичные данные	175±8	170±7	170±8
Двадцатый день	182±7	175±6	179±8
Семь недель	186±7	176±6	181±6
Семидесятый день	186±5	178±7	184±6
Три месяца	187±6	180±6	191±5

Для справки.

* - различия статистически значимы по сравнению с исходными данными (критерий);

n - количество исследуемых животных

Проведение статистического анализа показало, что у самок, получавших раствор ЖЭПМХ в дозировках 5 и 20 мл/кг на протяжении 90 суток, не отмечалось достоверных изменений темпов набора массы относительно контрольных значений, что свидетельствует об отсутствии негативного воздействия препарата на ростовой процесс. Дополнительно отмечено, что как у самцов, так и у самок, подвергшихся воздействию раствора ЖЭПМХ в указанных дозах, прирост массы тела сохранял положительный характер на протяжении всего периода наблюдения. Помимо этого, после долгосрочного применения препарата была проведена оценка состояния центральной нервной системы у животных обоих полов.

Анализ экспериментальных данных показал, что при введении раствора ЖЭПМХ в дозировках 5 мл/кг и 20 мл/кг на протяжении 90 суток не выявлено каких-либо негативных воздействий на центральную нервную систему у самцов и самок лабораторных крыс. Оценка поведенческих реакций подопытных животных, получавших препарат, не обнаружила достоверных отличий от аналогичных параметров в контрольной группе, что свидетельствует о нейротоксикологической безопасности продолжительного использования препарата в исследуемых дозах (таблица 5.6.). Применение раствора ЖЭПМХ внутриматочным не сопровождалось патологическими изменениями в работе ЦНС, так как основные показатели поведения находились в пределах физиологической нормы на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 5.6. – Данные о влиянии перорального введения раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. на функциональные параметры ЦНС у крыс за 90-дневный период наблюдения, М (Min÷Max), n=6

Показатель	Группа животных		
	Контроль	5 мл/кг	20 мл/кг
самцы			
Пересечений	7,50 (2÷18)	6,67 (0÷18)	3,67 (0÷12)
Вертикальные стойки	0,83 (0÷2)	1,50 (0÷5)	0,67 (0÷3)
Заглядывание в норки	1,00 (0÷4)	0,50 (0÷2)	1,17 (0÷3)
Дефекаций	1,33 (0÷4)	1,00 (0÷4)	1,17 (0÷3)
Уринаций	1,00 (0÷2)	0,50 (0÷1)	0,67 (0÷1)
Умываний	0,33 (0÷2)	0,33 (0÷2)	0,00 (0÷0)
Эмоциональная активность	2,67 (1÷5)	1,83 (0÷4)	1,83 (0÷4)
Все активности	12,00 (6÷25)	10,50 (1÷24)	7,33 (2÷17)
самки			
Пересечений	14,83 (0÷43)	15,33 (4÷34)	13,17 (0÷38)
Вертикальные стойки	2,33 (0÷5)	3,00 (0÷6)	2,33 (0÷4)
Заглядывание в норки	0,83 (0÷2)	0,83 (0÷2)	0,83 (0÷2)

Продолжение таблицы 5.6

Дефекаций	0,83 (0÷2)	1,83 (0÷5)	2,33 (0÷6)
Уринаций	0,83 (0÷3)	0,83 (0÷2)	0,50 (0÷1)
Умываний	1,33 (0÷2)	0,67 (0÷2)	0,33 (0÷1)
Эмоциональная активность	3,00 (0÷6)	3,33 (2÷6)	3,17 (0÷7)
Все активности	21,00 (5÷49)	22,50 (9÷44)	19,50 (3÷50)

Для справки. 1. Критерий Краскела-Уоллиса; 2. n - количество исследуемых животных.

Раствора жидкого экстракта, введенный в дозах 5 мл/кг и 20 мл/кг в течение 90 дней, не оказывает отрицательного влияния на центральную нервную систему крыс обоих полов. Гематологические показатели после приема раствора жидкого экстракта представлены в таблице 5.7.

Таблице 5.7. – Результаты исследования влияния раствора жидкого экстракта плодов момордики на гематологические показатели у крыс при введении в желудок в течение 90 дней, $M \pm m$, M (Min÷Max), n=6

Показатели	Группы животных		
	Контроль	5 мл/кг	20 мл/кг
самцы			
Гемоглобин, г/л	150,64±4,30	154,23±3,15	148,95±3,21
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,54±1,05	11,20±0,46	10,32±0,50
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,31±0,08	5,35±0,09	5,39±0,06
Лейкоцитарная формула, %			
моноциты	5,00(3÷6)	4,50(4÷6)	5,00(4÷6)
лимфоциты	65,33(61÷70)	60,83(57÷64)	61,83(59÷68)
палочкоядерные нейтрофилы	2,83(2÷4)	3,33(2÷6)	3,83(3÷5)
эозинофилы	3,17(2÷5)	3,83(2÷6)	5,00(3÷6)
сегментоядерные нейтрофилы	23,67(21÷26)	27,50(24÷31)*	24,33(19÷29)

Продолжение таблицы 5.7

самки			
Гемоглобин, г/л	152,64±4,25	153,23±3,15	154,95±3,21
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,86±0,38	10,33±0,34	9,66±1,01
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,97±0,22	4,80±0,16	4,84±0,18
Лейкоцитарная формула, %			
моноциты	3,33(2÷5)	3,50(1÷5)	5,00(3÷6)
лимфоциты	61,00(55÷65)	65,50(57÷73)	61,17(57÷66)
палочкоядерные нейтроф.	3,00(1÷5)	3,33(2÷5)	4,00(2÷6)
эозинофилы	3,50(2÷5)	2,67(2÷4)	4,17(3÷5)
сегментоядерн. нейтроф.	29,17(23÷35)	25,00(21÷33)	25,67(24÷28)

Проведённый анализ показывает, что продолжительное введение раствора ЖЭПМХ не вызывает негативных изменений биохимических параметров сыворотки крови, о чём свидетельствует отсутствие статистически значимых различий между опытной и контрольной группами (таблица 5.8).

Таким образом, на протяжении всего периода наблюдения не выявлено отрицательного воздействия препарата на синтез белков, функциональное состояние печени и почек, а также на углеводный и липидный обмен у животных.

Таблица 5.8. – Изменения биохимических параметров сыворотки крови у крыс при пероральном введении раствора жидкого экстракта плодов момордики на протяжении 90 суток, ($M \pm m$), n=6

Показатель	Группа животных		
	Контроль	5 мл/кг	20 мл/кг
Самцы			
Глюкоза, ммоль/л	4,77±0,25	4,81±0,19	4,72±0,38
АлАТ, мккат/л	0,51±0,05	0,51±0,02	0,48±0,02
АсАТ, мккат/л	0,88±0,06	0,91±0,02	0,90±0,04
Белки, г/л	70,81±3,07	71,92±2,00	66,30±2,68

Продолжение таблицы 5.8

Холестерин, ммоль/л	1,66±0,15	1,63±0,02	1,57±0,04
Мочевина, ммоль/л	8,03±0,41	7,93±0,28	7,83±0,50
Креатинин, ммоль/л	0,152±0,009	0,145±0,004	0,154±0,006
Самки			
Глюкоза, ммоль/л	5,26±0,23	5,17±0,27	5,25±0,11
АлАТ, мккат/л	0,60±0,06	0,62±0,04	0,57±0,05
АсАТ, мккат/л	0,81±0,03	0,80±0,04	0,77±0,03
Белки, г/л	62,63±2,37	66,72±0,77	64,87±1,83
Холестерин, ммоль/л	1,45±0,16	1,43±0,12	1,29±0,09
Мочевина, ммоль/л	7,63±0,56	7,73±0,84	7,40±0,83
Креатинин, ммоль/л	0,143±0,007	0,138±0,007	0,134±0,005

Разработанный нами препарат “BUXOROI MOMORDICA” на основе ЖЭПМХ не влияет на белково-синтетические процессы, функционирование печени и почек, а также обмен углеводов и липидов.

5.3. Исследование специфической гипогликемической активности раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L.

5.3.1. Изучение гипогликемической активности раствора жидкого экстракта плодов момордики харанции у крыс на модели аллоксанового диабета первого типа в остром эксперименте

Аллоксановый сахарный диабет (АСД) вызывали подкожным введением свежеприготовленного 10%-ного раствора аллоксана («Хемапол», ЧСФР) в дозе 100 мг/кг массы голодавшим в течении 8-10 часов животным (В.Г.Баранов и соавт.,1983).

Опыты проведены на 40 белых крысах (обоего пола) весом 195-210 г. по 10 животных в серии.

В рамках эксперимента было организовано четыре группы животных: первая - интактные крысы, не подвергавшиеся воздействию патологических факторов и

получавшие перорально дистиллированную воду в дозировке 2,0 мл/кг массы тела; вторая группа - контрольные животные с индуцированным аллоксановым диабетом, которым не проводилось лечения (аллоксан вводился однократно подкожно в дозе 100 мг/кг); третья серия включала крыс с аллоксановым диабетом, получавших на протяжении 14 дней внутрижелудочно раствор жидкого экстракта плодов момордики харанции в дозе 5,0 мл/кг; четвёртая - сравнительная, куда вошли животные с аллоксановым диабетом, которым ежедневно в течение 14 дней перорально вводили таблетки метформина в дозировке 1000 мг/кг. Следует отметить, что в контрольной нелеченой группе из 10 животных выживаемость к шестым суткам наблюдения составила лишь 6 особей (30%), что отражено на рисунке 5.1.

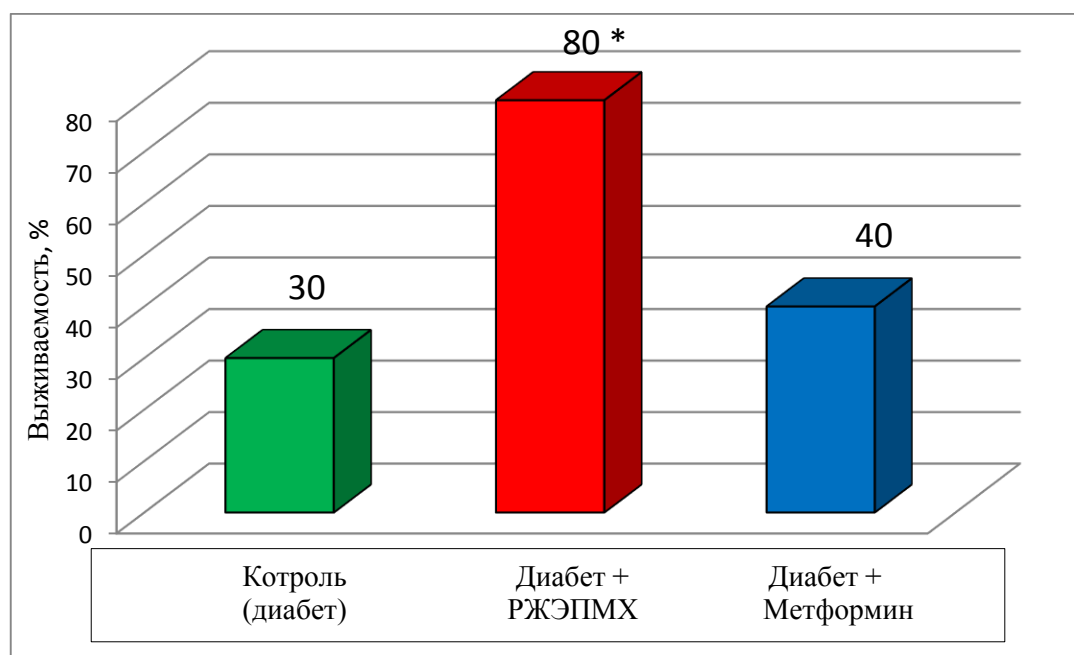


Рисунок 5.1. - Выживаемость животных при внутрижелудочном введении раствора жидкого экстракта плодов момордики харанции (РЖЭПМХ) и «Метрофмина» модели аллоксанового диабета в остром эксперименте

Выживаемость животных, получавших раствор жидкого экстракта плодов момордики харанции (РЖЭПМХ) в дозе 5,0 мл/кг веса, составляла 80%, что значительно выше, чем у контрольной серии.

Сравнительная серия, животные с аллоксановым диабетом, которым вводили внутрижелудочно таблетки метформина 1000 мг/кг в день, выживаемость составляет 40%.

В составе сыворотки крови уровень глюкозы у нелеченых животных на 7-ые сутки после введения аллоксана был выше составлял $14,4 \pm 0,03$ ммоль/л, чем у интактных (здоровых) животных $10,3 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$) (табл.5.9).

Спустя 14 суток эксперимента наблюдалось незначительное снижение концентрации глюкозы в крови, однако данный показатель удерживался на уровне $11,4 \pm 0,03$ ммоль/л, что существенно превышает значения, типичные для интактных (здоровых) животных. Полученные результаты подтверждают формирование диабетического состояния у белых крыс в рассматриваемой модели.

На 7-ые сутки после введения аллоксана уровень глюкозы составлял $14,4 \pm 0,03$ ммоль/л, что на $10,3 \pm 0,01$ ммоль/л выше, чем у интактных животных ($p < 0,05$). На 14-й день уровень глюкозы у животных снизился, но оставался высоким, составляя $11,4 \pm 0,03$ ммоль/л.

Эти результаты говорят о развитии диабета у белых крыс после введения аллоксана. Надежность контроля по критерию Фишера подтверждает, что разница в уровне глюкозы между группами является статистически значимой.

Исследование проводили на крысах, чтобы оценить эффективность раствора жидкого экстракта плодов харанции (РЖЭПМХ) в сравнении с официальным препаратом «Метформин» для лечения диабета, вызванного аллоксаном.

Для этого использовалось 40 крыс, которым ввели аллоксан для экспериментального сахарного диабета. Затем крысы были разделены на группы и получали разные дозы РЖЭПМХ и официального препарата «Метформин». Уровень глюкозы в крови был измерен на 7-е и 14-е сутки эксперимента.

Анализ данных показал, что как РЖЭПМХ, так и препарат «Метформин» обладают гипогликемическим эффектом, способствуя снижению уровня глюкозы в крови. При этом через 7 дней терапии у животных, получавших РЖЭПМХ, концентрация глюкозы в сыворотке составила $7,1 \pm 0,03$ ммоль/л, что оказалось

ниже по сравнению с аналогичным показателем у группы, где применяли «Метформин» ($9,11 \pm 0,04$ ммоль/л).

Таблица 5.9. – Сопоставление выраженности гипогликемического эффекта РЖЭПМХ и препарата «Метформин» у белых крыс с аллоксан-индуцированным диабетом

Серия опытов и дозы на кг веса	Концентрация глюкозы в сыворотке крови, ммоль/л		
	Исходные	7 сутки	14 сутки
1- интактные –дистил. воду 2,0 мл/кг веса	$4,3 \pm 0,03$ (100%)	$4,1 \pm 0,02$ (-4,65%)	$4,0 \pm 0,03$ (-6,97%)
2 – контрольная серия – нелеченные + Аллоксан 100 мг/кг однократно, п/к, + дистил. воду 2,0 мл/кг веса	$4,4 \pm 0,02$ (100%)	$14,4 \pm 0,03$ (227,77%)	$11,4 \pm 0,03$ (159,09%)
Аллоксан 100 мг/кг однократно, п/к + РЖЭПМХ 5,0 мл/кг	$4,5 \pm 0,03$ (100%)	$7,1 \pm 0,03$ (57,77%)	$6,1 \pm 0,03$ (35,55%)
Аллоксан 100 мг/кг однократно, п/к + таблетки «Метформин» 1000 мг/кг	$4,3 \pm 0,03$ (100%)	$9,11 \pm 0,04$ (111,62%)	$8,4 \pm 0,03$ (93,34%)

*- Значение уровень глюкозы в сыворотке крови контрольных животных, дано по отношению интактных животных, а опытной серии по отношению контрольной серии

Таким образом, можно сделать вывод, что исследуемый раствор жидкого экстракта плоды *Momordica charantia* L. и официальный препарат «Метформин» имеют гипогликемическое действие и могут использоваться для лечения сахарного диабета.

5.3.2. Изучение гипогликемической активности раствора жидкого экстракта плодов момордики харанции у белых крыс на модели дексаметазонового сахарного диабета 2 типа

На данном этапе работы была проведена оценка сравнительной эффективности раствора жидкого экстракта плодов момордики харанции

(РЖЭПМХ) и препарата «Метформин» на модели стероид-индуцированного диабета, вызванного применением дексаметазона в дозе 4,0 мг/кг массы тела. Исследовательский протокол предусматривал проведение эксперимента на 40 белых крысах-самках, средняя масса которых колебалась в пределах 210,0–220,0 граммов. Для индукции диабета всем животным, за исключением интактной группы, каждые сутки в течение трёх дней вводили дексаметазон в указанной дозировке. На четвёртые сутки после последнего введения гормона крысы были рандомизированы по группам, образовав контрольную и опытную серии, что позволило далее приступить к оценке эффективности тестируемых гипогликемических средств.

1-серия, интактные- практически здоровые крысы, получавшие внутрижелудочно дистиллированную воду 2,0 мл/кг веса; 2 – контрольная серия - нелеченные крысы с дексаметазоновым диабетом вводили дистиллированную воду 2,0 мл/кг масса внутрижелудочно (в/ж); 3- серии, опытные животные с дексаметазоновым диабетом по схеме, которым внутрижелудочно вводили раствор жидкого экстракта плодов момордики харанции в дозе 5,0 мл/кг веса течение 5-и дней; 4- серия, (сравнительная серия) животные с дексаметазоновым диабетом, которым вводили внутрижелудочно препарат «Метформин» в дозе 1000,0 мг/кг веса в день в течение 5-и дней.

Введение РЖЭПМХ осуществлялось перорально один раз в сутки, начиная с четвёртого дня эксперимента. Результаты показали, что при внутрижелудочном применении в дозировке 5,0 мл/кг отмечалось усиление гипогликемического действия препарата. На восьмые сутки опытов снижение уровня глюкозы под действием РЖЭПМХ составило 12,69%. Аналогичное снижение гликемии наблюдалось и при применении препарата сравнения - «Метформина» в дозе 1000 мг/кг, для которого гипогликемический эффект был зафиксирован на уровне 12,41%. Таким образом, оба средства демонстрировали схожую степень уменьшения концентрации глюкозы в крови крыс в условиях экспериментальной модели.

Таблица 5.10. - Сравнительные гипогликемическое действия раствора жидкого экстракта плодов момордики харанции (РЖЭПМХ) и «Метформина» при дексаметазоновым сахарном диабете 2 типа у белых крыс

Серия опытов и дозы на кг веса	Концентрация глюкозы в сыворотке крови, ммоль/л	
	Исходные	на 8 сутки
1- интактные –дистил.воду 2,0 мл/кг веса	<u>4,3±0,03</u> (100%)	<u>4,1±0,02</u> (-4,65%)
2 – контрольная серия + нелеченные крысы с дексаметазоновым диабетом (4,0 мг/кг однократно в течение 3-х дней в/ж	<u>7,09±0,02*</u> (100%)	<u>7,68±0,01</u> (8,32%)
Дексаметазон по схеме + РЖЭПМХ 5,0 мл/кг	<u>7,09±0,02</u> (100%)	<u>6,19±0,03</u> (-12,69%)
Дексаметазон по схеме + «Метформин» 1000 мг/кг веса	<u>7,09 ±0,02</u> (100%)	<u>6,21±0,03</u> (-12,41%)

*- Значение уровень глюкозы в сыворотке крови контрольных животных, дано по отношению интактных животных, а опытной серии по отношению контрольной серии.

Гипогликемическая активность раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. скорее всего обусловлена наличием в его составе биологически активных веществ, включая полисахариды, аминокислоты и микроэлементы, которые оказывают гипогликемическое действие.

Фармакодинамика РЖЭПМХ обусловлена комплексным воздействием на углеводный обмен: препарат способствует улучшению захвата глюкозы периферическими тканями, стимулирует образование гликогена в скелетной мускулатуре и гепатоцитах, а также активирует процессы окисления глюкозы. Дополнительно наблюдается выраженное угнетение глюконеогенеза в печени. Существенным компонентом механизма действия также является повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, что ведёт к снижению инсулинорезистентности и более эффективному использованию глюкозы клетками организма.

Раствор жидкого экстракта плодов момордики харанции проявляет комплексное терапевтическое действие при сахарном диабете как первого, так и второго типа. Введение РЖЭПМХ в тестируемых дозах в течение 5 дней помогло восстановить процессы использования глюкозы в биохимических процессах.

Таким образом, результаты исследования подтверждают безопасность применения раствора жидкого экстракта в дозах 5,0 мл/кг и его положительное влияние на обмен веществ и уровень глюкозы в крови.

Установлено, что раствор жидкого экстракта плодов момордики харанции обладает защитными и гипогликемическими свойствами в отношении углеводного обмена и не уступает метформину при эквивалентной дозировке 1000 мг/кг массы тела животных.

После проведения обработки полученных данных, включавших как средние величины, так и показатели стандартной ошибки либо минимальные и максимальные значения, для выявления различий между исследуемыми группами применялись как параметрические, так и непараметрические статистические методы. Критический уровень значимости при анализе результатов устанавливался на уровне $P < 0,05$.

Результаты обработаны с использованием Т-критерия Стьюдента, а связь между выживаемостью животных оценивалась с помощью критерия Фишера.

По итогам исследования биологической безопасности и специфической гипогликемической активности жидкого экстракта *Momordica charantia* L. в виде 40% раствора была изучена его острая и хроническая токсичность.

Кроме того, проведено исследование специфической гипогликемической активности раствора жидкого экстракта на лабораторных крысах обоих полов с использованием моделей аллоксанового и дексаметазонового диабета.

Результаты проведённых исследований свидетельствуют о выраженной гипогликемической активности раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. на экспериментальных моделях, что служит основанием для

дальнейших исследований фармакологической активности и идентификации действующих веществ.

Глава 6. Обзор результатов исследования

Анализ имеющихся литературных данных позволяет заключить, что сахарный диабет представляет собой актуальную медико-социальную проблему мирового масштаба, включая Узбекистан и Таджикистан. Сахарный диабет является третьей по распространенности причиной смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Ситуация с сахарным диабетом в Узбекистане и Таджикистане также вызывают серьезную обеспокоенность в сфере здравоохранения. В 2020 году в Узбекистане было зарегистрировано 257 457 случаев сахарного диабета, в том числе 3263 случая среди детей и подростков. В Таджикистане в тот же период было зафиксировано 48 000 случаев данной болезни.

По сведениям Международной Федерации Диабета, (IDF), в 2021 году зарегистрировано 537 миллионов пациентов с диагнозом сахарный диабет, при этом отмечается устойчивая тенденция к росту распространённости патологии. Прогнозы указывают, что к 2045 году общее число больных во всём мире может достичь 783 миллионов человек [111,112].

Расчёты показывают, что в 2021 году доля взрослого населения, страдающего диабетом, составляла 10,5%, а к 2045 году ожидается увеличение этого показателя до 12,3%. Основным фактором, обуславливающим рост заболеваемости, является старение мирового населения, наиболее выраженное в странах со средним доходом, где фиксируется особенно бурный прирост числа новых случаев заболевания.

Анализ возрастных различий выявил, что наиболее низкая распространённость диабета отмечается у взрослых в возрастной категории 20–24 года (2,2% в 2021 году), тогда как среди лиц возрастом 75–79 лет частота диабета достигает 24,0%. В ходе гендерной стратификации установлено, что у женщин распространённость заболевания несколько ниже, чем у мужчин (10,2% против 10,8%). При этом численное превосходство мужской популяции среди больных диабетом в 2021 году составило 17,7 млн человек [111,112].

Вопрос своевременной диагностики сахарного диабета сохраняет острую актуальность, поскольку значительное число случаев заболевания остаётся непризнанным. По данным на 2021 год почти у половины взрослых пациентов наличие диабета не было выявлено, что существенно снижает возможности предотвращения осложнений и уменьшения вероятности преждевременной смертности. Особое беспокойство вызывает тот факт, что 87,5% всех недиагностированных эпизодов приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, а среди них наибольший удельный вес наблюдается в государствах с низкими экономическими показателями — показатель достигает 50,5%. Между тем даже в экономически развитых странах проблема сохраняется: примерно 28,8% людей с этим заболеванием не осведомлены о своём статусе, что подтверждает универсальность проблемы и необходимость совершенствования программ скрининга на всех уровнях здравоохранения.

Среди детского и подросткового населения сахарный диабет 1 типа традиционно преобладает, однако в последние годы отмечается заметное увеличение числа диагностированных случаев сахарного диабета 2 типа в данной возрастной категории. Эта тенденция приводит к дополнительной нагрузке на системы здравоохранения и способствует росту совокупных затрат на медицинскую помощь.

Особое внимание вызывает эпидемиологическая ситуация среди беременных и женщин, недавно перенесших роды. Гипергликемия наиболее часто встречается у женщин в возрастном диапазоне 45–49 лет, где её распространённость достигает 42,3%. Вместе с тем доля беременных в этой старшей возрастной группе остаётся относительно невысокой.

Фармакотерапия сахарного диабета 2 типа представляет собой довольно актуальную проблему, так как сложные режимы лечения, вопросы безопасности и побочные эффекты существующих сахароснижающих препаратов требуют разработки новых лекарственных средств и оптимальных схем комбинированного лечения с традиционными медикаментами. Значительная стоимость современных

медикаментозных средств представляет существенную социальную проблему, поскольку сахарный диабет 2 типа наиболее часто выявляется именно среди социально незащищённых слоёв населения, в том числе пожилых людей, что увеличивает риск преждевременной утраты трудоспособности и быстрой инвалидизации данной категории граждан.

Терапия пациентов с сахарным диабетом 2 типа чаще всего осуществляется с применением пероральных гипогликемических лекарственных средств, доказавших свою эффективность в рутинной клинической практике. В отличие от этого, лечение сахарного диабета 1 типа неизбежно требует назначения инсулина, что делает его доступность напрямую зависимой от экономических возможностей конкретной страны.

В связи с этим вопросы обеспечения стабильного наличия и доступности инсулина и других сахароснижающих препаратов, а также расширения спектра доступных терапевтических средств, остаются одними из наиболее приоритетных направлений деятельности системы здравоохранения в Республике Узбекистан.

В качестве ключевых официальных ресурсов, содержащих сведения о зарегистрированных и разрешённых к использованию сахароснижающих препаратах на территории Республики Узбекистан, используются Государственный реестр лекарственных средств и медицинских изделий, а также отчетные данные Министерства здравоохранения страны.

На сегодняшний день фитотерапия приобретает всё большее значение в арсенале современной клинической и фармацевтической практики. Повышенное внимание к растительным лекарственным средствам объясняется их высокой биологической безопасностью, низкой токсичностью, широким спектром терапевтических эффектов, а также благоприятным соотношением пользы и риска - даже при пролонгированном применении, частота побочных явлений, как правило, минимальна. Все эти аспекты способствуют расширению применения фитотерапевтических средств и их интеграции в комплексное лечение различных заболеваний, включая сахарный диабет [31,14,15,25,26].

Обзор современных научных источников свидетельствует о том, что на сегодняшний день более 150 видов растений обладают выраженными гипогликемическими эффектами. Фитопрепараты, применяемые в терапии сахарного диабета, включают представители самых разнообразных ботанических семейств: к ним относятся растения из семейств Лилейных, Горечавковых, Лютиковых, Рутовых, Розоцветных, Бобовых, Зонтичных, Хвощовых, Ореховых и Гречишных. В то же время, механизмы, лежащие в основе снижения уровня глюкозы конкретными видами растений и комплексными фитосредствами, изучены не в полной мере и продолжают оставаться предметом исследований. Главная роль в антидиабетическом действии таких препаратов отводится наличию различных классов биологически активных соединений, среди которых выделяют полисахариды, флавоноиды, витамины, ферментные комплексы, гормоноподобные вещества, алкалоиды и эфирные масла. Поиск и характеристика новых фитохимических компонентов с потенциалом гипогликемической активности в настоящее время активно продолжаются.

Растительные методы лечения сахарного диабета занимают всё более важное место благодаря ряду факторов, которые благоприятно отражаются на состоянии организма. Включение лекарственных растений в терапевтические схемы при диабете 2 типа оправдано не только для самостоятельного применения, но и в составе комбинированных программ с синтетическими гипогликемическими средствами, что позволяет эффективно воздействовать на различные звенья патогенеза заболевания. Практика показывает, что фитопрепараты редко вызывают нежелательные реакции, а их использование может позволить снизить необходимую дозировку химических лекарств. По мнению ряда исследователей, отдельные флавоноиды способствуют гипогликемическому действию за счёт стимуляции секреции инсулина и активизации процессов транспорта глюкозы в клетках [16,24,29,32].

Учитывая вышеизложенное, актуальность поиска и внедрения новых растительных препаратов для профилактики и поддержки терапии сахарного

диабета остаётся высокой. В рамках данной работы был получен жидкий экстракт из плодов *Momordica charantia* L., при этом для получения оптимальных характеристик исходное сырьё подвергали измельчению до частиц размером 3,0–5,0 мм. Проведены анатомо-диагностические исследование сырья лекарственного растения, фармакогностические, фармако-технологические исследование плоды лекарственного растения *Momordica charantia* L. В качестве экстрагирующего агента использовался 70% этиловый спирт, взятый в равном соотношении с растительным материалом. Анализ компонентного состава полученного экстракта выявил присутствие таких биологически активных веществ, как флавоноиды, полисахариды, белковые соединения, углеводы, дубильные вещества, жирные и эфирные масла, а также другие группы фитохимических соединений. Эти компоненты проявляют выраженные гипогликемические эффекты и оказывают комплексное влияние на метаболические процессы, способствуя регуляции углеводного обмена при сахарном диабете.

В ходе работы были определены и обоснованы метрологические показатели, необходимые для создания эффективной технологии получения ЖЭПМХ с оптимальным составом. Описаны ключевые параметры применяемого сырья, приборного оснащения, вспомогательных веществ, реактивов и методологических подходов, что позволяет всесторонне раскрыть концепцию и методику проведённого исследования.

В результате анализа был разработан и аргументирован рациональный состав ЖЭПМХ, что включало подбор наилучшего соотношения компонентов: в качестве сырья использовали измельчённые до фракций 3,0 - 5,0 мм плоды *Momordica charantia* L., а в роли экстрагента - 70%-й этиловый спирт в пропорции 1:1 относительно массы растительного материала. Такой выбор технологических и составных параметров направлен на достижение максимальной эффективности экстракции биологически активных веществ. Исследован качественное содержание и количественное определение макро и микроэлементного состава жидкого экстракта гипогликемического действия на основе плодов *Momordica charantia* L.

Разработана технология и технологическая схема производства раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. гипогликемического действия.

Проведена стандартизация раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта по качественному и количественному определению содержаний основных групп БАВ. По результатам комплексных экспериментальных исследований определены показатели качества РЖЭПМХ.

В рамках экспериментов на моделях аллоксан-индуцированного и дексаметазон-индуцированного диабета у крыс была подробно изучена не только специфическая гипогликемическая эффективность РЖЭПМХ, но и его биологическая безопасность. Согласно результатам, данное средство классифицируется как относительно малотоксичное (LD50 превышает 15 мл/кг), что соответствует VI классу токсичности по принятой классификации (акт биологических испытаний №01/н от 26.06.2023 г.).

Комплексный анализ результатов физико-химических и фармако-технологических испытаний свидетельствует о целесообразности использования РЖЭПМХ в составе комплексной терапии сахарного диабета, учитывая его профиль безопасности и подтверждённую гипогликемическую активность.

В ходе работы провели микроскопическое и фитохимическое исследования растения *Momordica charantia* L., выращенного в Бухарской области Республики Узбекистан. Также провели фармако-технологические, физико-химические исследование сырья данного лекарственного растения и исследуемого жидкого экстракта. Проведены методики идентификации и количественного определения макро и микроэлементного состава, действующих веществ в составе разработанного жидкого экстракта. На основании данных исследований была впервые разработана технология получения раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта плодов растения *Momordica charantia* L. Впервые проведена стандартизация раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта плодов растения *Momordica charantia* L. Установлены оптимальные

условия хранения раствора жидкого экстракта, а также его стабильность в течение предлагаемого срока хранения.

Биологическими методами исследования была оценена безвредность, а также острая и хроническая токсичность раствора “BUXOROI MOMORDICA” жидкого экстракта, его гипогликемическое действие было исследовано на моделях аллоксанового сахарного диабета первого типа и дексаметазонового сахарного диабета второго типа. Результаты показали, что исследуемый раствор “BUXOROI MOMORDICA” жидкого экстракта обладает гипогликемическим эффектом на экспериментальных животных и способствует восстановлению нарушений функции поджелудочной железы. Данные испытаний показали, что указанный экстракт характеризуется как относительно безопасный и относится к VI классу токсичности согласно акту биологических исследований №01/н от 26.06.2023.

Научная новизна и практическая значимость работы заключаются в комплексном исследовании фармако-технологических подходов и физико-химических характеристик жидкой формы экстракта, что создаёт предпосылки для будущего создания новых гипогликемических фитопрепаратов. На базе проведённых фармако-технологических, физико-химических и биологических работ был не только концептуально обоснован состав, но и разработана технология производства экстракта. В ходе работы был подготовлен проект фармакопейной статьи, посвящённой жидкому экстракту. Разработанный лабораторный регламент был не только реализован в условиях производственной площадки ООО «MEDICAL-PHARMACEUTICAL SERVICE», но и успешно прошёл промышленную апробацию, что подтверждено актом испытаний №01/н от 15.05.2023. Полученные результаты указывают на полную воспроизводимость предложенной технологии в масштабах промышленного производства, при этом процесс не сопровождается какими-либо затруднениями.

Кроме того, отдельные положения диссертационного исследования были интегрированы в образовательные модули на кафедре фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института

имени Абу Али ибн Сино. При этом материалы нашли отражение на лекциях и практических занятиях по разделам, посвящённым твердым формам (порошки, таблетки, капсулы, сборы) и жидким лекарственным формам (растворы, эмульсии, суспензии, капли, экстракты, настои, отвары и настойки).

Принимая во внимание опыт народной медицины по использованию в нём лекарственного растения *Momordica charantia* L., разработан жидкий экстракт на основе плодов лекарственного растения *Momordica charantia* L. Использование плодов *Momordica charantia* L. в качестве лекарственного сырья позволяет сэкономить время при производстве, снизить затраты на производство, а также снизить стоимость продукции. Была проведена сравнительная характеристика данного лекарственного растения с зарубежными препаратами, используемыми для эффективного лечения больных с сахарным диабетом.

Выводы

1. Был проведен анализ и систематизация литературных данных о глобальном распространении сахарного диабета с учетом полового и возрастного состава в различных странах. Разработка эффективных и экономически доступных лекарств для лечения диабета остается важной проблемой в фармацевтической индустрии. На основе литературных данных о лекарственном растении *Momordica charantia* L. было проведено выращивание и культивирование *Momordica charantia* L. в условиях Бухарской области Республики Узбекистан [5-А, 6-А, 9-А, 20-А, 25-А].

2. По результатам выращивания было проведено фармакогностические, фармако-технологические и физико-химические методы исследования плодов *Momordica charantia* L. На основе технологических исследований были установлены рациональные способы получения жидкого экстракта, по требованию фармакопеи Республики Узбекистан. Разработана технологическая схема получения жидкого экстракта. Согласно теории и результатам экспериментальных данных обоснован оптимальный состав разработанного жидкого экстракта на основе плодов *Momordica charantia* L. размером 3,0 – 5,0 мм и 70% спирта этилового в качестве экстрагента. Определены качественные и количественные показатели ЖЭПМХ, по результатам физико-химических исследований определены аминокислотный, элементный, макро- и микроэлементный состав ЖЭПМХ, идентификация дубильных веществ в составе ЖЭПМХ [1-А, 2-А, 4-А, 7-А, 10-А, 16-А, 17-А, 20-А, 23-А, 24-А, 25-А].

3. На основе теоретических данных разработан состав и технология получения раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. Для стандартизации раствора “BUXOROI MOMORDICA” жидкого экстракта проведены качественные показатели и микробиологическое исследование раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. Разработаны показатели стандартизации РЖЭПМХ [15-А, 16-А, 17-А, 25-А, 26-А, 27-А, 29-А].

4. Фармакологические исследование биологической безвредности раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. проведено в эксперименте острой и хронической токсичности раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. Исследование специфической гипогликемической активности раствора жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. проведено у крыс на модели аллоксанового диабета первого типа в остром эксперименте и у белых крыс на модели дексаметазонового сахарного диабета 2 типа [1-A, 2-A, 3-A, 11-A, 24-A].

5. Лабораторный регламент, разработанный для изготовления жидкого экстракта, прошёл промышленную апробацию на базе ООО «MEDICAL-PHARMACEUTICAL SERVICE», что подтверждается актом испытаний №01/н от 15.05.2023. По результатам внедрения было подтверждено, что предложенная технология отличается высокой воспроизводимостью и не вызывает затруднений при масштабировании в производственных условиях. Кроме того, на основе результатов исследования создан проект фармакопейной статьи, регламентирующей параметры жидкого экстракта. Ряд методических и научных наработок, полученных в ходе выполнения диссертационной работы, был интегрирован в учебную программу кафедры фармакологии и клинической фармакологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино для преподавания дисциплин, посвящённых твердым и жидким лекарственным формам. Также получено официальное разрешение МЗ РУз. на производство раствора “BUXOROI MOMORDICA” на основе жидкого экстракта плодов *Momordica charantia* L. №003155 от 18.04.2025 г. [15-A, 16-A, 20-A, 25-A, 26-A].

Рекомендации по практическому применению результатов

Momordica charantia L. является одним из наиболее перспективных лекарственных растений, обладающих способностью снижать уровень глюкозы в крови. В настоящее время ведутся исследования по выделению активных компонентов из семян *Momordica charantia* L. и изучению их роли в регуляции гомеостаза и метаболизма глюкозы. Жидкий экстракт, полученный из плодов данного лекарственного растения, может быть зарегистрирован в качестве лекарственного препарата, а разработанная технология представляет интерес для производителей фитопрепаратов.

Результаты проведённого исследования используются в процессе преподавания следующих дисциплин: фармацевтическая технология, фармацевтическая ботаника, фармакогнозия, фармакология, фармацевтическая химия. Кроме того, материалы исследования включены в лабораторный регламент по производству ЖЭПМХ (№26/6 от 26.06.2023 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Постановление Президента Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева “О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения”. “Свод законов Республики Узбекистан” от 31 октября 2016 г. № 51, статья 583.
2. Президент Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева. Указ “О мерах по коренному совершенствованию системы управления фармацевтической сетью”. “Свод законов Республики Узбекистан” от 13 ноября 2017 г. № 45, статья 116.
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 19 ноября 2007 г. № ПК-731 “О программе модернизации, технического и технологического перевооружения предприятий фармацевтической отрасли на период до 2011 г.”
4. Президент Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева. Постановление от 10 апреля 2020 года № ПП-4670 “О мерах по охране, культивированию, переработке и рациональному использованию имеющихся ресурсов дикорастущих лекарственных растений”.
5. Президент Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева. Постановление правительства от 20 мая 2022 года № 139 “О мерах по организации культивирования и переработки лекарственных растений и их широкого использования в лечении”.
6. Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-416 от 14 июня 2006 года «О мерах поддержки предприятий по производству лекарственных средств и изделий медицинского назначения».
7. Абросимова О.Н. Разработка технологии и состава средства для полости рта на основе фитосубстанций [Текст] / О.Н.Абросимова, Н.С.Пивоварова, М.А.Буракова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – №10(4). – С. 37-45.
8. Асадулаев З.М. Первичные итоги интродукции (*Momordica charantia* L.) В Республике Дагестан [Текст] / З.М.Асадулаев, Б.М.Магомедова, Ю.А.Яровенко // Ботанический вестник северного кавказа. – 2019. – С. 14.

9. Балаболкин, М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей [Текст] / М. И Балаболкин, Е. М Клебанова, В. М Креминская. // Издательство ООО «Медицина». – 2005. – 512 с.
10. Безчаснюк, Е. И. Выбор действующих веществ для создания препарата антидиабетического действия [Текст] / Е. И. Безчаснюк, К. Н. Тораев // Матеріали їх науково-практичної конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації». – Харків, 2015. – С. 22-23.
11. Беяева, Ю. Б., Сахарный диабет в практике терапевта: / Ю.Б. Беяева, Ф.К. Рахматуллов // Учеб. пособие. – Пенза, 2010. – 132 с.
12. Блинова, К.Ф. Лекарственные растения тибетской медицины и их биологическая активность [Текст] / К.Ф. Блинова, А.Н. Бадмаев // Мат. научн. конф. Ленинградского хим-фарм. института. – Л., 1967. – С.147-148.
13. Болтабекова, З.В. Аналитические и фармакотерапевтические аспекты исследования Melissa лекарственной [Текст] / З.В. Болтабекова // Конф. молодых исследователей «Аспирантские чтения – 2000». – Самара: СамГМУ, 2000. – С. 31–32.
14. Буханова, У. Н. Методика определения суммы фруктозанов и фруктозы в сборе «Лорполифит» [Текст] / У. Н. Буханова, Д. М. Попов, Н. Г. Селезнев // Фармация. – 2013. – №1. – С.22–24.
15. Всемирная организация здравоохранения [Текст] / (2010) Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). – 2010. - С. 165–178.
16. Галушина П.С. Момордика-овощ, богатый инулином [Текст] / П.С.Галушина // Императивы устойчивого развития науки и образования: новые проекты, достижения инновации. – 2022. – С. 131-134.
17. Гнездилова, К. И. Технология изготовления настоек различными методами [Текст] / К. И. Гнездилова // Символ науки. – 2018. – №1-2. – С.173-174.
18. Государственная Фармакопея Республики Узбекистан. I изд., I том. [Текст] / [Электронный ресурс Агентство по развитию фармацевтической отрасли

Министерства здравоохранения Республики Узбекистан].

19. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том. II, III. [Текст] / [Электронный ресурс Федеральной электронной медицинской библиотеки Министерства здравоохранения Российской Федерации].

20. Государственный Реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения и медицинской техники, разрешенных к применению в медицинской практике Республики Узбекистан №27, 2023 г. (Рекомендован к печати на заседании Экспертного Совета ГУП “Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники” Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Протокол №4 от 03.03.2023 г.)

21. Государственный Реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения и медицинской техники, разрешенных к применению в медицинской практике Республики Узбекистан №26, 2022 г. (Рекомендован к печати на заседании Экспертного Совета ГУП “Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники” Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Протокол №2 от 03.08.2022 г.).

22. Государственный Реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения и медицинской техники, разрешенных к применению в медицинской практике Республики Узбекистан №25, 2021 г. (Рекомендован к печати на заседании Экспертного Совета ГУП “Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники” Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Протокол №2 от 21.01.2021 г.).

23. Государственный Реестр лекарственных средств и медицинских изделий №24, 2020 (Рекомендован к печати на заседании Экспертного Совета ГУП Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, медицинских изделий и медицинской техники Министерства здравоохранения

Республики Узбекистан (Протокол №1 от 17.01.2020 г.).

24. Грибова О.А. Использование экстрактов растений как регуляторов качественных показателей плодов момордики (*Momordica charantia* L.) [Текст] / О.А.Грибова, Н.В.Медведева, А.М.Пешкова, В.В. Иванищев, В.К. Гинс, М.С. Гинс // Овощи России – 2016. – №1. С. 72-75.

25. Ідентифікація біологічно активних речовин у зборі в умовах аптек [Текст] / О. Ф. Пімінов [и др.]– Інформаційний лист № 68–2015. – К., 2015. – 4 с.

26. Кортиков, В. Н. Полная энциклопедия лекарственных растений [Текст] / В.Н. Кортиков, А. В. Кортиков. – Ростов н/Д: Феникс, 2008. – 797 с.

27. Кутакова, А. М. Перспективы разработки сбора гипогликемического действия в комплексной терапии больных диабетом. [Текст] / М. А. М. Кутакова, В. Н. Давыдов, П. Г. Мизина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2016. – № 6. – С. 40-43.

28. Лесиовская, Е. Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии [Текст] / Е. Е. Лесиовская, Л. В. Пастушенков. - М.: Гэотар-Медиа; 2012. – 590 с.

29. Мизрухина Я.В. Физико-химический анализ и биохимический состав *Momordica charantia* L., интродуцированной в московской области [Текст] / Я.В.Мизрухина, М.С.Гинс // Инновационные процессы в сельском хозяйстве. – 2021. – С. 132-136.

30. Муравьев И.А. Технология лекарств. Изд. 3-е, перепаб. и доп. Том. I, Москва. Медицина 1980 г., 704 с., ил.

31. Наумова Н.Б. Макро и микроэлементный состав вигны, кивано, момордики и бенинказы при тепличном выращивании [Текст] / Н.Б.Наумова, Ю.В.Фотев, Г.А.Бугровская, В.П.Белоусов // Овощи России. – 2015. В. (3) – С. 11-17.

32. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов [Текст] // В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349-354.

33. Реестр лицензий. [Текст] / Перечень юридических лиц, имеющих право на производство, заготовку, оптовую реализацию лекарственных средств // Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан.

34. Сампиев А.М. Фармакогностическое исследование надземной части момордики харанция [Текст] / А.М.Сампиев, А.И.Шевченко, Е.Б.Никифорова, А.И.Морозов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24. – №. 6. – С. 29-35.

35. Синяева И.М. Влияние фитоэлиситоров на меристематическую активность *Allium* сера [Текст] / И.М.Синяева, Н.В.Медведева, О.А.Грибова // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования. – 2017. – №. S12. – С. 251-253.

36. Темирбулатова А.М. Разработка технологии экстракта *Momordica charantia* L. [Текст] / А.М.Темирбулатова // Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии. – 2024. – С. 58.

37. Холова Ш.С. Новое лекарственное растение и фенологические наблюдения за развитием *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) в условиях г. Душанбе [Текст] / Холова Ш. С., Эргашева Г. Н. // ИЛМ ВА ФАНОВАРЇ. – 2013. – Т. 2014. – С. 2015.

38. Шемерянкина Т.Б. Требования к качеству и методам анализа фармакопейных стандартных образцов растительного происхождения. [Текст] / Шемерянкина Т.Б., Саканян Е.И., Меркулов В.А., Бунятян Н.Д., Ковалева Е.Л., Митькина Л.И., Яшкир В.А.. // Ведомости НЦЭСМП. Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал 2014. – С.51-54.

39. Agrawal, R.C. Chemopreventive and anticarcinogenic effects of *Momordica charantia* extract. [Text] / Agrawal, R.C.; Beohar, T. // Asian Pac. J. Cancer Prev – 2010. V. 11 – P. 371–375.

40. Ahmed I. Effects of *Momordica charantia* fruit juice on islet morphology in the

pancreas of the streptozotocin-diabetic rat. [Text] / Ahmed, I., Adeghate, E., Sharma, A. K., Pallot, D. J., & Singh, J. // Diabetes research and clinical practice. 1998. – V. 40(3) – P. 145-151.

41. Ahamad J. ANTIHYPERGLYCEMIC ACTIVITY OF CHARANTIN ISOLATED FROM FRUITS OF MOMORDICA CHARANTIA LINN [Text] // International Research Journal of Pharmacy. – 2019. – T. 10. – №. 1. – P. 61-64.

42. Ahmad, Z. In vitro anti-diabetic activities and chemical analysis of polypeptide-k and oil isolated from seeds of Momordica charantia (bitter gourd). [Text] / Ahmad, Z.; Zamhuri, K.F.; Yaacob, A.; Siong, C.H.; Selvarajah, M.; Ismail, A.; Hakim, M.N. // Molecules – 2012. V. 17 – P. 9631–9640.

43. Ajitha B. Biosynthesis of silver nanoparticles using Momordica charantia leaf broth: Evaluation of their innate antimicrobial and catalytic activities [Text] / B. Ajitha, Yak Reddy, P.S. Reddy. // J Photochem Photobiol B. – 2015. V. 146 – P. 1-9.

44. Akihisa, T. Cucurbitane-type triterpenoids from the fruits of Momordica charantia and their cancer chemopreventive effects. [Text] / Higo, N.; Tokuda, H.; Ukiya, M.; Akazawa, H.; Tochigi, Y.; Nishino, H. // Journal of Natural Products. – 2007. V. 70 – P. 1233–1239.

45. Allen A.P. [Text] / Towards an integration of ecological stoichiometry and the metabolic theory of ecology to better understand nutrient cycling. Allen A.P., Gillooly J.F. // Ecology Letters. – 2009. V. 12. – №5. – P. 369-384.

46. Ammar M.A. Pharmaceutical of Pomegranate on healthy liver and hepatotoxicity induced by Phenylhydrazine in male rats [Text] / Ammar M.A. // Bulletin of Faculty of Science, Zagazig University. – 2024. V. 2023. №. 4. – P. 118-128.

47. Anila, L. Vijayalakshmi, N.R. Beneficial effects of flavonoids from Sesamum indicum, Emblica officinalis and Momordica charantia. [Text] / Anila, L. // Phytother. Res. – 2000. V. 14 – P. 592–595.

48. Annapoorani C.A. / Evaluation of biological activity and qualitative analysis of 2,5-dihydroxybenzoic acid from Momordica charantia fruit [Text] / Annapoorani CA, Manimegalai K. // Int J Pharm Sci Rev Res. – 2013. V. 22(2) P. 89-95.

49. Ayeni, M.J. Phytochemical, proximate and mineral analyses of the leaves of *Gossypium hirsutum* L. and *Momordica charantia* L. [Text] / Ayeni, M.J.; Oyeyemi, S.D.; Kayode, J.; Peter, G.P. // Journal of Natural Science Research. – 2015. V. 5 – P. 99–107.
50. Bailey C. J. Traditional treatments for diabetes from Asia and the West Indies [Text] / Bailey C. J., Day C., Leatherdale B. A. // Practical Diabetes International. – 1986. – V. 3. – №. 4. – P. 190-192.
51. Bajpai, M. Phenolic contents and antioxidant activity of some food and medicinal plants. [Text] / Bajpai, M.; Pande, A.; Tewari, S.K.; Prakash, D. Int. // J. Food Sci. Nutr. – 2005. V. 56, – P. 287–291.
52. Beloin N. Ethnomedicinal uses of *Momordica charantia* (Cucurbitaceae) in Togo and relation to its phytochemistry and biological activity [Text] / Beloin N, Gbeassor M, Akpagana K, Hudson J, de Soussa K, Koumaglo K, et al. // J Ethnopharmacol. – 2005. V. 96(1-2) – P. 49-55.
53. Begum, S. Triterpenes, a sterol and a monocyclic alcohol from *Momordica charantia*. [Text] / Begum, S.; Ahmed, M.; Siddiqui, B.S.; Khan, A.; Saify, Z.S.; Arif, M. Phytochemistry. // 1997. V. 44 – P. 1313–1320.
54. Bharathi L.K. *Momordica* genus in Asia - An overview. [Text] / L.K. Bharathi, K.J. John. // Springer. New Delhi – 2013. – P. 1-147.
55. Braca A. Chemical composition and antimicrobial activity of *Momordica charantia* seed essential oil [Text] / Braca A, Siciliano T, D'Arrigo M, Germanò MP. // Fitoterapia – 2008. V. 79(2). – P. 123-125.
56. Bukhari S.A. Magneto-priming improved nutraceutical potential and antimicrobial activity of *Momordica charantia* L. without affecting nutritive value [Text] / Bukhari SA, Farah N, Mustafa G, Mahmood S, Naqvi SAR. // Appl Biochem Biotechnol. – 2019. V. 188(3) – P. 878-892.
57. Cai, Y. Study on the antitumor and immune-stimulating activity of polysaccharide from *Momordica charantia*. [Text] / Cai, Y.; Liu, M.; Wu, X.; Wang, Z. Liang, C.; Yang, Y. // Pharm. Clin. Res. – 2010. V. 18. – P. 131–134.
58. Chan FK. Bitter melon seed oil increases mitochondrial content in

gastrocnemius muscle and improves running endurance in sedentary C57BL/6J mice. [Text] / Chan FK, Hsu C, Li TC, Chen WH, Tseng KT, Chao PM. // J Nutr Biochem. – 2018. V. 58 – P. 150-157.

59. Chan F.K. Bitter melon seed oil increases mitochondrial content in gastrocnemius muscle and improves running endurance in sedentary C57BL/6J mice. [Text] / Chan FK, Hsu C, Li TC, Chen WH, Tseng KT, Chao PM // J Nutr Biochem. – 2018. V. 58 – P. 150-157.

60. Chang, C.I. Cucurbitane-type triterpenoids from the stems of *Momordica charantia*. [Text] / Chang, C.I.; Chen, C.R.; Liao, Y.W.; Cheng, H.L.; Chen, Y.C.; Chou, C.H. // Journal of Natural Products. - 2008. V. 71 – P. 1327–1330.

61. Chang, L.Y. The Effect of the Total Saponin Extract from the Shoots of *Momordica charantia* L. on Anti-virus HSV-II Activity. [Text] / Chang, L.Y.; Tang, L.; Yan, F.; Wang, S.; Chen, F. // J. Sichuan Univ. – 2004., V. 3. – P. – 43.

62. Cuong D.M. Identification and characterization of phenylpropanoid biosynthetic genes and their accumulation in bitter melon (*Momordica charantia*) [Text] / Cuong DM, Kwon SJ, Jeon J, Park YJ, Park JS, Park SU // Molecules. – 2018. V. 23(2) – P. 469.

63. Chen, J.C. Cucurbitacins and cucurbitane glycosides: Structures and biological activities [Text] / Chen, J.C.; Chiu, M.H.; Nie, R.L.; Cordell, G.A.; Qiu, S.X. // Nat. Prod. Rep. – 2005. V. 22 – P. 386–399.

64. Chen J.C. Eight new cucurbitane glycosides, kuguaglycosides A-H, from the root of *Momordica charantia* L [Text] / Chen JC, Lu L, Zhang XM, Zhou L, Li ZR, Qiu MH. // Helv Chim Acta. – 2008. V. 91(5) – P. 920-930.

65. Chen, J. Trinorcucurbitane and cucurbitane triterpenoids from the roots of *Momordica charantia*. [Text] / Chen, J.; Tian, R.; Qiu, M.; Lu, L.; Zheng, Y.; Zhang, Z. // Phytochemistry. – 2008. V. 69 – P. 1043–1048.

66. Chou, C.H. Bitter melon triterpenes work as insulin sensitizers and insulin substitutes in insulin-resistant cells. [Text] / Chou, C.H.; Liao, M.H.; Chen, T.M.; Cheng, C.H.; Anggriani, R.; Tsai, C.P.; Tseng, H.I.; Cheng, H.L. // J. Funct. Foods. – 2015. V.

13 – P. 214–224.

67. Chowdhury T. M. Exploring the Potential of *Momordica charantia* Fruits Mucilage as a Novel Pharmaceutical Excipient. [Text] / Chowdhury, T. M., Hossain, M. R., Hossain, R., & Sultana, R. // *Journal of Pharmaceutical Research International*. – 2024. – V. 36. – №. 6. – P. 35-42.

68. Ching-Dong C. Novel purification method and antibiotic activity of recombinant *Momordica charantia* MAP30 [Text] / Ching-Dong C, Ping-Yuan L, Yo-Chia C, Han-Hsiang H, Wen-Ling S // *3 Biotech*. – 2017. V. 7(1) – P. 3.

69. Dans A.M. The effect of *Momordica charantia* capsule preparation on glycemic control in type 2 diabetes mellitus needs further studies. [Text] / Dans A.M., Villarruz M.V., Jimeno C.A., Javelosa M.A., Chua J., Bautista R., Velez G.G. // *J Clin Epidemiol*. 2007. – V. 60(6) – P. 554-559.

70. Dhar, P. Antioxidative effect of conjugated linolenic acid in diabetic and non-diabetic blood: An in vitro study. [Text] / Dhar, P.; Chattopadhyay, K.; Bhattacharyya, D.; Roychoudhury, A.; Biswas, A.; Ghosh, S. // *J. Oleo Sci.* – 2007, V. 56 – P. 19–24.

71. Deng YY. Immunomodulatory Activity and Partial Characterisation of Polysaccharides from *Momordica charantia* [Text] / Deng YY, Yi Y, Zhang LF, Zhang RF, Zhang Y, Wei ZC, et al. // *Molecules* – 2014. V. 19(9) – P. 13432-13447.

72. Desai S. Charantin: An important lead compound from *Momordica charantia* for the treatment of diabetes. [Text] / Desai S., Tatke P. // *J Pharmacogn Phytochem.* – 2015. V. 3(6) – P. 163-166.

73. Deng, Y. Comparison of the content, antioxidant activity, and α -glucosidase inhibitory effect of polysaccharides from *Momordica charantia* L. species. [Text] / Deng, Y.; Zhang, M.; Liu, J.; Zhang, Y.; Zhang, R.; Wei, Z. // *Mod. Food Sci. Technol.* – 2014. V – 30 – P. 102–108.

74. Deng, Y.Y. Immunomodulatory activity and partial characterization of polysaccharides from *Momordica charantia*. [Text] / Deng, Y.Y.; Yi, Y.; Zhang, L.F.; Zhang, R.F.; Zhang, Y.; Wei, Z.C.; Zhang, M.W. // *Molecules*. – 2014. – V. 19. – P. 13432–13447.

75. Dong, Y. Studies on the Isolation, Purification and Composition of *Momordica charantia* L. Polysaccharide. [Text] / Dong, Y.; Xu, B.; Lu, Q.; Zha, Q. // Food Sci. – 2005. V. 11 – P. 115-119.

76. Duan, Z.Z. Protection of *Momordica charantia* polysaccharide against intracerebral hemorrhage-induced brain injury through JNK3 signaling pathway. [Text] / Duan, Z.Z.; Zhou, X.L.; Li, Y.H.; Zhang, F.; Li, F.Y.; Su-Hua Q. // J. Recept Signal Transduct Res. – 2015. – V. 35 – P. 523–529.

77. Fang E.F. The bitter fruit with sweet health benefits: A comprehensive synopsis of recent research progress on medicinal properties of *Momordica charantia*. In: Fang EF, Ng TB, editors. Antitumor Potential and other Emerging Medicinal Properties of Natural Compounds [Text] / Fang EF, Ng TB. // Baltimore: Springer – 2013. P. 315-34.

78. Fang, E.F. Bitter gourd (*Momordica charantia*) is a cornucopia of health: A review of its credited antidiabetic, anti-HIV, and antitumor properties. [Text] / Fang, E.F.; Ng, T.B. // Curr. Mol. Med. – 2011., V. 11. – P. 417–436.

79. Fan, T. Optimization of enzymolysis-ultrasonic assisted extraction of polysaccharides from *Momordica charantia* L. by response surface methodology. [Text] / Fan, T.; Hu, J.; Fu, L.; Zhang, L. // Carbohydr. Polym. – 2015. V. 115 – P. 701–706.

80. Fang, E.F. The MAP30 protein from bitter gourd (*Momordica charantia*) seeds promotes apoptosis in liver cancer cells in vitro and in vivo. [Text] / Fang, E.F.; Zhang, C.Z.Y.; Wong, J.H.; Shen, J.Y.; Li, C.H.; Ng, T.B. // Cancer. Lett. – 2012. V. 324 – P. 66–74.

81. Fang, E.F. *Momordica charantia* lectin, a type II ribosome inactivating protein, exhibits antitumor activity toward human nasopharyngeal carcinoma cells in vitro and in vivo. [Text] / Fang, E.F.; Zhang, C.Z.Y.; Ng, T.B.; Wong, J.H.; Pan, W.L.; Ye, X.J.; Chan, Y.S.; Fong, W.P. // Cancer Prev. Res – 2012., V. 5 – P. 109–121.

82. Ghaffar F. DPPH Radical Scavenging Assay, Biological Activities, Nutritional Composition and Quality Parameters of *Momordica charantia* Seeds Grown in District CHarsadda, KPK, Pakistan [Text] / Ghaffar F, Kainatm B, Shah HU, Rahman IU. Pak J // Sci Ind Res Ser B Biol Sci. – 2017. V. 60(2) – P. 80-86.

83. Grover J. K. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. [Text] / Grover J. K., Yadav S., Vats V. // Journal of ethnopharmacology. – 2002. – V. 81. – №. 1. – P. 81-100.
84. Guarniz W. Momordica Charantia L. variety from Northeastern Brazil: Analysis of Antimicrobial Activity and Phytochemical Components [Text] / Guarniz W, Canuto K, Ribeiro P, Dodou H, Magalhaes K, Sa K. // Pharmacog J. – 2019. V. 11(6) – P. 1312-1324.
85. Guevara, A.P. Acylglucosyl sterols from Momordica charantia. [Text] / Guevara, A.P.; Lim-Sylianco, C.Y.; Dayrit, F.M.; Finch, P. // Phytochemistry. – 1989. V. 28 – P. 1721–1724.
86. Guevara A.P. Acylglucosyl sterols from Momordica charantia [Text] / Guevara AP, Lim-Sylianco CY, Dayrit FM, Finch P. // Phytochemistry. – 1989. V. 28(6) – P. 1721-1724.
87. Han, C. Hypoglycaemic activity of saponin fraction extracted from Momordica charantia in PEG/salt aqueous two-phase systems. [Text] / Han, C.; Hui, Q.; Wang, Y. // Nat. Prod. Res. – 2008. V. 22 – P. 1112–1119.
88. Habicht, S.D. Quantification of antidiabetic extracts and compounds in bitter gourd varieties. [Text] / Habicht, S.D.; Kind, V.; Rudloff, S.; Borsch, C.; Mueller, A.S.; Pallauf, J.; Yang, R.Y.; Krawinkel, M.B. // Food Chem. – 2011. V. 126 – P. 172–176.
89. Harinantenaina, L. Momordica charantia constituents and antidiabetic screening of the isolated major compounds [Text] / Harinantenaina, L.; Tanaka, M.; Takaoka, S.; Oda, M.; Mogami, O.; Uchida, M.; Asakawa, Y. // Chem. Pharm. Bull. – 2006. V. 54 – P. 1017–1021.
90. Horax R. Total phenolic contents and phenolic acid constituents in 4 varieties of bitter melons (Momordica charantia) and antioxidant activities of their extracts [Text] / Horax R, Hettiarachchy N, Islam S. // J Food Sci. – 2005. V. 70(4) – P. 275-280.
91. Hsiao, P.C. Antiproliferative and hypoglycemic cucurbitane-type glycosides from the fruits of Momordica charantia. [Text] / Hsiao, P.C.; Liaw, C.C.; Hwang, S.Y.; Cheng, H.L.; Zhang, L.J.; Shen, C.C.; Hsu, F.L.; Kuo, Y.H. // J. Agric. Food Chem. –

2013. V. 61 – P. 2979–2986.

92. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition [Text] / Brussels, Belgium: 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org>

93. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th edition [Text] / Availableat: 2021. URL: <http://www.diabetesatlas.org>

94. Jabeen, U. Isolation and characterization of potential food preservative peptide from *Momordica charantia* L. [Text] / Jabeen, U.; Khanum, A. Arabian J. // Chem. – 2017. V. 10 – P. 3982–3989.

95. Jia S. Recent advances in *Momordica charantia*: Functional components and biological activities [Text] / Jia S, Shen M, Zhang F, Xie J. // Int J Mol Sci. – 2017. V. 18(12) – P. 1-25.

96. Joseph B. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. [Text] / Joseph B., Jini D. // Asian Pac J Trop Dis. – 2013. V. 3(2) – P. 93-102.

97. Kang, J. Effects of *Momordica charantia* polysaccharide on in vitro ruminal fermentation and cellulolytic bacteria. [Text] / Kang, J.; Zeng, B.; Tang, S.; Wang, M.; Han, X.; Zhou, C.; Tan, Z. // Ital. J. Anim. Sci. – 2017., V – 16. – P. 226–233.

98. Keller, A.C. Saponins from the traditional medicinal plant *Momordica charantia* stimulate insulin secretion in vitro. [Text] / Keller, A.C.; Ma, J.; Kavalier, A.; He, K.; Brillantes, A.M.B.; Kennelly, E.J. // Phytomedicine – 2011. V. 19 – P. 32–37.

99. Leung, S.O. The immunosuppressive activities of two abortifacient proteins isolated from the seeds of bitter melon (*Momordica charantia*) [Text] / Leung, S.O.; Yeung, H.W.; Leung, K.N. // Immunopharmacology – 1987 V. 13 – P. 159–171.

100. Liu, C.H. Antioxidant triterpenoids from the stems of *Momordica charantia*. [Text] / Liu, C.H.; Yen, M.H.; Tsang, S.F.; Gan, K.H.; Hsu, H.Y.; Lin, C.N. // Food Chem. – 2010. V. 118 – P. 751–756.

101. Lin, J.Y. Determination of total phenolic and flavonoid contents in selected fruits and vegetables, as well as their stimulatory effects on mouse splenocyte proliferation. Food Chem. [Text] / Lin, J.Y.; Tang, C.Y. // Food Chem. – 2007. V. 101 –

P. 140–147.

102. Liu, J.Q. New cucurbitane triterpenoids and steroidal glycoside from *Momordica charantia*. [Text] / Liu, J.Q.; Chen, J.C.; Wang, C.F.; Qiu, M.H. // *Molecules*. – 2009., V. 14. – P. 4804–4813.

103. Li S.S. Purification and partial characterization of two lectins from *Momordica charantia* [Text] / Li S.S. // *Experientia*. – 1980. V. 36(5) – P. 524-527.

104. Liu R. In vitro studies on newly developed variety of *Momordica charantia* L. Hualien No. 1 and its metabolites analysis [Text] / Liu R, Gupta SK, Liaw S, Chyuan J-H, Tsay H-S // *Int J Integ Biol*. – 2011. V. 11(3) – P. 155-160.

105. Mahatmanto, T. Review seed biopharmaceutical cyclic peptides: From discovery to applications [Text] / Mahatmanto, T. // *Pept. Sci*. – 2015. – V. 104 – P. 804–814.

106. Makhija M. Evaluation and comparison of antibacterial activity of leaves, seeds and fruits extract of *Momordica charantia* [Text] / Makhija M, Ahuja D, Nandy BC, Gautam S, Tiwari K, Awasthi A, et al. // *Res J Pharm Biol Chem Sci*. – 2011. V. 2(2). – P. 185-192.

107. Mala M. Silver nanoparticles synthesis using *Coccinia Grandis* (L.) voigt and *Momordica Charantia* L, its characterization and biological screening [Text] / Mala M., Hepsibah A.H., Jothi G.J. // *J Bionanosci*. – 2017. V. 11(6) – P. 504-513.

108. Matsuda M. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. [Text] / Matsuda M., DeFronzo R. A. // *Diabetes care*. – 1999. – V. 22. – №. 9. – P. 1462-1470.

109. Miyahara Y. Studies on the constituents of *Momordica charantia* L. II. isolation and characterization of minor seed glycosides, momordicosides C, D and E [Text] / Miyahara Y, Okabe H, Yamauchi T. // *Chem Pharm Bull*. – 1981. V. 29(6) – P. 1561-1566.

110. M.E. Abalaka. Antibacterial activity of chromatographically separated pure fractions of whole plant of *Momordica charantia* L (Cucurbitaceae) [Text] / Abalaka ME, Onaolapo JA, Inabo HI, Olonitola OS. // *Adv Environ Biol* – 2010. V. 4(3) P. 509-514.

111. Ma, L. Two new bidesmoside triterpenoid saponins from the seeds of *Momordica charantia* L. [Text] / Ma, L.; Yu, A.H.; Sun, L.L.; Gao, W.; Zhang, M.M.; Su, Y.L.; Liu, H.; Ji, T. // *Molecules*. – 2014. V. 19 – P. 2238–2246.
112. Meng, Y. Preparation of an antitumor and antiviral agent: Chemical modification of α -MMC and MAP30 from *Momordica charantia* L. with covalent conjugation of polyethylene glycol. [Text] / Meng, Y.; Liu, S.; Li, J.; Meng, Y.; Zhao, X. // *Int. J. Nanomed.* – 2012. V. 7 - P. 31–33.
113. Murakami, T. Medicinal foodstuffs. XXI. Structures of new cucurbitane-type triterpene glycosides, goyaglycosides-a,-b,-c,-d,-e,-f,-g, and-h, and new oleanane-type triterpene saponins, goyasaponins I, II, and III, from the fresh fruit of Japanese *Momordica charantia* L. [Text] / Murakami, T.; Emoto, A.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M. // *Chem. Pharm. Bull.* – 2001. V. 49 – P. 54–63.
114. Najafi, P.; Performance, blood metabolites and immunocompetence of broiler chicks fed diets included essential oils of medicinal herbs. [Text] / Najafi, P.; Torki, M. // *Journal of Animal and Veterinary Advances*. – 2010. V. 9. P. 1164–1168.
115. Ng, T.B. A sterol glycoside fraction from *Momordica charantia* seeds with an inhibitory action on lipid metabolism in vitro. [Text] / Ng, T.B.; Wong, C.M.; Li, W.W.; Yeung, H.W. // *Biochem. Cell Biol.* – 1986. V. 64 P. 766–771.
116. Okabe H. Studies on the constituents of *Momordica charantia* L. III. Characterization of new cucurbitacin glycosides of the immature fruits. (1). Structures of momordicosides G, F1, F2 and I. [Text] / Okabe H., Miyahara Y., Yamauchi T. // *Chem Pharm Bull.* – 1982. V. 30(11). – P. 3977-3986.
117. Okabe, H. Studies on the constituents of *Momordica charantia* L. Isolation and characterization of momordicosides A and B, glycosides of a pentahydroxycucurbitane triterpene. [Text] / Okabe, H.; Miyahara, Y.; Yamauchi, T.; Miyahara, K.; Kawasaki, T. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1980. – V. 28. – №. 9. – P. 2753-2762.
118. Okabe H. Studies on the constituents of *Momordica charantia* L. IV. Characterization of the new cucurbitacin glycosides of the immature fruits. (2) Structures

of the bitter glycosides, momordicosides K and L. [Text] / Okabe H, Miyahara Y, Yamauchi T. // Chem Pharm Bull. – 1982. V. 30(12). – P. 4334-4340.

119. Panda, B.C. Pectic polysaccharide from the green fruits of *Momordica charantia* (Karela): Structural characterization and study of immunoenhancing and antioxidant properties. [Text] / Panda, B.C.; Mondal, S.; Devi, K.S.P.; Maiti, T.K.; Khatua, S.; Acharya, K.; Islam, S.S. // Int. J. Mol. Sci. – 2017. V. 18, 2555. – P. 19–25.

120. Panlilio B.G. A lanostane aldehyde from *Momordica charantia* [Text] / Panlilio BG, Macabeo APG, Knorn M, Kohls P, Richomme P, Kouam SF, et al. // Phytochem Lett. – 2012. V. 5(3) – P. 682-684.

121. Park H. Antioxidant and α -glucosidase inhibitory activities of fresh bitter melon and change of charantin and lutein content upon brining and blanching treatments of pickling [Text] / Park H, Moon B, Kim S. // Korean J Food Sci Technol. – 2018. V. 50(4) – P. 430-436.

122. Patel, T. Isolation, characterization and antimicrobial activity of charantin from *Momordica charantia* linn. [Text] / Patel, T.; Parmar, K.; Bhatt, Y.; Patel, Y.; Patel, N.M. // Fruit. Pharm. Clin. Res. – 2010. V. 2 – P. 629–634.

123. Patel S. Isolation, characterization and antimicrobial activity of charantin from *Momordica Charantia* Linn. fruit [Text] / Patel S, Patel T, Parmar K, Bhatt Y, Patel Y, Patel NM. // Int J Drug Dev Res. – 2010. V. 2(3). – P. 629-634.

124. Perez J.L. Metabolite profiling and in vitro biological activities of two commercial bitter melon (*Momordica charantia* Linn.) cultivars [Text] / Perez JL, Jayaprakasha GK, Patil BS. // Food Chem. – 2019. V. 288 – P. 178-186.

125. Perez J.L. Separation and Identification of Cucurbitane-Type Triterpenoids from Bitter Melon. In: Jayaprakasha GK, Patil BS, Pellati F, editors. Instrumental Methods for the Analysis and Identification of Bioactive Molecules [Text] / Perez JL, Jayaprakasha GK, Patil BS. // Texas: American Chemical Society – 2014. – P. 51-78.

126. Peumans, W.J. Ribosome-inactivating proteins from plants: More than RNA N-glycosidases. [Text] / Peumans, W.J.; Hao, Q.; van Damme, E.J. // FASEB J. – 2001., V – 15. – P. 1493–1506.

127. Popovich D.G. Bitter melon (*Momordica charantia*) triterpenoid extract reduces preadipocyte viability, lipid accumulation and adiponectin expression in 3T3-L1 cells [Text] / Popovich D.G., Li L., Zhang W. // *Food Chem Toxicol.* – 2010. – V. 48. - №. 6. – P. 1619-1626.
128. Puri, M. Ribosome inactivating proteins (RIPs) from *Momordica charantia* for anti viral therapy. [Text] / Puri, M.; Kaur, I.; Kanwar, R.K.; Gupta, R.C.; Chauhan, A.; Kanwar, J.R. *Curr. // Mol. Med.* – 2009. V. 9 – P. 1080-1094.
129. Pu, Z. Characterization of the enzymatic mechanism of -momorcharin, a novel ribosome-inactivating protein with lower molecular weight of 11,500 purified from the seeds of bitter gourd (*Momordica charantia*). [Text] / Pu, Z.; Lu, B.Y.; Liu, W.Y.; Jin, S.W. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. V. 229 – P. 287-294.
130. Qader, S.W. Antioxidant, total phenolic content and cytotoxicity evaluation of selected Malaysian plants. [Text] / Qader, S.W.; Abdulla, M.A.; Chua, L.S.; Najim, N.; Zain, M.M.; Hamdan, S. // *Molecules* – 2011. V. 16 – P. 3433-3443.
131. Raish, M. *Momordica charantia*, polysaccharides ameliorate oxidative stress, hyperlipidemia, inflammation, and apoptosis during myocardial infarction by inhibiting the nf_β signaling pathway. [Text] / Raish, M. // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2017. V – 97. – P. 544–551.
132. Raman, A. Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae). [Text] / A. Raman, C. Lau // *Phytomedicine.* – 1996. – V. 2/ - P. 349–362.
133. Raza, H. Modulation of xenobiotic metabolism and oxidative stress in chronic streptozotocin-induced diabetic rats fed with *Momordica charantia* fruit extract. [Text] / Raza, H.; Ahmed, I.; John, A.; Sharma, A.K. J. // *Biochem. Mol. Toxicol.* – 2000. – V. 14 – P. 131–139.
134. Rodriguez D.B. Carotenoid pigment changes in ripening *Momordica charantia* fruits. [Text] / Rodriguez DB, Raymundo LC, Lee T-C, Simpson KL, Chichester CO. // *Ann Bot-London.* – 1976. V. 40(3) – P. 615-624.

135. Rohajatien U. Bitter melon (*Momordica charantia* L) fruit decreased blood glucose level and improved lipid profile of streptozotocin induced hyperglycemia rats [Text] / Rohajatien U., Harijono H., Estiasih T., Sriwahyuni E. // *Curr Res Nutr Food Sci.* – 2018. V. 6(2) – P. 359-370.
136. Saeed M.K. Nutritional analysis and antioxidant activity of bitter gourd (*Momordica charantia*) from Pakistan. [Text] / Saeed MK, Shahzadi I, Ahmad I, Ahma R, Shahzad K, Ashraf M, et al. // *Pharmacologyonline.* – 2010. V. 1 – P. 252-260.
137. Saeed, S. Antibacterial activities of *Mentha piperita*, *Pisum sativum* and *Momordica charantia*. [Text] / Saeed, S.; Tariq, P. Pak. // *Jurnal of Botany.* – 2005. V – 37. P. – 997.
138. Saengsai J. Antibacterial and antiproliferative activities of plumericin, an iridoid isolated from *Momordica charantia* vine [Text] / Saengsai J, Kongtunjanphuk S, Yoswatthana N, Kummalue T, Jiratchariyakul W. // *Evid-Based Compl Alt.* – 2015. V. 2015 – 10 Pages.
139. Saini R.K. Keum Characterization of nutritionally important phytoconstituents in bitter melon (*Momordica charantia* L.) fruits by HPLC-DAD and GC-MS [Text] / R.K. Saini, Y.S. Keum // *J Food Meas Charact.* – 2017. V. 11(1) – P. 119-125.
140. Shao, P. Microwave-assisted extraction and purification of chlorogenic acid from by-products of *Eucommia Ulmoides* Oliver and its potential anti-tumor activity. [Text] / Shao, P.; Zhang, J.F.; Chen, X.X.; Sun, P.L. // *J. Food Sci. Technol.* – 2015. V. 52(8)49 – P. 25-34.
141. Subratty A. H. Bitter melon: an exotic vegetable with medicinal values Subratty. [Text] / A. H. Gurib-Fakim, F. Mahomoodally // *Nutrition & Food Science.* – 2005. – V. 35. – №. 3. – P. 143-147.
142. Suzuki, R. Occurrence of conjugated linolenic acid in flesh and seed of bitter gourd. [Text] / Suzuki, R.; Arato, S.; Noguchi, R.; Miyashita, K.; Tachikawa, O. // *J. Oleo Sci.* – 2001. V. 50 – P. 753–758.

143. Svobodova B. Bioactive properties and phenolic profile of *Momordica charantia* L. medicinal plant growing wild in Trinidad and Tobago [Text] / Svobodova B, Barros L, Calhella RC, Heleno S, Alves MJ, Walcott S, et al. // *Ind Crop Prod.* – 2017. V. 95 – P. 365-373.
144. Swarna J. *Agrobacterium rhizogenes* - mediated hairy root induction of *Momordica charantia* Linn. and the detection of charantin, a potent hypoglycaemic agent in hairy roots [Text] / Swarna J, Ravindhran // *R. Res J Biotechnol.* – 2012. V. 7(4) P. 227-231.
145. Tan, H.F. Polysaccharide with antioxidant, α -amylase inhibitory and ACE inhibitory activities from *Momordica charantia*. [Text] / Tan, H.F.; Gan, C.Y. // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2016. V – 85. – P. 487–496.
146. Tan, S.P. An optimised aqueous extract of phenolic compounds from bitter melon with high antioxidant capacity. *Antioxidants* [Text] / Tan, S.P.; Stathopoulos, C.; Parks, S.; Roach, P. – 2014. V. 3 – P. 814–829.
147. Teoh S. L. The effect of topical extract of *Momordica charantia* (bitter gourd) on wound healing in nondiabetic rats and in rats with diabetes induced by streptozotocin. [Text] / Teoh S. L., Latiff A. A., Das S. // *Clinical and experimental dermatology.* – 2009. – V. 34. – №. 7. – P. 815-822.
148. Thiruvengadam M. Establishment of *Momordica charantia* hairy root cultures for the production of phenolic compounds and determination of their biological activities [Text] / Thiruvengadam M, Praveen N, Maria John KM, Yang Y-S, Kim S-H, Chung I-M. // *Plant Cell Tiss Organ Cult.* – 2014. V. 118(3) P. 545-557.
149. Tsuzuki, T. Tumor growth suppression by γ -eleostearic acid, a linolenic acid isomer with a conjugated triene system, via lipid peroxidation. [Text] / Tsuzuki, T.; Tokuyama, Y.; Igarashi, M.; Miyazawa, T. *Carcinogenesis* – 2004. V. 25 – P. 16-24.
150. Upadhyay A. A review on salient pharmacological features of *Momordica charantia* [Text] / Upadhyay A, Agrahari P, Singh DK. // *Int J Pharmacol.* – 2015. V. 11(5) P. 405-413.

151. Villarreal-La Torre. Antimicrobial activity and chemical composition of *Momordica Charantia*: A review [Text] / Villarreal-La T., Guarniz V.E, Silva-Correa W. S., Cruzado-Razco C., Siche, R. // *Pharmacognosy Journal*. – 2020. V. 12 №. 1 – P.-213-222.
152. Villarreal-La Torre, V. E. Antimicrobial activity and chemical composition of *Momordica Charantia*: A review [Text] / Villarreal-La Torre, V. E., Guarniz, W. S., Silva-Correa, C., Cruzado-Razco, L., Siche, R. // *Pharmacognosy Journal*. – 2020. V. 12(1). – P.
153. Vincken, J.P. Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom [Text] / Vincken, J.P.; Heng, L.; de Groot, A.; Gruppen, H. // *Phytochemistry* – 2007., V. 68 – P. 275–297.
154. Viridi J. et al. Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia* [Text] / Viridi, J., Sivakami, S., Shahani, S., Suthar, A. C., Banavalikar, M. M., & Biyani, M. K. // *Journal of ethnopharmacology*. – 2003. – V. 88. – №. 1. – P. 107-111.
155. Wang, H. Ribosome inactivating protein and lectin from bitter melon (*Momordica charantia*) seeds: Sequence comparison with related proteins [Text] / Wang, H.; Ng, T.B. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998., V. 253. – P. 143–146.
156. Wang S. Molecular cloning and functional analysis of a recombinant ribosome-inactivating protein (alpha-momorcharin) from *Momordica charantia* [Text] / Wang S, Zhang Y, Liu H, He Y, Yan J, Wu Z, et al. // *Appl Microbiol Biotechnol*. – 2012. V. 96(4) – P. 939-950.
157. Wen, L.J. Study on extracting and antioxidant activity of flavonoids from *Momordica charantia* L [Text] / Wen, L.J.; Liu, W.F. // *Food Sci.* – 2007., V. 9 – P. 42.
158. Xia, K. The effect of the total saponin extract from the seeds of *Momordica charantia* L. on anti-virus HSV-I and RSV activity. [Text] / Xia, K.; Yan, F.; Ye, Y.; Tang, L. // *J. Sichuan Univ.* – 2007. V. 1.
159. Xu, B. Determination on total saponins of *Momordica charantia* L. by spectrophotometry [Text] / Xu, B.; Dong, Y. // *Food Sci.* – 2005. V. 10 – P. 165–169.
160. Xu, X. Anti-diabetic properties of *Momordica charantia* L. polysaccharide in

alloxan-induced diabetic mice. Int. [Text] / Xu, X.; Shan, B.; Liao, C.H.; Xie, J.H.; Wen, P.W.; Shi, J.Y. // J. Biol. Macromol. – 2015. – V. 81. – P. 538–543.

161. Yuan, X. Purification and characterisation of a hypoglycemic peptide from *Momordica charantia* L. [Text] / Yuan, X.; Gu, X.; Tang, J. // Var. abbreviata Ser. Food Chem. – 2008., V. 111. – P. 415–420.

162. Zhao, G.T. Cucurbitane-type triterpenoids from the stems and leaves of *Momordica charantia*. [Text] / Zhao, G.T.; Liu, J.Q.; Deng, Y.Y.; Li, H.Z.; Chen, J.C.; Zhang, Z.R.; Qiu, M.H. // Fitoterapia. – 2014. V. 95 – P. 75–82.

163. Zhang, B. Purification and characterisation of an antifungal protein, MCha-Pr, from the intercellular fluid of bitter melon (*Momordica charantia*) leaves [Text] / Zhang, B.; Xie, C.; Wei, Y.; Li, J.; Yang, X. // Protein Expr. Purif. – 2015., V. 107 – P. 43–49.

164. Zhang F. A mini-review of chemical and biological properties of polysaccharides from *Momordica charantia*. [Text] / Zhang F., Lin L., Xie J. // Int J Biol Macromol. – 2016. V. 92 – P. 246-253.

165. Zhang, L.J. Cucurbitane-type glycosides from the fruits of *Momordica charantia* and their hypoglycaemic and cytotoxic activities [Text] / Zhang, L.J.; Liaw, C.C.; Hsiao, P.C.; Huang, H.C.; Lin, M.J.; Lin, Z.H.; Kuo, Y.H. // J. Funct. Foods. - 2014. V. 6 – P. 564–574.

166. Zhang, L.J. Cucurbitane-type triterpenes and glycoside from the rind of wild *Momordica charantia* and their anti-inflammatory and cytotoxic activities [Text] / Zhang, L.J.; Huang, H.T.; Liaw, C.C.; Huang, S.Y.; Lin, Z.H.; Kuo, Y.H. // Planta Medica. – 2016. V. 81 – P. 1–381.

167. Zhang, F. A mini-review of chemical and biological properties of polysaccharides from *Momordica charantia*. [Text] / Zhang, F.; Lin, L.; Xie, J. // Int. J. Biol. Macromol. – 2016. – V. 92. – P. 246–253.

168. Zhang, P.P. Study on the antimicrobial activities of the extracts from *Momordica charantia* L. [Text] / Zhang, P.P.; Liu, J.F.; Wang, C.L.; Ye, Y.T.; Xie, J.H. // Nat. Prod. Res. – 2008. V. 20. – P. 721–724.

169. Zhang, L.Y. Bacteriostatic Activity of Total Saponins from Balsam Pear (*Momordica charantia*) against *Staphylococcus aureus*. [Text] / Zhang, L.Y.; Wang, Y.T.; Geng, L.J. // J. Microbiol. – 2011. V. 1. – P. – 012.

170. Zhu F. Alpha-momorcharin, a RIP produced by bitter melon, enhances defense response in tobacco plants against diverse plant viruses and shows antifungal activity in vitro [Text] / Zhu F, Zhang P, Meng YF, Xu F, Zhang DW, Cheng J, et al. // Planta. – 2013. V. 237(1) – P. 77-88.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-A] Самадов, Б.Ш. Фармакологические свойства и химический состав лекарственного растительного сырья “*Momordica charantia* L” [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Жалилова, Ф.С. Жалилов, Н.А. Муродова // Новый день в медицине научно-реферативный, духовно-просветительский журнал. – ISSN2181-712X. – Узбекистан. – 2020. – №1,29. – С. 379-381.

[2-A] Samadov, B.Sh. Pharmacological properties and chemical composition “*Momordica charantia* L” [Text] / B.Sh. Samadov, F.S. Jalilova, D.A. Ziyaeva, D.Sh. Sharipova, N.X. Ozodova, H.U. Norova, O.V. Kudina // New Day in Medicine Scientific-abstract, spiritual and educational journal. – ISSN2181-712X – Uzbekistan. – 2020. – №2 (30/2). – P. 234-236.

[3-A] Самадов, Б.Ш. Применение в народной медицины плоды лекарственного растения *Momordica charantia* L [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Джалилов, Д.Х. Юлдашева, Ф.С. Джалилова, М.М. Болтаев, Ш.Ш. Мелибоева // Журнал химии товаров и народной медицины. – ISSN (онлайн)-2181-2977. – Узбекистан. – 2022. – №1(4). – С. 117–133.

[4-A] Самадов, Б.Ш. Химический состав лекарственного растения *Momordica charantia* L, применяемого в народной медицине [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Джалилов, Д.Х. Юлдашева, Ф.С. Джалилова, М.М. Болтаев, Ш.Ш. Мелибоева // Журнал химии товаров и народной медицины. – ISSN (онлайн)-2181-2977. – Узбекистан. – 2022. – №1(4). – С. 134–161.

[5-А] Самадов, Б.Ш. Анатомическое строение лекарственного растения *Momordica charantia* L [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Джалилов, Ф.С. Джалилова // Журнал химии товаров и народной медицины. – ISSN (онлайн)-2181-2977. – Узбекистан. – 2022. – №1(5). – С. 123–149.

[6-А] Самадов, Б.Ш. Лекарственные формы на основе лекарственного растения *Momordica charantia* L [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Джалилов, С.М. Мусазода, Ф.С. Джалилова // Журнал химии товаров и народной медицины. – ISSN (онлайн)-2181-2977. – Узбекистан. – 2023. – №2(1). – С. 139–162.

[7-А] Самадов, Б. Ш. Химический состав и технология получения сухого экстракта на основе плодов *Momordica charantia* L, выращенного в Бухарской области республики Узбекистан [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Джалилов, С.М. Мусозода // Наука и инновация. – ISSN2312-3648. – Душанбе, Таджикистан. – 2023. – №2. – С. 82-91.

[8-А] Самадов, Б. Ш. Микроскопическое исследование структурно - морфологического строения лекарственного растения *Momordica charantia* L выращенного в Бухарской области республики Узбекистан [Текст] / Б.Ш. Самадов // Наука и инновация. – ISSN2312-3648. – Душанбе, Таджикистан. – 2023. – №3. – С. 125-133.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[9-А] Самадов, Б. Ш. Выращивание лекарственного растения «*Momordica charantia* L» в условиях Бухарской области [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Жалилов, Ф.С. Жалилова // Вестник науки и образования. – ISSN2312-8089. – Москва, Российская Федерация. – 2020. – № 21-1(99). – С. 92-98.

[10-А] Самадов, Б. Ш. Химический состав лекарственного сырья “*Momordica charantia* L”, выращенного в условиях Бухарской области республики Узбекистан [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Жалилов, Ф.С. Жалилова, Э.М. Шарипова // Вестник науки и образования. – ISSN2312-8089. – Москва, Российская Федерация. – 2021. – № 15-1(118). – С. 106-110.

[11-A] Samadov, B. Sh. The use of the medicinal plant *Momordica charantia* L in folk medicine [Text] / B.Sh. Samadov // Asian journal of pharmaceutical and biological research. – ISSN2231-2218. – Tamilnadu, India. – 2022. – № 11(2). – С. 338-346.

[12-A] Samadov, B. Sh. The chemical composition of the medicinal plant *Momordica charantia* L used in folk medicine [Text] / B.Sh. Samadov // Thematics Journal of Chemistry. – ISSN2250-382X. – New Delhi, India. – 2022. – № 6(1). – P. 36-51.

[13-A] Samadov, B. Sh. Anatomical structure of the medicinal plant *Momordica charantia* L [Text] / B.Sh. Samadov // Thematics Journal of Botany. – ISSN2250-379X. – New Delhi, India. – 2022. – № 6(1). – P. 12-21.

[14-A] Самадов, Б. Ш. Гиполипимидемическая активность сырья плоды Момордика харанция (*Momordica charantia* L) [Текст] / Б.Ш. Самадов, М.М. Болтаев, Ш.Ш. Мелибоева, Ф.С. Жалилов // Central asian academic journal of scientific research. – ISSN2181-2489. – Ташкент, Узбекистан. – 2022. – № 2(8). – С. 26-35.

[15-A] Samadov, B. Sh. Prospects for obtaining dosage forms based on *Momordica charantia* L [Text] / B.Sh. Samadov, F.S. Jalilova, F.S. Jalilov // Scientific progress. – ISSN2181-1601. – Tashkent, Uzbekistan. – 2022. – № 3(8). – С. 29-32.

[16-A] Samadov, B. Sh. Prospects for obtaining dosage forms based on localized Indian pomegranate [Text] / B.Sh. Samadov, F.S. Jalilova, F.S. Jalilov // Scientific progress. – ISSN2181-1601. Tashkent, Uzbekistan. – 2022. – № 3(8). – С. 33-41.

[17-A] Samadov, B. Sh. Composition and technology of collection of *Momordica charantia* L obtained from medicinal plant raw materials [Text] / B.Sh. Samadov, F.S. Jalilova, F.S. Jalilov // Scientific progress. – ISSN2181-1601. – Tashkent, Uzbekistan. – 2022. – № 3(8). – С. 42-48.

[18-A] Samadov, B. Sh. Analysis of the components of the collection of medicinal plant raw materials of *Momordica charantia* L [Text] / B.Sh. Samadov, F.S. Jalilova, F.S. Jalilov // Scientific progress. – ISSN2181-1601. – Tashkent, Uzbekistan, – 2022. – № 3(8) – С. 49-57.

[19-A] Самадов, Б. Ш. Гиполипимидемическая активность лекарственного растения Момордика харанция [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Жалилов, Ф.С. Жалилова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. ISSN 1190-472X (Online). – Воронеж, Российская Федерация. – 2022. – № 89. – С. 57-69.

[20-A] Самадов, Б. Ш. Лекарственные формы на основе лекарственного растения *Momordica charantia* L [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Жалилов, Ф.С. Жалилова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – ISSN 1190-472X. (Online). – Воронеж, Российская Федерация. – 2022. – № 90. – С. 10-18.

[21-A] Самадов, Б. Ш. Исследование структурно-морфологического строения лекарственного растения *Momordica charantia* L [Текст] / Б.Ш. Самадов // Научный фокус. – Москва, Российская Федерация. – 2022. – № 1(3). – С. 309-321.

[22-A] Самадов, Б. Ш. Антиоксидантная активность момордика харанция (*Momordica charantia* L) [Текст] / Б.Ш. Самадов, Т.Т. Шамсиева // Научный фокус. – Москва, Российская Федерация. – 2022. – № 1(4). – С. 81-89.

[23-A] Самадов, Б. Ш. Химический состав плоды “*Momordica charantia* L” выращенного в условиях Бухарской области республики Узбекистан [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Жалилова, Ф.С. Жалилов // Матеріали ІХ Міжнародної науково-практичної internet-конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології». – ISSN 2519-2655. – Харків, НФаУ. – Редакційна колегія. – 2021. – С. 3-7.

[24-A] Самадов, Б. Ш. Фармакологическая свойства и химический состав лекарственного растительного сырья “*Momordica Charantia* L” [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Жалилова, Ф.С. Жалилов, Н.А. Муродова // Матеріали ІV Міжнародної науково-практичної конференції. – ISSN 2412-0456. – Харків, НФаУ. – 2020. – С. 426-430.

[25-A] Самадов, Б. Ш. Перспективы использования лекарственного сырья момордика харанция для создания новых лекарственных средств [Текст] / Б.Ш. Самадов, Н.В. Дубинина, Н.В. Дубініна, Б.Ш. Самадов, И.Ю. Тищенко, І.Ю. Тіщенко // Матеріали ІV Міжнародної науково-практичної конференції. – ISSN 2412-0456. – Харків, НФаУ. – 2020. – С. 92.

[26-A] Samadov, B. Sh. Prospects for obtaining dosage forms based on *Momordica charantia* L [Text] / B.Sh. Samadov, F.S. Jalilova, F.S. Jalilov // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали IX наук. -практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – ISSN 615.1. – Тернопіль: ТНМУ. – 2022. – Р. 37.

[27-A] Samadov, B. Sh. Composition and technology of collection of Indian pomegranate obtained from medicinal plant raw materials [Text] / B.Sh. Samadov, F.S. Jalilova, F.S. Jalilov // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали IX наук. -практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – ISSN 615.1. – Тернопіль: ТНМУ. – 2022. – Р. 40.

[28-A] Samadov, B. Sh. Analysis of the components of the collection of medicinal plant raw materials of Indian pomegranate [Text] / B.Sh. Samadov, F.S. Jalilova, F.S. Jalilov // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали IX наук. -практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – ISSN 615.1 – Тернопіль: ТНМУ. – 2022. – Р. 43.

[29-A] Samadov, B. Sh. Prospects for obtaining dosage forms based on localized Indian pomegranate [Text] / B.Sh. Samadov, F.S. Jalilova, F.S. Jalilov // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали IX наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – ISSN 615.1 – Тернопіль: ТНМУ. – 2022. – Р. 169.

[30-A] Самадов, Б. Ш. Антимикробная активность лекарственного растительного сырья “*Momordica charantia* L.” [Текст] / Б.Ш. Самадов, Ф.С. Жалилов, Ф.С. Жалилова, Н.В. Дубинина // Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження: матеріали IV Міжнар. наук. -практ. інтернет-конф. – Харків, НФаУ. – 2022. – С. 77-79.