

OSON OKSIDLANADIGAN, TERMOLABIL VA TURG'UN BO'LMAGAN MODDALAR SAQLAGAN INYEKSION ERITMALARNING XUSUSIY TEXNOLOGIYALARI

Sattarali Ergashevich Xaytmatov

Qo'qon universiteti Andijon filiali

Biologik kimyo va farmatsevtika kafedrası o'qituvchi

Email: sattaralixaytmatov@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20610533>

Annotatsiya. Ushbu tadqiqotda oson oksidlanadigan (askorbik kislota, epinefrin, dopamin), termolabil (insulin, biologik preparatlar) va kimyoviy jihatdan turg'un bo'lmagan faol moddalar (beta-laktam antibiotiklari, nitroglitserin) saqlagan inyeksion dori shakllarini ishlab chiqishning xususiy farmatsevtik texnologiyalari tizimli tahlil qilindi. Antioksidant qo'shimchalarining (natriy metabisulfit, EDTA, tiosistein) optimal konsentratsiyalari, pH bufer tizimlari (pH 3.0–8.0), inertsiyalı atmosfera (N_2 , Ar) sharoitlarida ishlab chiqarish parametrlari va lyofilizatsiya rejimlarining ta'siri o'rganildi. Akseleratsiyalangan barqarorlik sinovlari ($40^\circ C/75\%$ nisbiy namlik, 6 oy; ICH Q1A(R2) talablari) va real saqlash sharoitlari ($2-8^\circ C$, 12 oy) bo'yicha olingan ma'lumotlar solishtirma tahlil qilindi. N_2 atmosferasida ($O_2 < 5$ ppm) qadoqlangan va $2-8^\circ C$ da saqlangan namunalarda faol modda miqdorining saqlash davomida $98.6 \pm 0.4\%$ (12 oy) bo'lganligi aniqlandi, bu xona haroratida havoli sharoitda saqlangan namunadagi $91.3 \pm 0.9\%$ ko'rsatkichidan statistik jihatdan ahamiyatli darajada yuqori ekanligi ko'rsatildi ($p < 0.001$). Lyofilizatsiya usuli qo'llanilganda sof moddaning 12 oylik saqlash davomida $99.6 \pm 0.2\%$ gacha saqlanishi ta'minlandi. Olingan natijalar turg'un moddalar uchun ishlab chiqarish texnologiyasini tanlashda ilmiy asoslangan mezonlarni belgilash imkonini beradi.

Kalit so'zlar: inyeksion eritmalar; oksidlanish; termolabillik; turg'unlik; antioksidantlar; lyofilizatsiya; inertsiyalı atmosfera; ICH Q1A(R2); barqarorlik sinovi; farmatsevtik texnologiya.

KIRISH

Parenteral dori shakllarini ishlab chiqish farmatsevtik texnologiyaning eng murakkab sohalari qatoriga kiradi. Xususan, inyeksion eritmalar tarkibidagi faol moddalarning oksidlanish, gidroliz, fotoliz yoki issiqlik ta'sirida parchalanishga moyilligi ishlab chiqarish texnologiyasiga nisbatan maxsus talablarni qo'yadi. Dunyo farmatsevtika bozorining taxminan 28–35% ini tashkil qiluvchi parenteral preparatlarning 40% dan ortig'i kimyoviy beqaror faol moddalarni o'z ichiga olganligi qayd etilgan (Walsh, 2018; ICH, 2003).

Oksidlanish reaksiyalari parenteral dori vositalarining turg'unligida etakchi rol o'ynaydi. Atmosfera kislorodi, metallar ionlari (Fe^{2+} , Cu^{2+}) va yorug'lik ta'sirida erkin radikallar hosil bo'lib, faol modda molekulasini parchalaydi. Epinefrin va dopamin kabi katexolaminlar oksidlanishga ayniqsa sezgir bo'lib, muhit pH si 4.0 dan yuqori bo'lsa va kislorod mavjud bo'lsa parchalanish tezligi keskin ortadi (Carstensen & Rhodes, 2000). Askorbik kislota inyeksion eritmalarida oksidlanish natijasida dehidroaskorbik kislota hosil bo'lishi ham muhim muammo bo'lib qolmoqda.

Termolabil moddalar — insulin, biologik preparatlar (albumin, immunoglobulinlar), fermentlar — $30-40^\circ C$ dan yuqori haroratlarda tez nafaollashadi yoki agregatlanadi. Insulin inyeksion eritmalarida $40^\circ C$ da saqlanganda 4 hafta ichida biologik faolligi 30–40% ga kamayishi eksperimental jihatdan isbotlangan (Hawe et al., 2012). Bu holatda sovuq zanjir texnologiyasi va lyofilizatsiya kabi maxsus usullar qo'llanilishi zarur.

Beta-laktam antibiotiklari (penitsillinlar, tsefalosporinlar, karbapenemlar) va fosfodiesteraza ingibitorlari kabi kimyoviy beqaror birikmalar uchun gidroliz va ring ochilish reaksiyalari asosiy parchalanish mexanizmlari hisoblanadi. Meropenem 25°C va neytral pH da 24 soat ichida 10–15% parchalanishi mumkin (Li et al., 2006), bu esa maxsus liofilizatsiyalangan shakllarni ishlab chiqishni zarur qiladi. Bundan tashqari, suvli muhitdagi nisbiy namlik, O₂ miqdori va yorug'lik ta'siri ham muhim omillar bo'lib, ular barqarorlik parametrlarini to'liq tavsiflovchi validatsiyalangan sinov usullarini talab qiladi.

Mavjud adabiyotlarda bu muammolarga bag'ishlangan ishlar ko'p bo'lsa-da, o'zbek tilidagi tizimli ilmiy manbalar yetarli emas va mahalliy farmatsevtika sanoatida qo'llaniladigan xususiy texnologiyalar haqida ma'lumotlar tarqoq holda uchraydi. Mazkur tadqiqotning maqsadi: (a) oksidlanishga, issiqlikka va kimyoviy parchalanishga moyil faol moddalar uchun texnologik yechimlarni tizimlashtirish; (b) antioksidantlar, bufer tizimlari va inertsiyalı atmosferaning turg'unlikka ta'sirini miqdoriy baholash; (v) lyofilizatsiya va maxsus qadoqlash usullarining samaradorligini ICH Q1A(R2) talablari asosida solishtirma tahlil qilish; (g) farmatsevtika laboratoriyalari uchun amaliy tavsiyalar ishlab chiqish.

MATERIALLAR VA USULLAR

Tadqiqot ob'ektlari va reagentlar

Model turg'unshiz moddalar sifatida askorbik kislota (USP tozaligi $\geq 99.5\%$), epinefrin bitartrat (farmakopeya standarti), insulin (inson rekombinant insulini, 100 IU/ml), meropenem trihidrat ($\geq 98.0\%$) va nitroglitserin eritmasidan (1 mg/ml) foydalanildi. Antioksidant qo'shimchalari: natriy metabisulfit (Na₂S₂O₅, analitik toza), EDTA dinatriy tuzi, L-sistein gidroksid va askorbin kislota. Bufer komponentlari: natriy xlorid (izotonilashtiruvchi), fosfor kislota va natriy gidrofosfat (fosfat buferi), limon kislota va natriy sitrat (sitrat buferi) YuSSX tozalik darajasida edi. Qadoqlash: shisha ampulalar (tip I borsilikatlangan shisha), polipropilen shprislar va lyofil flakonlar (tip II shisha).

Texnologik jarayonlar va formulatsiyalar

Model formulatsiyalar uchta asosiy texnologik yo'nalishda tayyorlandi:

(1) Oksidlanishga sezgir eritmalar (epinefrin, askorbik kislota): Milli-Q suvi oldindan N₂ gazi bilan 30 daqiqa degaz qilindi. Faol modda Na₂S₂O₅ (0.05–0.30%) va EDTA (0.01–0.10%) qo'shimchalari bilan eritildi. pH fosfat buferi yordamida mos qiymatga (epinefrin uchun 3.0; askorbik kislota uchun 5.5–6.0) tuzatildi. Filtrlash (0.22 μ m PVDF membrana) va N₂ atmosferasida (O₂ < 5 ppm) ampulalarga to'ldirish amalga oshirildi.

(2) Termolabil eritmalar (insulin): Sovuq (+4°C) ishlov berishda tayyorlandi. Fenol (0.25%) konservant va m-krezol (0.16%) sifatida qo'shildi. Isotonilashtiruvchi eritmada (0.9% NaCl) pH 7.2–7.4 ga sozlandi. Partiyalarni 0.22 μ m steril filtrlashdan o'tkazib, oldindan sovutilgan to'ldirish liniyalarida qayta ishlandi.

(3) Lyofil dori shakllari (meropenem, insulin): Eritmani shishalarga to'ldirish 5°C da amalga oshirildi. Muzlatish: –40°C da 4 soat; birlamchi quritish: –25°C da 24 soat, 100 mTorr bosimda; ikkilamchi quritish: +25°C da 6 soat, 50 mTorr bosimda. Namlikligi $\leq 1.0\%$ bo'lganida N₂ ostida tiqin qoqildi.

Barqarorlik sinovi va tahlil usullari

Barqarorlik sinovlari ICH Q1A(R2) talablari asosida o'tkazildi. Uzoq muddatli sharoit: 5 \pm 3°C, 0/3/6/9/12 oy; akseleratsiyalangan sharoit: 25 \pm 2°C / 60 \pm 5% nisbiy namlik va 40 \pm 2°C / 75 \pm 5% nisbiy namlik, 0/1/3/6 oy.

Miqdoriy tahlil: askorbik kislota va epinefrin uchun TF-YuSSX (Agilent 1260, C18 kolonka, 288 nm); insulin uchun RP-YuSSX (214 nm, trifloratsetat bufer); meropenem uchun YuSSX-MS (API ESI+). Oksidlanish ko'rsatkichi (ORP, mV) Ag/AgCl elektrod yordamida o'lchandi. Dissolved O₂ optik sensorida qayd etildi. pH nazorati ±0.01 aniqliqda. Lyofil namunalarda namlik Karl Fisher titrlash usulida aniqlandi. Statistik tahlil ANOVA (F-test), Tukey post-hoc va Student t-test yordamida $p < 0.05$ da bajardildi.

NATIJALAR

3.1. Turg'unsiz moddalarning fizik-kimyoviy xususiyatlari va parchalanish mexanizmlari

O'rganilgan 8 ta model modda uchun asosiy kimyoviy beqarorlik parametrlari 1-jadvalda keltirilgan. Ma'lumotlar ko'rsatishicha, oksidlanishga sezgir moddalar (askorbik kislota, epinefrin, dopamin) kislotali pH muhitida (2.5–5.5) nisbatan barqaror bo'lib, neytral va ishqoriy muhitda parchalanish tezligi 3–5 barobar ortadi. Termolabil moddalar orasida insulin eng past issiqlik barqarorligiga ega ($< 30^{\circ}\text{C}$), bu esa sovuq zanjir texnologiyasini majburiy qiladi.

1-jadval. O'rganilgan turg'unsiz moddalarning asosiy barqarorlik parametrlari

Modda nomi	Oksidlanish turi	Termolab. °C	pH optimumi	Parchalanish %/yil (25°C)
Askorbik kislota	Avtooksidlanish	< 60	5.5–7.0	8–15
Epinefrin	Katexolamin oksidlanishi	< 50	2.5–3.5	10–20
Dopamin	Katexolamin oksidlanishi	< 55	3.0–4.0	12–18
Nitroglitserin	Termoliz	< 40	3.5–6.5	5–10
Ampitsillin	Gidroliz + oksidlanish	< 60	6.0–7.0	3–8
Vitamini B12	Fotooksidlanish	< 70	4.5–5.5	2–5
Insulin	Gidroliz + agregatsiya	< 30	7.0–7.8	15–25
Furosemid	Fotooksidlanish	< 65	8.0–9.0	4–7

Izoh: Parchalanish foizi 25°C, havo atmosferasida, 12 oylik saqlash davomida kuzatilgan o'rtacha qiymat ($n=3$).

3.2. Antioksidant qo'shimchalarning samaradorligi

Oksidlanishdan himoya samaradorligi turli antioksidantlarni epinefrin eritmasiga qo'shilganda baholandi. Natriy metabisulfit (0.10%) kislorod absorption spektroskopiyasi ma'lumotlariga ko'ra, 6 soatlik inkubatsiya davomida eritmadagi dissolved O₂ ni 8.2 ± 0.3 mg/L dan 0.4 ± 0.1 mg/L gacha kamaytirdi (98% kamayish; $p < 0.001$). EDTA ning chelat hosil qilish xususiyati metal-katalizlangan oksidlanish reaksiyasini 0.05% da $78 \pm 4\%$ ga sekinlashtirdi.

Kombinatsiyalangan tizim ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 0.05% + EDTA 0.01% + L-sistein 0.10%) eng yuqori himoya samaradorligini ko'rsatdi: 12 oylik saqlashdan so'ng epinefrin miqdori $99.1 \pm 0.5\%$ edi.

2-jadval. Inyeksion eritmalar uchun tasdiqlangan antioksidant qo'shimchalar va ularning ICH/USP chegaralari

Antioksidant	Konsentratsiya (%)	Qo'llanilishi	ICH/USP chegarasi (%)
Natriy sulfit (Na_2SO_3)	0.01–0.10	Kislotali muhit	≤ 0.30
Natriy metabisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)	0.01–0.30	Keng qo'llanish	≤ 0.30
Natriy tiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)	0.001–0.10	Katexolaminlar	≤ 0.10
Askorbin kislota (Vit C)	0.01–0.05	Antioksidant-sinergist	≤ 0.10
EDTA dinatriy tuzi	0.005–0.10	Xelat hosil qiluvchi	≤ 0.10
Sistein HCl	0.05–0.30	Sulfhidril guruhli	≤ 0.50
Butiloksianizol (BHA)	0.001–0.02	Yog'li eritmalar	≤ 0.02

Izoh: ICH/USP chegaralari parenterallar uchun Q3B(R2) va USP <1> bo'yicha.

3.3. Saqlash sharoitlari va inertsialiyat atmosferaning ta'siri — Barqarorlik sinovlari

12 oylik ICH Q1A(R2) barqarorlik sinov natijalari 3-jadvalda va diagrammada taqdim etilgan. Uchta eng muhim omil aniqlanadi: harorat, O_2 miqdori va yorug'lik. 2–8°C va N_2 atmosferasida saqlanganda ($\text{O}_2 < 5$ ppm) faol modda miqdori $98.6 \pm 0.4\%$ da saqlanib, barcha ICH mezonlarini qondirdi. 25°C da havoli sharoitda 12 oydan so'ng $91.3 \pm 0.9\%$ ga tushishi kuzatildi — bu farmakopeyaning 98.0% minimal talabidan past ($p < 0.001$).

3-jadval. Turli saqlash sharoitlarida 12 oylik barqarorlik sinov natijalari (n=6, \pm SD)

Saqlash sharoiti	Dastlabki sof. (%)	3 oy (%)	6 oy (%)	12 oy (%)	Xulosa
2–8°C, N_2 atmosferasi, yorug'liksiz	100.0	99.7 ± 0.2	99.3 ± 0.3	98.6 ± 0.4	✓
25°C, N_2 atmosferasi, yorug'liksiz	100.0	99.1 ± 0.3	98.2 ± 0.5	96.8 ± 0.6	✓
25°C, havo, yorug'liksiz	100.0	97.8 ± 0.4	95.1 ± 0.7	91.3 ± 0.9	✗
40°C, N_2 atmosferasi,	100.0	98.3 ± 0.5	96.5 ± 0.8	93.4 ± 1.1	✗

Saqlash sharoiti	Dastlabki sof. (%)	3 oy (%)	6 oy (%)	12 oy (%)	Xulosa
yorug'liksiz					
25°C, N ₂ atmosferasi, yorug'lik ta'siri	100.0	96.9 ± 0.5	93.2 ± 0.9	88.7 ± 1.3	✘
2–8°C, N ₂ , lyofilizatsiya	100.0	99.9 ± 0.1	99.8 ± 0.1	99.6 ± 0.2	✓✓

Izoh: ✓ = ICH Q1A(R2) mezonini qondirdi (≥ 98.0%); ✘ = muvofiq emas; ✓✓ = yuqori sifat.

1-diagramma. 12 oylik saqlashdan so'ng faol modda miqdorining saqlash sharoitiga ko'ra taqqoslama diagrammasi

Saqlash sharoiti	12 oy so'ng sof moddaning qolishi (%)
2–8°C, N ₂ , qorong'i	98.6%
25°C, N ₂ , qorong'i	96.8%
25°C, havo, qorong'i	91.3%
40°C, N ₂ , qorong'i	93.4%
25°C, N ₂ , yorug'lik	88.7%
Lyofilizatsiya	99.6%

Yashil: ≥ 97% (maqbul); sariq: 93–97% (chegaraviy); qizil: < 93% (nomaqbul). ICH Q1A(R2) minimal talabi: ≥ 98.0%.

3.4. Lyofilizatsiya texnologiyasining samaradorligi

Lyofilizatsiya rejimining optimallashtirilishi natijasida meropenem lyofil massasida qoldiq namlik $0.68 \pm 0.12\%$ (Karl Fisher, n=10) ekanligi aniqlandi. 12 oylik saqlashdan so'ng ($5 \pm 3^\circ\text{C}$) qoldiq erituvchi aralashmasida sof moddaning $99.6 \pm 0.2\%$ da saqlanishi ta'minlandi. Taqqoslash uchun, natriy metabisulfit qo'shilgan suvli eritmada ($2-8^\circ\text{C}$) 12 oydan so'ng $98.6 \pm 0.4\%$ kuzatildi. Ikki guruh o'rtasidagi farq statistik jihatdan ahamiyatli ($p = 0.032$), bu lyofilizatsiyaning ustunligini tasdiqlaydi.

Lyofilizatsiya jarayonida muhim texnologik parametrlar: birlamchi quritish bosqichida mahsulot harorati kollaps haroratidan ($T_c = -28.5^\circ\text{C}$) $2-3^\circ\text{C}$ past bo'lishi zarur. Ushbu tadqiqotda aniqlangan T_c qiymati meropenem uchun $-28.5 \pm 0.8^\circ\text{C}$ ni tashkil qildi (modulated DSC ma'lumotlari). Sublimatsiya tezligi 0.42 g/saat/m^2 da eng optimal muzlash piri tuzilishi kuzatildi.

Insulin lyofil shaklida agregatsiya ko'rsatkichi (monomer:dimer:polimer nisbati) 12 oylik saqlashdan so'ng Size Exclusion Chromatography (SEC-HPLC) bilan aniqlandi: monomer ulushi $97.8 \pm 0.6\%$ bo'lib, dastlabki $98.2 \pm 0.4\%$ dan statistik jihatdan farq qilmadi ($p > 0.05$). Bu belgilangan sharoitda lyofil insulinning biologik faolligi saqlanishini ko'rsatadi.

Xulosa. Olingan natijalar uchta asosiy texnologik g'oyani tasdiqlaydi: (1) inertsiyali atmosfera, (2) antioksidant tizimlarini kombinatsiyalash va (3) lyofilizatsiya — har biri alohida va birgalikda faol moddani saqlashda asosiy vosita bo'lib xizmat qiladi.

Oksidlanishdan himoya nuqtai nazaridan, natriy metabisulfit 0.05–0.10% da eng keng qo'llaniluvchi antioksidant bo'lib, u sulfit ionlari vositasida eritmadagi erigan kislorodni kimyoviy bog'laydi ($\text{SO}_3^{2-} + \frac{1}{2}\text{O}_2 \rightarrow \text{SO}_4^{2-}$). Biroq sulfit ionlarining o'zi ham yuqori konsentratsiyada ($> 0.30\%$) toksik bo'lishi va nafas yo'li reaksiyalarini chaqirishi mumkinligi ICH Q3B(R2) da belgilangan. Shu sababli, qo'shimchalarning minimal samarali dozasi aniqlash (MEDD) va uning formulatsiyada oksidlanishdan himoyaning optimal nuqtasini belgilash zarurligi mazkur tadqiqotda ishlab chiqilgan uslubiy yondashuv bilan ko'rsatildi.

Termolabil moddalar uchun eng muhim texnologik omil — ishlov berish haroratini nazorat qilish. Insulin holatida hatto qisqa muddat (30 daqiqa) 37°C ga ta'sir etish protein agregatsiyasini 2–3% ga oshirishi eksperimental tarzda ko'rsatildi (Hawe et al., 2012). Bu esa sovuq zanjir texnologiyasida uzilishsiz saqlanishni ta'minlash farmatsevtik ishlab chiqarishning markaziy masalasi ekanini ko'rsatadi.

Beta-laktam antibiotiklari uchun pH ning beqarorligi asosiy muammo hisoblanadi: pH 5 dan past bo'lsa asid katalizlangan gidroliz, yuqori bo'lsa ishqoriy gidroliz kuchayadi. Optimal pH oynasi tor (6.0–7.0) va bufer quvvati yetarli bo'lishi shart. EDTA ning qo'shilishi karbapenemlar uchun ayniqsa muhim, chunki mis (Cu^{2+}) va temir (Fe^{2+}) ionlari (shisha idishlardan eriydigan) beta-laktam halqasining katalitik gidrolizini tezlashtirishi isbotlangan (Li et al., 2006).

Lyofilizatsiyaning mavsumiy turg'unlik biologiklar uchun eng ishonchli yechim ekanligi bu tadqiqotda ham tasdiqlandi. Biroq lyofilizatsiya tannarxi inyeksion eritma ishlab chiqarishga nisbatan 3–5 barobar yuqori bo'lishini inobatga olib, texnologik qarorni kimyoviy beqarorlik darajasi va klinik zarurat asosida qabul qilish lozim.

Adabiyotlar, References, Литературы:

1. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Impurities in New Drug Products Q3B(R2). Geneva: ICH; 2006.
2. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;25(1):11–25.
3. Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs.* 17th ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
4. Wang W. Instability, stabilization, and formulation of liquid protein pharmaceuticals. *Int J Pharm.* 1999;185(2):129–188.
5. Walsh G. *Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology.* 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2018.
6. Mach H, Middaugh CR, Lewis RV. Statistical determination of the average values of the extinction coefficients of tryptophan and tyrosine in native proteins. *Anal Biochem.* 1992;200(1):74–80.
7. USP 43-NF 38. General Chapter <1> Injections and Implanted Drug Products. Rockville, MD: USP Convention; 2020.
8. British Pharmacopoeia 2024. Parenteral Preparations. London: The Stationery Office; 2024.

9. Strickley RG. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharm Res.* 2004;21(2):201–230.
10. Khabibullaev, S., Yuldashev, N., & Mamazulunov, N. (2023). Metabolic changes in the body as the result of long-term use of artificial sweetener-sodium cyclamate. *Science and innovation*, 2(D10), 64-70.
11. Қодиров, Р. Ш., Мамазулунов, Н. Х., Ботиров, Э. Х., & Юсупов, М. М. (2020). ФЛАВОНОИДЫ RUSSOWIA SOGDIANA (BGE). *FEDSCH. Экономика и социум*, (12-1), 628-631.
12. Mamazulunov, N. (2021). INORGANIC PHOSPHATE AND PRINCIPLES OF FLUORESCENCE. *Экономика и социум*, (3-1 (82)), 167-169.
13. Икрамова, М. М., Таджибоев, К. Т., & Мамазулунов, Н. Х. (2013). ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ АМИНОТРАНСФЕРАЗА В ПЕРФУЗАТЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ. *SCIENCE AND WORLD*, 42.
14. Bokiyeu, M. (2021). Bokiyeu M. Mamazulunov N. SOME BIOLOGICAL ACTIVE PRODUCTS OF METALLOCENES: ferrocene, cyclopentadiene, ferrostimulants, siacrine, biogluce, ferrocerone. *Архив исследований*.
15. Қодиров, Р. Ш., Мамазулунов, Н. Х., Ботиров, Э. Х., & Юсупов, М. М. (2020). ФЛАВОНОИДЫ RUSSOWIA SOGDIANA (BGE). *FEDSCH. Экономика и социум*, (12-1), 628-631.