

**Министерство образования и науки Республики Казахстан
Медицинский университет Караганды**

Надірбек С.Қ.

**Технология получения ультразвуковых экстрактов из листьев
*Filipendula vulgaris***

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

Специальность: 5В074800 – «Технология фармацевтического производства»

Караганда 2021

**Министерство образования и науки Республики Казахстан
Медицинский университет Караганды**

«Допущена к защите»

_____ декан школы
_____ к.б.н. Лосева И.В.

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

**На тему: «Технология получения ультразвуковых экстрактов из листьев
Filipendula vulgaris»**

**по специальности 5B074800 – «Технология фармацевтического
производства»**

Выполнил

С.Қ. Надірбек

**Руководитель,
магистр фармации, преподаватель**

Е.А. Тулебаев

Караганда 2021

«Утверждаю»
Декан школы, к.б.н.
_____ И.В. Лосева
« ___ » _____ 20__ г.

ЗАДАНИЕ
на выполнение дипломной работы (проекта)

Студенту Надірбек Сәбит Қаныбекұлы
Ф. И. О.

4 курс, 4004 ТФП, «Технология фармацевтического производства», очное
курс, группа, специальность, форма обучения

1. Тема дипломной работы (проекта): «Технология получения ультразвуковых экстрактов из листьев *Filipendula vulgaris*».

утверждена приказом ректора от « ___ » ___ 20__ г. № _____

2. Срок сдачи студентом законченной работы « ___ » _____ 20__ г.

3. Исходные данные к работе (законы, литературные источники, лабораторно-производственные данные):

1) Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК. «О здоровье народа и системе здравоохранения»;

2) Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 27 мая 2015 года № 392 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик» (Приложения №№1, 3);

3) Постановление Правительства Республики Казахстан от 31 декабря 2019 года №1050 «Об утверждении Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2020-2025 года»;

4) Флора Казахстана. Т. 4. – Алма-Ата: «Академия наук КазССР», 1961. – 548 с.;

5) Коничев А.С., Баурин П.В., Федоровский Н.Н., Марахова А.И., Якубович Л.М., Черникова М.А. Традиционные и современные методы экстракции БАВ из фитосырья: перспективы, достоинства, недостатки // Вестник МГОУ. Серия: Естественные науки. - 2011.- №3.- С. 49 – 54

6) Мищенко Е.В. Обзор использования ультразвукового экстрагирования компонентов из фитосырья // Vestnik OrelGAU, 2(53), April 2015. – P. 63-71.

7) Муканова А.Б., Датхаев У.М., Абдуллабекова Р.М., Жунусова М.А., Ибадуллаева Ғ.С. Әсімдік шикізатынан медицинада қолданылатын биологиялық белсенді заттарды экстракциялаудың заманауи әдістері // Фармация Казахстана. – 2019. - №1. – С. 10-16;

8) Е.А. Тулебаев, И.В. Лосева, М.Ю. Ишмуратова. Современное состояние научных исследований *Filipendula ulmaria* и *Filipendula vulgaris* как источников БАВ (обзор литературы) // Вестник КазНМУ №1 – 2020, 496-502 б.;

9) Е.А. Тулебаев, М.Ю. Ишмуратова, И.В. Лосева. Сравнительное микроскопическое исследование *Filipendula ulmaria* и *Filipendula vulgaris* // Вестник КазНМУ №1 – 2020, 502-507 б.;

10) Первичные данные результатов научно-исследовательской работы PhD-докторанта 3 курса специальности «Фармация» по теме PhD-докторской диссертационной работы «Фармакогностическое изучение и перспективы применения в медицине *Filipendula ulmaria*, *Filipendula vulgaris*, произрастающих на территории Центрального Казахстана».

4. Перечень вопросов, подлежащих к разработке в дипломной работе (проекта):

1) Современное состояние исследований растений рода Лабазник, как источника биологически активных соединений (обзор).

2) Методы экстракции фитосырья. Перспективы применения ультразвукового метода экстракции лекарственных растений.

3) Изучение анатомо-морфологических, гистохимических особенностей и определение минерального состава листьев лабазника обыкновенного.

4) Разработка оптимальной технологии получения ультразвуковым методом экстрактов из листьев ЛО.

5. Перечень графических материалов (чертежи, таблицы, диаграммы и т.д.) – нет.

6. Перечень основной рекомендуемой литературы:

1) Н.В. Попова, И.Ю. Потороко. Повышение эффективности экстракции БАВ из фитосырья методом ультразвукового воздействия // Bulletin of the South Ural State University. 14 Ser. Food and Biotechnology. 2018, vol. 6, no. 1, pp. 14–22;

2) Е. Г. Шубенкова, О. П. Чжу, Ю. Ю. Лобова, И. А. Лутаева. Исследование влияния условий экстракции на извлечение БАВ с антиоксидантными свойствами // Электронный журнал «Вестник Новосибирского государственного педагогического университета». 2013. - 5(15);

3) Потороко И. Ю., Калинина И. В. Перспективы использования ультразвукового воздействия в технологии экстракционных процессов // Вестник ЮУрГУ. Серия «Пищевые и биотехнологии». -2014.- Т. 2. -№1. -С. 42–47;

4) Тулебаев Е.А., Лосева И.В. Биологическая активность лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria*) и лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria*) // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Р.Дильбарханова «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений». - Алматы, 2019. – С.170-175;

5) Сагиндикова Б.А. Промышленная технология лекарств. Учебник. - Алматы: «Эверо», 2018. – 346 с. - ISBN 9965-435-97-9 – Режим доступа: - URL: https://elib.kz/ru/search/read_book/374/ (на казахском языке);

6) Брежнева Т.А., Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств. Руководство к лабораторным занятиям. в 2 ч. Ч. 1 [Электронный ресурс] : учеб. пособие / Т. А. Брежнева [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка (ст.). - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 208 с. - ISBN 978-5-9704-3763-6 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970437636.html>;

7) Краснюк И.И., Фармацевтическая технология. Руководство к практическим занятиям [Электронный ресурс] / И.И. Краснюк, Н.Б. Демина, М.Н. Анурова - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 368 с. - ISBN 978-5-9704-4216-6 - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970442166.html>;

8) Джангозина Д.М., Темиреева К.С., Лосева И.В., Мурзалиева Г.Т., Тусупова Ж.Б.. Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье. Учебник по фармакогнозии (на казахском) – Алматы: «Эверо», 2016. - 240 с. - ISBN 978-602-248-374-3 - Режим доступа: - URL: https://elib.kz/ru/search/read_book/742/;

9) Джангозина Д.М., Лосева И.В., Ивлева Л.П., Дербуш С.Н. Лекарственные растения, лекарственное растительное сырье и некоторые продукты переработки сырья животного происхождения. Учебное пособие по фармакогнозии. Издание второе, доп. Часть III: Лекарственные растения и лекарственное растительное сырье, содержащие фенольные соединения и их гликозиды; кумарины, хромоны, лигнаны, антраценпроизводные, флавоноиды, дубильные вещества, биологически активные вещества малоизученного состава и лекарственное сырье животного происхождения. – Алматы: издательство «Эверо», 2018. – 220 с. - ISBN 978-601-240-608-3 – Режим доступа: - URL: https://elib.kz/ru/search/read_book/748/.

7. Консультации по работе (с указанием относящихся к ним разделов работы)

Номер, название раздела, главы	Научный руководитель, консультант	Сроки получения задания	Задание выдал (подпись)	Задание принял (подпись)
1. Современное состояние исследований растений рода Лабазник. 1.1. Обзор научных исследований лабазника обыкновенного, как источника БАВ	Тулєбаев Е.А.	1.10.2020		

1.2. Особенности заготовки растительного сырья и получения экстрактов растительного происхождения	Тулєбаев Е.А.	2.11.2020		
1.3. Перспективы применения ультразвукового метода экстракции фитосырья	Тулєбаев Е.А.	2.12.2020		
2. Материалы и методы исследования	Тулєбаев Е.А.	2.12.2020		
3. Разработка оптимальной технологии получения ультразвуковых экстрактов из листьев ЛО. 3.1. Изучение анатомо-морфологических, гистохимических особенностей и определение минерального состава листьев лабазника обыкновенного	Тулєбаев Е.А.	11.01.2021		
3.2. Технология получения ультразвуковых экстрактов из листьев ЛО	Тулєбаев Е.А.	11.01.2021		
3.3. Техничко-экономическое обоснование технологии получения ультразвуковых экстрактов из листьев ЛО	Тулєбаев Е.А.	01.03.2021		

8. График выполнения дипломной работы (проекта)

№	Этапы работы	Сроки выполнения этапов работы	Примечание
1	Утверждение темы дипломного проекта		
2	Сбор материалов для подготовки дипломного проекта		
3	Подготовка теоретической части дипломной работы (проекта)		До начала практики
4	Подготовка экспериментальной части дипломной работы (проекта)		Во время практики
5	Завершение чернового варианта полного текста дипломной работы (проекта)		На первой неделе после окончания практики
6	Предоставление дипломной работы (проекта) на предзащиту		На уровне заседания кафедры
7	Предоставление дипломной работы (проекта) на рецензию		
8	Предоставление окончательного варианта дипломной работы (проекта) с отзывом научного руководителя и рецензией		
9	Защита дипломной работы (проекта)		В соответствии с расписанием итоговой аттестации

Дата выдачи задания « _____ » _____ 20__ г.

Научный руководитель:

магистр фармации, преподаватель _____ Е.А. Тулебаев
подпись Ф.И.О., ученое звание, должность

Задание принял: студент

_____ С.К. Надірбек
подпись Ф.И.О

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Список сокращений	9
Введение	10
1 Современное состояние исследований растений рода Лабазник	12
1.1 Обзор научных исследований лабазника обыкновенного, как источника биологически активных веществ	13
1.2 Особенности заготовки растительного сырья и получения экстрактов растительного происхождения	15
1.3 Перспективы применения ультразвукового метода экстракции фитосырья	18
2 Материалы и методы исследования	22
3 Разработка оптимальной технологии получения ультразвуковых экстрактов из листьев <i>F.vulgaris</i>	24
3.1 Изучение анатомо-морфологических, гистохимических особенностей и определение минерального состава листьев лабазника обыкновенного	26
3.2 Технология получения ультразвуковых экстрактов из листьев <i>F.vulgaris</i>	38
3.3 Техничко-экономическое обоснование технологии получения ультразвуковых экстрактов из листьев <i>F.vulgaris</i>	45
Заключение	53
Список литературы	55

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- FV – *Filipendula vulgaris* (лабазник обыкновенный)
GLP – надлежащая лабораторная практика
GMP – надлежащая производственная практика
БАВ – биологически активные вещества
ВМС – временная фармакопейная статья
Вт - ватт
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
г - грамм
ГФ РК – Государственная Фармакопея Республики Казахстан
ГХ – газовая хроматография
ИК-спектр – инфракрасный спектр
кГц – килогерц
ЛО – лабазник обыкновенный
Л.обыкновенный – лабазник обыкновенный
ЛРС – лекарственное растительное сырье
ЛС – лекарственное средство
мл - миллилитр
МС – масс-спектрометрия
НАО «МУК» - Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»
ОФС – общая фармакопейная статья
см – сантиметр
РК – Республика Казахстан
СНГ – Союз независимых государств
США – Соединенные штаты Америки
ТСХ – тонкослойная хроматография
УЗ – ультразвук
УЗ-экстракт – экстракт, полученный ультразвуком
УФ-спектр – ультрафиолетовый спектр

ВВЕДЕНИЕ

За прошедшие десятилетия в нашей стране не ослабевает интерес к поиску новых путей выделения БАВ (далее БАВ), в том числе природных антиоксидантов, в качестве которых применяются биофлавоноиды для торможения нежелательных окислительных процессов в химико-фармацевтической промышленности и косметических компаниях. Практическая ценность флавоноидов обусловлена антиоксидантным, противовоспалительным, противомикробным и антикоагулянтным свойствами. Тем не менее биодоступность отдельных флавоноидов зависит от источника и способа их извлечения. По большому счету в отечественных фармацевтических предприятиях широко используются традиционные методы экстракции. Известно, что различие между традиционными методами заключается в том, что мацерация - это процесс смягчения ткани сырья путем замачивания или погружения, в то время как перколяция - это процесс просачивания воды путем фильтрации жидкости через пористый материал. Оба способа являются трудоемкими и долгими (от 2 часов до 2 недели или более), так как на выход экстрактивных веществ из фитосырья влияют следующие показатели: температура, давление, степень измельченности сырья и вид экстрагента. При выделении БАВ из фитосырья важно, чтобы экстрагент не только проникал в поры и растворял БАВ внутри клеток, но и экстрагировал их из клеточной стенки. Повысить выход БАВ из фитосырья в экстрагент можно, увеличивая степень измельченности растительного сырья или внешним воздействием, например, ультразвуком.

Одним из современных способов выделения БАВ из природного сырья является экстракция ультразвуком (далее УЗ) воздействием. Применение ультразвука для экстракции различных групп БАВ из фитосырья, как водой, так и органическими растворителями, позволяет в ряде случаев увеличить выход экстрактивных веществ, либо сократить продолжительность процесса.

Наиболее перспективными источниками флавоноидов считаются растительные объекты, а именно лекарственные растительные сырье. К таким видам ЛРС относятся растения рода Лабазник (*Filipendula* L.) из семейства Розоцветные (*Rosaceae*). Растения рода *Filipendula* L. богаты биоактивными веществами: флавоноиды и другие фенольные соединения, имеются эфирные масла, а так же следы витамины С, Е и К. По ботаническим данным, на территории Республики Казахстан широко распространено три вида рода лабазник – л. степной, л. вязолистный и л. обыкновенный. Несмотря на их значительный сырьевой запас и практически ценные свойства, в настоящее время ни один вид из рода лабазник не включен в ГФ РК.

Всё это обуславливает поиск не только перспективных природных источников БАВ, но и методов экстракции. Поэтому совершенствование технологии извлечения флавоноидов из фитосырья л. обыкновенного Центрального Казахстана, получение на их основе субстанций с выраженным биологическим действием, с последующим созданием для отечественного производства лекарственных средств, является важной и приоритетной задачей.

В связи с этим, результаты обзора литературы ультразвуковой экстракции из листьев *Filipendula vulgaris* могут способствовать для дальнейших их исследований в области фармации и медицины в качестве источника фитосубстанции.

Цель работы: разработка технологии получения ультразвуковым методом экстрактов из листьев л.обыкновенного (*Filipendula vulgaris*), произрастающих на территории Центрального Казахстана.

Задачи исследования:

1) Современное состояние исследований растений рода Лабазник, как источника биоактивных соединений (обзор).

2) Приготовление растительного сырья из листьев ЛО

3) Изучение диагностических признаков, определение минерального состава и тяжелых металлов листьев лабазника обыкновенного.

4) Разработка оптимальной технологии получения ультразвуковым методом экстрактов из листьев ЛО.

Методы исследования: методы, указанных в ГФ РК и других нормативных документах РК:

- Товароведческий анализ фитосырья: определение диагностических признаков (макро- и микроскопия и др. показатели качества сырья);

- Ультразвуковая экстракция растительного сырья;

- Химические (качественные реакции), физико-химические: (ГХ/МС), ультрафиолетовая (УФ) спектрофотометрия;

- Фармакопейные методы (органолептические показатели, определение растворимости экстрактов и др.);

- Статистическая обработка полученных результатов согласно ОФС.

Используемые материалы и оснащение: ультразвуковая баня, водяная баня, вакуумно-роторный испаритель, ТСХ пластинка, ВЭЖХ и ГХ с масс-детекторами (фирмы Agilent), аналитические весы, микроскоп, сито для сырья, фильтровальные бумаги, марля, лабораторные посуды, флаконы, упаковочно-маркировочные материалы и реактивы.

1 Современное состояние исследований растений рода Лабазник

Filipendula (Лабазник) — род многолетних травянистых растений семейства Rosaceae, насчитывающий около 30 видов. К числу наиболее интересных видов данного рода относятся *F. vulgaris* Moench (л.обыкновенный) и *F. ulmaria* (L.) Maxim, (л. вязолистный, meadowsweet) — официальные растительные виды во многих странах мира [1].

В последнее время зарубежных ученых все больше интересуют растения рода *Filipendula*, так как ресурсный запас большой и спектр биоактивности их широк.

По данным ученых из зарубежья растения рода *Filipendula* L. богат практически ценными биоактивными веществами: полифенол, венолгликозиды, салициловая кислота, следы эфирных масел, а также витамины. Фенольные компоненты являются действующей группой соединений, обуславливающей наличие у лекарственных средств из *Filipendula* L. иммуностимулирующей, антимикробной, противоаллергической и др. видов активности. Установлено строение нового флавоноида - ульмариозида, входящий в состав *F. ulmaria*, произрастающего на территории России [2].

В связи с этим фармакогностический анализ этих видов лабазника, имеющих в ареале Казахстана, научное подтверждение их практическую значимость для медицинской практики являются актуальными научными задачами отечественного фармпромышленности.

1.1 Обзор научных исследований лабазника обыкновенного, как источника биологически активных веществ

Интерес к исследуемым видам рода *Filipendula* вызван тем, что в их надземных органах накапливается ряд биологически активных веществ. Их наличие подтверждено данными зарубежных исследователей, это флавоноиды, гликозиды, дубильные вещества, тритерпеноиды, катехины и эфирные масла, а также витамины. В народной медицине некоторые виды этого растения применяются как вяжущее, потогонное, жаропонижающее, диуретическое, кровоостанавливающее, бактерицидное, ноотропное, противоизжоговое и противовоспалительное средства.

В связи с вышесказанным считаем, что фармакогностическое исследование растений рода Лабазник, произрастающих на территории Казахстана, научное обоснование их применения в медицинской практике, а так же внедрение их в качестве перспективного ЛРС в фармацевтическое производство для получения импортозамещающих лекарственных препаратов представляется весьма актуальной задачей.

Результаты обзора научной литературы, посвященной распространению данных видов растений, показывают, что лабазник обыкновенный произрастает на территории почти по всей Евразии, в том числе Казахстана. Предпочтительно произрастает в степях и лугах, сопках [1].

На территории стран постсоветского пространства встречаются 11 видов лабазника, из них в Казахстане произрастает 3 вида – л. вязолистный, л. обыкновенный и л. степной. Более того, первые два вида повсеместно распространены в ареалах Карагандинской области [2-4].

Анализ литературы показал, что компонентный состав каждого из трех видов лабазника богат природными соединениями. Так, надземные части л. вязолистного содержат полифенолы, в том числе флавоноиды, фенольных соединений, фенолгликозидов, следов эфирных масел, алколоидов и аминокислот и витамины (А, С, Е) и микроэлементы. Дубильные вещества чаще всего находятся в плодах и корневище и корни. Из микроэлементов есть калий, молибден, медь, цинк, свинец, фосфор [5-6].

Результаты обзора литературы баз данных, как Scopus, WoS, РИНЦ, а так же патентного поиска, подтверждают о наличии биологической активности, в частности, ингибирующее действие против клеток опухолей кишечного тракта и молочных желез путем изучения способности тормозить развитие раковых клеток у крыс [7].

Среди биоактивности многими учеными страны России подтверждены антиоксидантные свойства и ритмомодулирующее действие (хронобиологическая активность). Из извлечений лабазника обыкновенного запатентованы анксиолитическое, антиоксидантное, гастропротектное, ноотропные и антигипоксическое средства и препараты для лечения хронического эндометрита на стадии реабилитации. Такие же данные были получены из источников ученых стран Сербии, Румынии. При этом

указывают также на наличие антимикробного, гастропротекторного, противоязвенного, антигенотоксичного, хондропротективного и противовоспалительного действий в ходе своих экспериментов [8-9].

Учеными Восточной Азии доказано противоаллергические свойства своих извлечений из лабазников, произрастающих на территории Японии. Многими иостранными учеными экстракты лабазника используют в качестве субстанции для ноотропного, адаптогенного, антиоксидантного, гепатозащитного и иммуностропного лекарственных препаратов. Ученые из Испании разработали лекарственное средство, которое ингибирует заживление опухолевых образований, путем синергии с многочисленными агентами для усиления противовоспалительного, цитотоксического действия. Было создано вещество в виде лиофилизата с составом извлечений из лабазника, ромашки и толоклянки, которое обладает антимикробным действием без побочных эффектов. В сфере парфюмерной и лечебно-косметологической линии производства китайскими и французскими учеными получены лосьоны и мази с регенерирующим, антиоксидантным, отбеливающим и солнцезащитным действиями для кожи [10-25].

Что касается зарубежного опыта по стандартизации видов растений лабазника в качестве ЛРС в виде цветков лабазника вязолистного числится в Фармакопее Европы (VI издания), Немецкой (2008 г.), Британской (2008), Французской (X издания) и Беларуси, а в России в качестве ВФС на данный вид сырья (ВФС 42-1777-87) [26-32].

Несмотря на такой большой интерес к видам лабазника в Государственной фармакопее РК отсутствует данные виды лабазника, произрастающие на территории Казахстана, и поэтому в официальной медицине в РК не применяются.

Результаты литературного поиска по методам извлечений из видов растений лабазника показали, часто применяются традиционные методы экстракции. Сохраняется тенденция перспективности в сторону низкотемпературных методов, в частности ультразвуковой экстракции, которая для экстракции лабазников ранее не использовалась [33-34].

Применение ультразвука во время экстракции растительного сырья позволяет увеличить максимальный выход экстрактивных веществ и сокращает время экстракции, уменьшает температуры обработки комнатных, при этом нет необходимости изменять параметра давления, расхода растворителей и наименьшей физической активности, да и к тому же является более экологичным (без токсических растворителей) и экономичным методом [33, 35].

Не смотря на большой интерес зарубежных ученых к растениям рода лабазник, анатомо-морфологические показатели, компонентный состав и динамика накопления БАВ, фармакологические свойства, возможность применения в официальной медицине лабазника обыкновенного, произрастающих на территории Центрального Казахстана, остаются все еще перспективными направлениями отечественного фармацевтического производства.

1.2 Особенности заготовки растительного сырья и получения экстрактов растительного происхождения

Экстракция является важным первым шагом в анализе лекарственных растений, поскольку необходимо выделить из растительного материала химические компоненты, необходимые для дальнейшего разделения и описания. Основная операция включала такие этапы, как предварительная промывка, сушка растительных материалов, фрезерование для получения однородного образца и частое улучшение кинетики аналитической экстракции, а также увеличение контакта поверхности пробы с системой растворителей. При приготовлении экстракта из растительных проб необходимо принять достаточные меры для обеспечения того, чтобы потенциально активные ингредиенты не терялись, не искажались или не разрушались. Если растение выбрано на основе традиционного применения, то для того, чтобы максимально имитировать традиционный травяной препарат, экстракт следует приготовить по описанию традиционного целителя.

Получение растений – это процесс, направленный на выделение определенных компонентов, которые присутствуют в растениях. Это операция разделения твердой и жидкой фаз: твердое вещество (агрегат) соприкасается с жидкостью (растворителем). Затем интересующие растительные компоненты растворяются и растворяются. Полученный таким образом раствор является необходимым экстрактом. В конце концов растворитель удаляется, чтобы произвести экстракт растения. Если он предназначен для пищевой промышленности, вам не нужно отделять его от экстракта. Если это не так, на второй стадии разделения образуется сухой экстракт. В настоящее время термин «экстракт» часто используется неправильно. На самом деле их можно получить только путем твердой / жидкой экстракции, но иногда обычные порошки растительного происхождения продаются как «экстракты».

Первые экстракты в основном получены путем экстракции воды или спиртового брожения и в соответствии с такими процедурами, как настой, мацерация, кипячение и гидродистилляция. Простота этих процедур, инструментов, материалов и методов нагрева в то время означали, что экстрактор был человеком искусства, а не ученым. Сегодня эта услуга требует использования настоящих автоматов и адаптированных материалов. Он извлек выгоду из достижений проектирования процессов, фитохимии и аналитики. Кроме того, разрабатываются новые технологии, облегчающие экстракцию (высокое давление, СВЧ, ультразвук и т. д.).

Для отбора проб растений используются различные методы, такие как обработка ультразвуком, нагревание при рефлюксе, экстракция Сокслета и другие (фармакопея и национальный формуляр США, 2002; фармакопея Китайской Народной Республики, 2000; японская фармакопея, 2001).

Кроме того, растительные экстракты получают путем мацерации или перколяции свежих зеленых растений или высушенного порошкообразного растительного материала в системах воды и органических растворителей.

Краткое изложение экспериментальных условий различных методов экстракции

При твердо-жидкой экстракции это нарушение заключается в обмене тепловой и механической энергии с окружающей средой, которая обеспечивается третьим элементом-растворителем. После этого разрушения твердое вещество не находится в равновесии, и система твердых растворителей движется к равновесию из-за смещения массы. Все искусство экстракции заключается в понимании параметров, влияющих на природу, и кинетике перехода этой массы в жидкость.

Другие современные методы экстракции включают твердофазную микроэкстракцию, сверхкритическую экстракцию жидкости, экстракцию жидкости под давлением, микроволновую экстракцию, экстракцию твердой фазы и методы поверхностно-активных веществ, которые имеют определенные преимущества. Это снижение потребления органического растворителя и деградации пробы, устранение дополнительных этапов очистки и концентрации образца до хроматографического анализа, повышение эффективности экстракции, селективность и кинетика экстракции. Простота автоматизации этих методов облегчает их использование для получения растительного материала.

Обширная процедура, которая приводит к различным фрагментам.

Общая процедура извлечения твердого вещества жидкости может быть увеличена пятью различными способами:

- Мацерация: период контакта сохраняется при комнатной температуре.
- Кипячение при кипении или рефлюксе: при температуре кипения растворителя сохраняется стадия контакта
- Пищеварение: в период осязания поддерживается температура между температурами двух предыдущих состояний.
- Настойка: твердое вещество заливается кипящим растворителем, а затем охлаждается до установленного времени.
- Выщелачивание или поглощение: растворитель проходит через биомассу
- Другие методы невозможны при экстракции твердым / жидким веществом. С другой стороны, обычно:
 - Объединение этих методов друг с другом или с другими процессами, такими как дистилляция, паровая дистилляция, ректификация и т. д.
 - Применение различных растворителей подряд или в комбинации
 - Использование инструментов экстракции, таких как Ультрафильтрация, обратный осмос, высокое давление (сверхкритический CO₂), микроволны, ультразвук и т. д.

На качество растительного экстракта может влиять ряд факторов, а их совокупность приводит к бесконечному обилию различных экстрактов.

Сырье - один из важнейших параметров, а также самый сложный в освоении. Фактически, даже у одного сорта растений качество варьируется в зависимости от климатических условий, методов выращивания, географического происхождения и т. д. Это затрудняет обеспечение стабильного качества экстрактов. Специфика и урожайность экстрактов также зависят от их внутренних параметров (качества растворителя, свойств, связанных с выбором оборудования и процедурами). Одна процедура извлечения не всегда приводит к одному и тому же имени экстракта. Фактически, эти имена различаются в зависимости от процесса, в котором они используются, и области, в которой они используются. На рынке также используются биологические свойства и состав.

1.3 Перспективы применения ультразвукового метода экстракции фитосырья

Метод экстракции основан на принципе отбора определенного вещества или нескольких компонентов из одной фазы в другую, взаимодействуя с ним. Принято различать два вида экстракции: выделение растворенных веществ и выделение твердых веществ. Общая проблема здесь заключается в связывании подготовленных несмешивающихся систем: экстракционного материала и экстрагента, т. е. процесс экстракции заключается в проникновении молекул одного вещества в другое, после чего концентрация молекул должна быть самостоятельно сбалансирована. Задача любого процесса экстракции из фитосырья состоит в том, чтобы максимально увеличить экстракцию ценных веществ растительного сырья, преодолевая мембранные барьеры клеток-экстрагентов с минимальными барьерами. Технология экстракции разнообразна, зависит от широкого спектра экстрагентов и различных способов проведения процесса. Каждый из методов экстракции имеет свои преимущества и недостатки. Кроме того, следует учитывать, что большинство методов экстракции связаны с использованием высоких температур воздействия. Однако в этом случае разрушаются все или большая часть терморабельных биологически активных соединений, а в некоторых случаях они составляют до 90% всех активных веществ, полученных из сырья. В настоящее время, в отличие от «горячих экстрактов, особенно актуальным становится поиск технологии» холодных " экстрактов, которые в неразрушенном состоянии охватывают весь спектр БАВ, а для повышения диффузии вместо нагрева могут применяться различные физические методы воздействия. В качестве такого метода можно рассматривать ультразвуковую экспозицию.

По результатам существующих исследований в области ультразвукового исследования можно предположить, что применение процессов активации усиливает процесс экстракции. Вопросы применения ультразвуковой экспозиции для ускорения процессов экстракции рассматриваются крайне слабо, и перспективы такого воздействия очевидны. Эффективность применения ультразвука можно объяснить действием ряда специфических факторов, характерных для ультразвуковых колебаний. В качестве такого метода можно рассматривать ультразвуковую экспозицию. По результатам существующих исследований в области ультразвукового исследования можно предположить, что применение процессов активации усиливает процесс экстракции.

Известно, что ультразвук разрушает клеточную структуру, улучшая массообмен и тем самым повышая экстракцию биоспас (например, фенольных соединений, каротиноидов). Поскольку механическое воздействие ультразвука значительно улучшает процесс экстракции из-за улучшения массообмена, использование органических растворителей часто превосходит. Это означает, что вода часто является достаточной средой для извлечения для ультразвуковой экстракции, которая имеет много

преимуществ, таких как дешевизна, небезопасность, доступность и экологичность. Однако для конкретных биологически активных соединений наилучшие результаты могут быть достигнуты с помощью ультразвуковой экстракции в сочетании с Летучим растворителем. Чтобы выбрать правильный растворитель, необходимо учитывать сырье (например, свежий или высушенный, измельченный растительный материал) и целевые вещества (например, липофильные, гидрофильные). Традиционные методы получения лекарственного растительного материала (перколяция и мацерация) являются трудоемкими и трудоемкими. Ультразвуковая экстракция имеет ряд преимуществ перед классическими методами: сокращение продолжительности процесса, не используются токсичные растворители и не требуется специальных механических воздействий. Под воздействием звуковых волн высокой частоты из слуха человека ультразвук разрушает клеточные стенки растений, тем самым усиливая проникновение экстрагента в растительное сырье.

Растворители для производства ультразвуковых растений:

– Ультразвуковая экстракция имеет много преимуществ, таких как высокая производительность, высокая скорость экстракции, безвредность для окружающей среды и низкое энергопотребление.

– Одним из сильных преимуществ является использование воды в качестве экстракционной среды. Однако ультразвук может быть использован с различными системами растворителей для достижения высоких результатов для целевого экстракта.

– В зависимости от сырья подбирается оптимальный растворитель для ультразвуковой экстракции растительных БАВ.

Процесс экстракции происходит при воздействии ультразвука в жидкой среде с переменным звуковым давлением, которое способствует проникновению жидкости в трещины и капилляры полученных веществ, а также быстрым потокам: звуковому ветру, кавитации. Усиление процесса экстракции, а также коэффициент диффузии зависят от значений амплитуды и частоты вынужденных колебаний жидкости. При ультразвуковом воздействии среды динамическая вязкость полярных жидкостей уменьшается; микротрещины и отверстия, встречающиеся в твердой фазе, распространяются, их размер и глубина увеличиваются. Рассматривая гидродинамику среды в одном капилляре (трещине), можно выделить три зоны: с турбулентным движением жидкости, с вязким внутренним слоем и с диффузионным внутренним слоем. При образовании ультразвукового переменного давления ($\pm 5 \times 10^5$ Па) в жидкости в свету создаются вибрационные тангенциальные сдвиги микрочастиц растворителя, которые преобразуются в однонаправленное движение раствора. Молекулярная диффузия на самом деле заменяется очень быстрым конвективным массообменом. Мощные ультразвуковые волны значительно увеличивают скорость пропитки различных материалов с капиллярной структурой. Это связано с тем, что под действием ультразвука высота подъема жидкости увеличивается и пропорциональна диаметру капилляра и избыточному

звуковому давлению. Звуковое капиллярное давление, независимо от расположения ультразвукового источника, всегда направлено на капиллярный разрез в пределах нормы. Время проникновения экстрагента зависит от скорости перемещения воздуха из клетки, т. е. от значения капиллярной проницаемости сырья. Однако многие капилляры заканчиваются пучками и фибриллами, не выходя наружу. Здесь воздух удерживается до растворения в экстрагенте. Кроме того, часть воздуха в виде пузырьков воздуха различной конфигурации остается внутри клетки. Ультразвук, создавая звуковой капиллярный эффект, не только ускоряет сдвиг таких пузырьков воздуха, но и создает условия для его растворения в жидкости. Возникает Вакуум, то есть эффект губки. В результате под воздействием ультразвука значительно сокращается время пропитки сырья. При нормальной температуре (0-25 ° C) порог растворимости в пределах труднопроходимых и практически нерастворимых веществ увеличивается, а концентрация насыщения может превышать известные константы в 5-30 раз. Ряд исследований показал, что ультразвук обращает внимание на возможность повышения эффективности процесса экстракции в сочетании с термическим воздействием температуры. Полученные эффекты повышения продуктивности экстрактивных веществ при использовании ультразвуковой обработки обусловлены механическим воздействием ультразвука, что способствует проникновению растворителя в ткани растения. Разрушая стенки клеток, ультразвук облегчает поступление экстрактивных веществ из клеток в растворитель. Кроме того, дробление частиц ультразвуковой кавитацией увеличивает площадь контакта между экстракционными веществами и экстрагентом.

Это, вероятно, связано с усилением процесса экстракции в результате использования ультразвука и, как следствие, увеличением количества цветообразующих веществ (прежде всего антоцианов и полифенолов) в общем количестве сухих веществ, которые производят цвет. А теперь что касается того, что одним из современных методов выделения БАВ из природного сырья является экстракция ультразвуковым методом (далее - США) посредством экспозиции. Применение ультразвука для экстракции различных групп БАВ из фитосырья как водой, так и органическими растворителями в некоторых случаях позволяет увеличить выход экстрактивных веществ или сократить продолжительность процесса. При выделении БАВ из фитосырья важно, чтобы экстрагент не только проникал в поры и растворял биологически активные вещества внутри клеток, но и отделял их от клеточной стенки. Повысить выход БАВ из фитосырья в экстрактор можно путем повышения степени очистки из фитосырья или путем внешнего воздействия, например, ультразвуковым методом.

Результаты литературного обзора по ультразвуковой экстракции лекарственных растительных материалов (далее - МПР) показали, что оптимальные параметры экстракции для каждого сырья подбираются индивидуально. Например, в работах Шубенкова Е.Г. и соавтором экспериментально установлено применения ультразвука для увеличения

количества антиоксидантов в фитоэкстрактах. При этом указывают оптимальная продолжительность ультразвуковой обработки до 7-10 минут. Таким образом, биохимическая активность изученных экстрактов достигает максимального значения.

2 Материалы и методы исследования

Использованные материалы и оснащение: ультразвуковая баня, водяная баня, вакуумно-роторный испаритель, ТСХ пластинка, ВЭЖХ и ГХ с масс-детекторами (фирмы Agilent), аналитические весы, микроскоп, сито для сырья, фильтровальные бумаги, марля, лабораторные посуды, флаконы, упаковочно-маркировочные материалы, химические реактивы и др. материалы.

Объекты исследования: листья лабазника обыкновенного, собранные в июне 2020 г. в фазе цветения в Спасских сопках Абайского района Центрального Казахстана; экстракты листьев лабазника обыкновенного, полученные ультразвуковым методом.

Методы, которые были использованы для проведения научных исследований по теме дипломной работы, соответствуют требованиям ОФС Государственной фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК) [31-32], European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, ФС, ВФС и других нормативных документов, действующих на территории Республики Казахстан.

Для разработки способа получения биологически активной субстанции, оформления лабораторных регламентов использованы правила GLP, GMP, СМК, ГОСТы и другие нормативные документы, действующие на территории Республики Казахстан.

Для достижения поставленной цели и решения задач использованы следующие методы:

- **Товароведческий анализ фитосырья:** определение диагностических признаков (макро- и микроскопия) проводят согласно требованиям ГФ РК т. 1, с. 563; золы общей определяют по ГФ РК т. 1, раздел 2.4.16; золы нерастворимой в 10 % кислоте хлороводородной, определяют по ГФ РК т. 1, раздел 2.8.1.; влажность сырья определяют согласно требованиям ГФ РК т. 1, раздел 2.8.17 [31];

- **Ультразвуковая экстракция** растительного сырья;

- **Химические:** качественные реакции на биофлавоноиды из сырья и экстрактов (ТСХ);

- **Физико-химические:** высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ/УФ, ВЭЖХ/МС), газовая хроматография (ГХ/ПИД), хромато-масс-спектрометрия (ГХ/МС), ультрафиолетовая (УФ) спектрофотометрия;

- **Фармакопейные методы:** определение цвета, вкуса, запаха ультразвуковых экстрактов проводят по методике, изложенной в ГФ РК, Т. 1, с. 548; определение растворимости ультразвуковых экстрактов в различных растворителях проводят по методике ГФ РК, Т. 1, с. 175 [31];

- **Статистическая обработка** полученных результатов проводилась в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 (Общая фармакопейная статья), разделы 3 и 4, будут рассчитаны следующие показатели: среднее значение выборки, \bar{x} ; объем выборки, n ; стандартное отклонение, S ; стандартное отклонение

среднего результата, S_x ; критерий Стьюдента, t ($P=0,95$, f); полуширина доверительного интервала, ΔX ; относительная ошибка, ε % [26-27].

Дипломная работа выполнена на базе Школы фармации НАО «МУК», в лаборатории коллективного пользования Научно-исследовательского центра НАО МУК, микробиологические исследования будут проводиться на кафедре микробиологии НАО МУК.

Указанные подразделения располагают необходимой материально-технической базой для проведения запланированных работ. Лаборатория коллективного пользования оснащена современным высокочувствительным оборудованием, позволяющим получать достоверные результаты. Измерительное оборудование всех подразделений проходит ежегодную метрологическую поверку в установленном порядке.

3 Разработка оптимальной технологии получения ультразвуковых экстрактов из листьев л.обыкновенного

Ультразвук - это особый тип звуковой волны, которая вызывает физические и химические явления; улучшение экстракции, получаемой ультразвуком, происходит в основном из-за акустической кавитации, которая происходит в растворителе при распространении ультразвуковых волн. Ультразвуковая экстракция считается недорогой, экологически чистой, менее трудоемкой и эффективной альтернативой традиционным методам экстракции [33].

Процесс, который позволяет получать активные ингредиенты, содержащиеся в растении, путем ультразвукового механического воздействия на стенку растения. Ультразвуком называют механические звуковые волны с частотой выше 20 кГц и ниже 10 МГц. Ультразвуковая экстракция обычно использует укороченный диапазон частот (16 кГц-100 кГц), поскольку более высокие частоты могут привести к большему количеству энергии, что может ухудшить активные ингредиенты в структуре растения. Этот тип экстракции требует жидкой среды, которая позволяет ультразвуковой волне проникать в растительный продукт. Ультразвуковая технология позволяет получить растительный материал в полном объеме, сохраняя целостность всех молекул, содержащихся в растении, будь то термобилильные (белки, аминокислоты, витамины, ферменты и т. д.), термостабильные, водорастворимые или жирорастворимые. Это стало возможным благодаря вибрациям ультразвуковых волн, которые вызывают механическое разрушение клеточных стенок. Получите стабильную тотемную смесь молекул, присутствующих в растительной клетке в течение нескольких минут. Чтобы экстракция была более эффективной, часто проводят профилактическое измельчение растительного материала: растения измельчают через обычные мельницы и предварительно смешивают с растворителем. Таким образом, использованная жидкость начинает проникать в размер растения, увеличивая его объем. Эта операция имеет решающее значение при наличии очень сильных или твердых растительных веществ (кора, корни, семена и т. д.). Все время экстракции растительный материал удерживается в суспензии, перемешивая его, чтобы ультразвук мог проникать во все части растения.

В последние десятилетия в качестве биофлавоноидов в нашей стране в поисках новых способов выделения БАВ, включая природные антиоксиданты, используемые в химико-фармацевтической промышленности и косметических компаниях для торможения нежелательных окислительных процессов интерес заключается в том, что практическая ценность не ослабленных флавоноидов обусловлена их антиоксидантными, противовоспалительными, микроботическими и антикоагулянтными свойствами. Однако биодоступность отдельных флавоноидов зависит от источника и способа экстракции. В целом традиционные методы экстракции (мацерация и перколяция) широко используются на отечественных

фармацевтических предприятиях. Разница между традиционными методами заключается в том, что мацерация - это процесс размягчения сырьевой ткани путем размораживания или погружения, тогда как перколяция - это процесс стекания воды путем фильтрации жидкости через пористый материал. Оба метода являются тяжелыми и длительными (от 2 часов до 2 недель), так как на выход экстрактивных веществ из фитосырья влияют следующие показатели: температура, давление, степень измельчения сырья и тип экстрагента. При извлечении БАВ из растений есть необходимость проникновения растворителя не только в поры, но и отделял их от клеточной стенки. Выход БАВ из фитосырья может быть увеличен путем повышения степени очистки растительного материала или путем внешнего воздействия, например, ультразвука.

Одним из современных методов выделения БАВ из природного сырья является экстракция ультразвуковым методом посредством экспозиции. Применение ультразвука для экстракции различных групп БАВ из фитосырья как водой, так и органическими растворителями в некоторых случаях позволяет увеличить выход экстрактивных веществ или сократить продолжительность процесса.

Наиболее перспективными источниками флавоноидов считаются растительные объекты, в частности ЛРС. К этим видам лекарственного растительного материала относятся растения семейства *Filipendula vulgaris*, относящиеся к семейству розоцветных.

Существует множество исследований, в которых проводится ультразвуковая экстракция на лабораторных установках, и ограниченное количество публикаций посвящено промышленному использованию ультразвука. По результатам анализа литературы по применению ультразвукового облучения для отдельных видов ЛРС определены оптимальные параметры для интенсификации процесса экстракции

3.1 Изучение анатомо-морфологических, гистохимических особенностей и определение минерального состава листьев лабазника обыкновенного–

Исследования вели на основе методов *анализа морфологических признаков* листьев *Filipendula vulgaris*. Образцы сырья изучали под бинакулярной лупой при увеличении 2x14 и 4x14. Препараты фотографировали при помощи цифровой камеры Sony Cyber Short DSC-WX60, фотографии обрабатывали в программе Paint 3D. При сравнении морфологических показателей растений учитывали форму стебля, листа, цветка, корневищ и степень опушенности, цвет отдельных элементов [64-70].

Внешний и гербарный вид растения лабазника обыкновенного представлен на рисунках 1 и 2.



Рис. 1. Внешний вид лабазника обыкновенного. (Источник: shoutwiki.com)



Рис. 2. Гербарный вид травы лабазника обыкновенного. (Источник: Википедия)

Морфологический анализ листьев Л.обыкновенного представлены в табл. 1

Таблица 1 – Морфологические показатели листьев *Filipendula vulgaris*

Диагностические признаки	<i>Filipendula vulgaris Moench</i>
форма листа	Листья прерывисто-перистые, светло-зеленые. Боковые листочки в числе 2-5 пар, широкояйцевидные, цельные или слегка лопастные, край пильчатый, реже ровный. Верхняя доля листа обычно крупная, трех-, реже пятилопастная. Листья расположены очередно по стеблю, образуют крупную прикорневую розетку.
структура поверхности листа	Листья с обеих сторон коротко-волосистые (особенно с нижней стороны листа), с длинными белыми волосками по жилкам листа 
цвет листа	Верхняя сторона листа – зеленая, нижняя - светло-зеленая

Листья у *Filipendula vulgaris* черешковые, опушение не развито, более мелкого размера, с 2-5 парами боковых листочков, пильчатых по краю и одним более крупным конечным листочком, разделенным на 3 доли с прерывисто перисто-рассеченными листовыми пластинками.

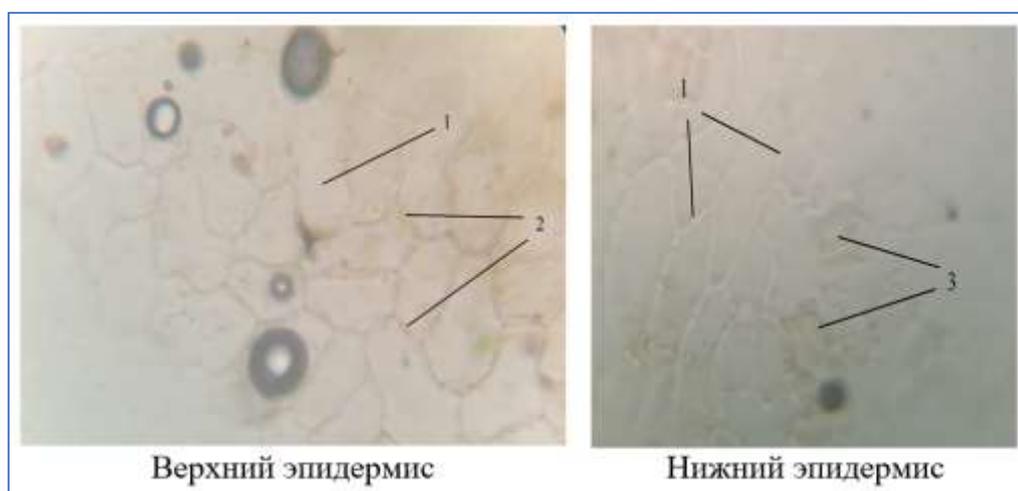
Таким образом, анализ морфологических показателей листьев лабазника обыкновенного показал различия в строении вегетативных и генеративных органов растений. Определены следующие диагностические признаки для растительного сырья листьев *Filipendula vulgaris*: форма и размер листовой

пластинки, степень рассечения листовой пластинки, выраженность жилок листа, цвет и отсутствие опушенности.

Изучение микроскопического строения листьев *Filipendula vulgaris*

При исследовании фиксированные образцы листьев лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris*) размягчали в смеси реактив Флеминга-Штрауса (1:1:1), кипятили в 5%-ном водном растворе гидроксида калия. Рисунки выполняли при помощи аппарата РА-4М [64-70].

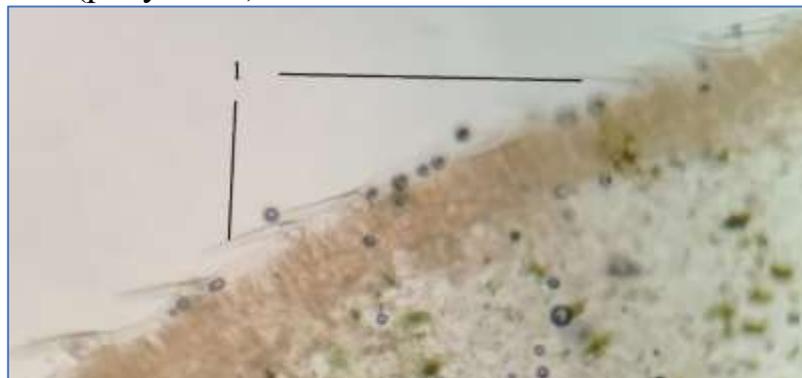
Лист. Поверхностный препарат. На рисунке 3 видно основные клетки эпидермиса верхнего с утолщенными и извилистыми клеточными стенками, а клетки нижнего эпидермиса вытянуты и с прямыми стенками. Устьица немного с нижней стороны пластинки листа с замыкающими бобовидными клетками, каждое окружено 3-4 идентичными клетками эпидермиса.



1 – основные клетки эпидермиса, 2 – утолщенные клеточные стенки, 3 – устьица

Рисунок 3. Препарат листа лабазника обыкновенного с поверхности. Ув. 16x40

По краям листовой пластины и вдоль жилок листа рядами расположены простые трихомы (рисунок 4).

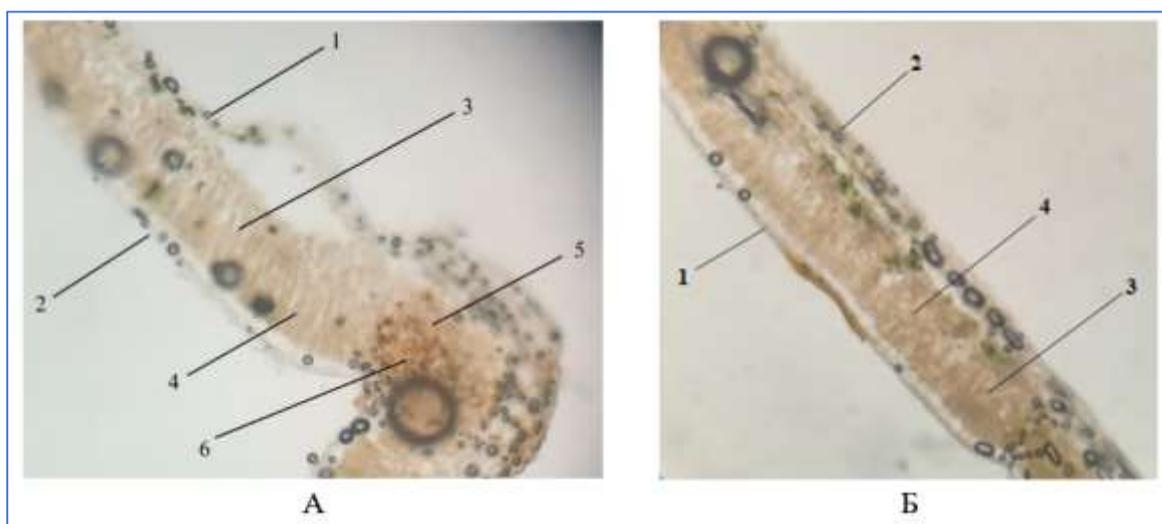


1 – простые трихомы

Рисунок 4. Фрагмент поверхностного препарата листа лабазника обыкновенного. Ув. 16x10

Лист. Поперечный срез.

На поперечном срезе лист плоский, дорзо-вентрального типа (рис. 5). Клетки верхний и нижний эпидермиса охватывает с двух сторон листа. Они прямоугольны, снаружи покрыт толстыми клетками и слоем кутикулы. Мезофилл разделен на ткани столбчатой и губчатой формы. Столбчатый мезофилл в 1-2 слоя расположен на верхнем эпидермисе, губчатый – на нижнем. Пучки коллатеральные, закрытого типа, соответствуют участкам главной и боковой жилок листа; состоят из тяжей ксилемы (с верхней стороны) и флоэмы (с нижней стороны).



1 – нижний эпидермис, 2 – верхний эпидермис, 3 – губчатый мезофилл, 4 – столбчатый мезофилл, 5- флоэма, 6 – ксилема. А - фрагмент центральной части листа в области средней жилки; Б - фрагмент боковой части листа.

Рисунок 5. Поперечный срез листа лабазника обыкновенного. Ув. 16x10

Таким образом, определены особенности микроскопического строения листьев лабазника обыкновенного. Выявлены следующие диагностические признаки:

- для эпидермиса листа – форма клеток, устьицы расположены на нижнем эпидермисе побольше, слабое опушение на нижнем эпидермисе;
- для поперечного среза листа – строение мезофилла и форма трихом.

Гистохимическое исследование. Свежесобранные органы фиксировали в смеси спирта (70%), глицерина и дистиллированной воды в соотношении 1: 1: 1 (раствор Штрауса-Флеминга). Гистохимическое исследование проводилось для поперечных срезов черешка, поперечных и поверхностных срезов листьев согласно требованиям ГФ РК (т.1.) [31]. При проведении гистохимического анализа нами были использованы реактивы, указанные в таблице 2. [64-70].

Таблица 2 – Реактивы для проведения гистохимического анализа

№	Реактив	Определяемый компонент	Окрашивание
1	Метиленовый синий	Эфирное масло	Синее
2	1-% спиртовой раствор FeCl ₃	Флавоноиды	Черно-синее-зеленое
3	10% спиртовой раствор K ₂ Cr ₂ O ₇	Фенольные соединения	Коричневое, желтое
4	Реактив Драгендорфа	Алкалоиды	Черное
5	Концентрированная H ₂ SO ₄	Сесквитерпеновые лактоны	Желтое
6	10% раствор тимола и концентрированной H ₂ SO ₄	Полисахариды	Оранжево-красное
7	Реактив Люголя	Крахмал	Синее
8	70-% раствор C ₂ H ₅ OH	Инулин	Сферокристаллы шарообразной формы

Микроскопические фотографии изменений окраски срезов листьев лабазника обыкновенного были сделаны с помощью микроскопа «Биомед-4» с окулярами ×10, ×20, линзами ×4, ×10, ×20, ×40.

В результате исследования было выявлено характерное окрашивание клеток разных типов, которое характеризуется результатом взаимодействия реактивов с детектируемыми метаболитами. Установлено наличие фенольных соединений, флавоноидов, следов эфирного масла, алкалоидов и сесквитерпеновых лактонов. Установлено отсутствие полисахаридов в исследуемых микропрепаратах. Результаты проведения гистохимического анализа листьев *Filipendula vulgaris*, представлены в таблице 2 (определяемый компонент и окрашивание по соответствующим реактивам указаны в таблице 3) и на рисунках 6-10.

Таблица 3 – Результаты гистохимического анализа листьев *Filipendula vulgaris*

№	Реактив	Поперечный срез листа (А)	Поверхностный срез листа (В)	Черешок (С)
1	Метиленовый синий	+	+	+
2	1-% спиртовой раствор FeCl ₃	+	+	+
3	10% спиртовой раствор K ₂ Cr ₂ O ₇	+	+	+
4	Реактив Драгендорфа	+	+	+
5	конц. H ₂ SO ₄	+	-	-
6	10% раствор тимола, конц. H ₂ SO ₄	-	-	-
7	Реактив Люголя	-	-	-
8	70-% раствор C ₂ H ₅ OH	-	-	-

Примечание: «-» – отрицательная реакция; «+»- положительная реакция

Идентификация эфирного масла в листьях Filipendula vulgaris.

Обработка микропрепаратов листа, стебля, черешка и цветка раствором метиленового синего показала, что специфической окраски поверхности в синий цвет наблюдается, основным местом локализации эфирного масла являются головчатые волоски или трихомы, эпидермис и хлоренхима стебля, мезофилл и проводящие пути листа, эфирномасличные железки в листьях и цветках (рис. 6).

Идентификация флавоноидов в листьях Filipendula vulgaris

После обработки микропрепарата исследуемого материала 1-% спиртовым раствором $FeCl_3$ наблюдали интенсивное окрашивание губчатого и столбчатого мезофилл листа; эпидермиса, хлоренхимы, ксилемы и проводящих пучков черешка в виде диффузного распределения флавоноидов в основных клетках лепестка (рис. 7).

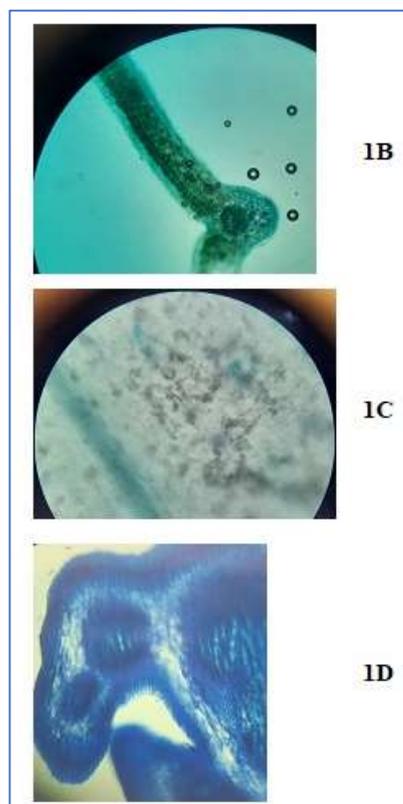


Рисунок 6. Результат гистохимических реакций с реактивом метиленовый синий (ув.×10).

1 – Лабазник обыкновенный; В-поперечный срез листа, С-поверхностный срез листа, D-поперечный срез черешка.



Рисунок 7. Результат гистохимических реакций с 1-% спиртовым раствором FeCl₃ (ув.×10).

1 – Лабазник обыкновенный; В-поперечный срез листа, С-поверхностный срез листа, D-поперечный срез черешка.

Идентификация фенольных кислот в листьях Filipendula vulgaris

Для идентификации фенольных кислот в 10-% раствор бихромата калия помещали исследуемый материал и оставляли на 7 суток. Наличие фенольных кислот было подтверждено интенсивным желто-коричневым окрашиванием во всех исследуемых органах лабазника обыкновенного, что свидетельствует о присутствии фенольных соединений во всех клетках. Однако, окрашивание микропрепаратов было неравномерным, что позволяет судить о различной степени накопления фенольных соединений в клетках. Таким образом, участками с максимальным накоплением фенольных соединений являются склеренхима и хлоренхима, проводящая зона и пучки листа, механические ткани и проводящие пучки черешка (рис. 8).

Идентификация алкалоидов в листьях Filipendula vulgaris

Наличие следов алкалоидов было подтверждено неравномерным окрашиванием в виде черных пятен во всех исследуемых органах лабазника обыкновенного, что свидетельствует о присутствии групп алкалоидов во всех клетках. Участками накопления алкалоидами в виде черных пятен являются мезофилл листа, проводящие пучки черешка, где наблюдается диффузное распределение алкалоидов (рис. 9).

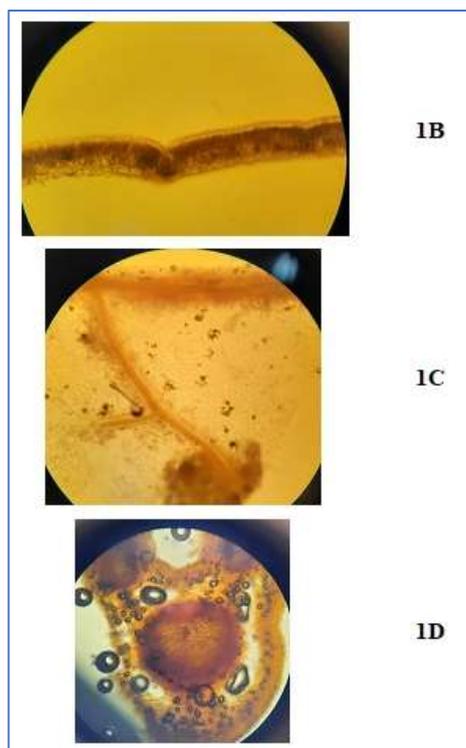


Рисунок 8. Результат гистохимических реакций с 10-% спиртовым раствором бихромата калия(ув.×10).

1 – Лабазник обыкновенный; В-поперечный срез листа, С-поверхностный срез листа, D-поперечный срез черешка.

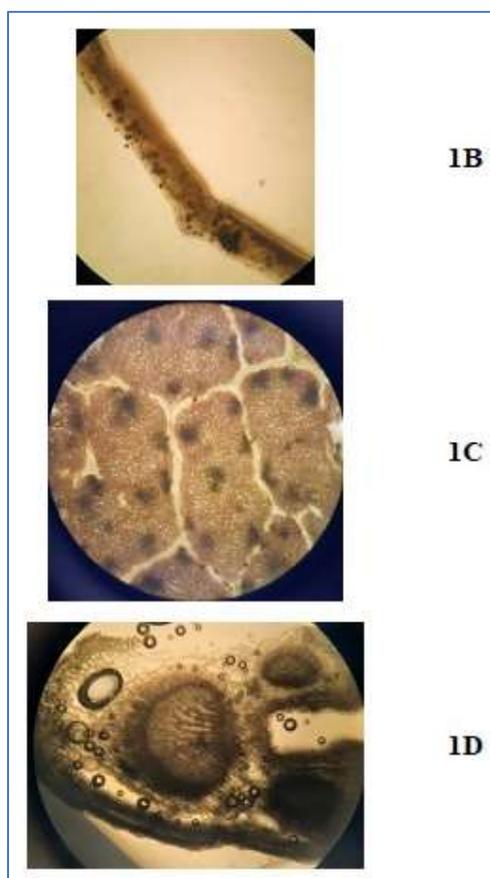


Рисунок 9. Результат гистохимических реакций с реактивом Драгендорфа (ув.×10).

1 – Лабазник обыкновенный; В-поперечный срез листа, С-поверхностный срез листа, D-поперечный срез черешка.

*Идентификация сесквитерпеновых лактонов в листьях *Filipendula vulgaris**

Наличие сесквитерпеновых лактонов было подтверждено следами желтого окрашивания в поперечном срезе листьев лабазника обыкновенного. Следы были обнаружены в участках мезофилла листа, в близ-находящихся к проводящей зоне железках цветка (рис. 10).

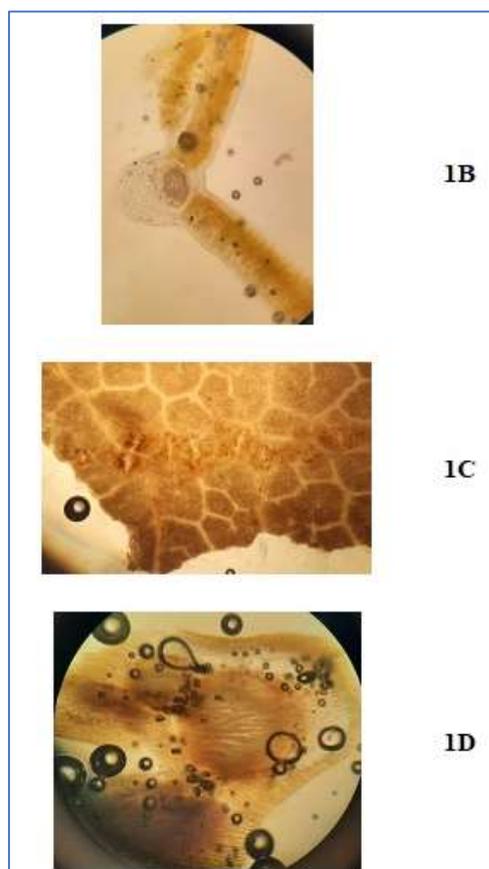


Рисунок 10. Результат гистохимических реакций с конц. H₂SO₄ (ув.×10).

1 – Лабазник обыкновенный; В-поперечный срез листа, С-поверхностный срез листа, D-поперечный срез черешка.

*Идентификация полисахаридов (крахмал, инулин) в листьях *Filipendula vulgaris**

Обработка микропрепаратов 10% раствором тимола и концентрированной серной кислоты и реактивом Люголя показала, что ткани не окрашиваются в оранжево-красный и синий цвета соответственно, что предполагает отсутствие полисахаридов, в т.ч крахмала в исследуемых видах лабазника. Для идентификации инулина исследуемое сырье помещается в

70% раствор спирта этилового на 7 суток. В результате проведенной реакции образование сферокристаллов не наблюдалось.

Таким образом, изучены секреторные структуры лабазника обыкновенного методами световой микроскопии в сочетании с гистохимическими тестами.

В результате проведенных гистохимических тестов на поперечных и поверхностных срезах листа, поперечных срезах черешка лабазника обыкновенного обнаружены фенольные кислоты, флавоноиды, следы эфирных масел, алкалоидов и сесквитерпеновых лактонов, а также установлена их локализация:

– эфирные масла – в эфирномасличных железках и головчатых волосках;

– фенольные кислоты – в склеренхиме и хлоренхиме листа, проводящей зоне и механической ткани черешка;

– флавоноиды – в мезофилле листа; хлоренхиме и проводящих пучках черешка.

Результаты товароведческого анализа сырья листьев лабазника обыкновенного представлены в таблице 4. Анализ произведен согласно требованиями Государственной Фармакопеи РК.

Таблица 4 - Товароведческие показатели сырья листьев лабазника обыкновенного

Наименование сырья	Посторонние примеси, % не более 3%	Потеря в массе при высушивании, % не более 10%	Общая зола, % не более 10%	Зола, нерастворимая в 10% кислоте хлороводородной, % не более 3,0%
Листья лабазника обыкновенного	1,25 ± 0,038	6,63 ± 0,05	1,0 ± 0,04	1,3 ± 0,05
Продолжение таблицы 4				
Идентификация: 1. Внешние признаки, 2. микроскопия флавоноиды	Микробиологическая чистота в соответствии требованиями ГФ РК		Радионуклиды (Cs, Sr) согласно СанПиН РК	
1. Форма. прерывисто-перистые, светло-зеленого цвета, по 2-5 пар, края пильчатые; 2. наличие устьиц и трихом.	соответствует		норма	

3. Качественные реакции (ТСХ) на полифенолы		
---	--	--

Состав минеральных веществ листьев лабазника обыкновенного представлен 11 макро- и микроэлементами (табл. 5)

Таблица 5 - Минеральный состав листьев *Filipendula vulgaris* (n=3, P=0,01)

№	Элемент		Содержание, (мг/кг)	№	Элемент		Содержание, (мг/кг)
1	Натрий	Na	89,1	7	Хлор	Cl	13,03
2	Магний	Mg	153,1	8	Калий	K	35,7
3	Алюминий	Al	183	9	Кальци	Ca	83,4
4	Кремний	Si	425	10	Хром	Cr	7,6
5	Фтор	F	8,1	11	Цинк	Zn	35,0
6	Сера	S	515				

Содержание **тяжелых металлов в листьях** лабазника обыкновенного можно увидеть на таблице 6. Согласно требованиям ГФ РК в норме.

Таблица 6 - Тяжелые металлы листьев *Filipendula vulgaris* (n=3, P=0,01)

№	Элемент		Содержание, (мг/ кг)	№	Элемент		Содержание, (мг/ кг)
1	Железо	Fe	742	8	Церий	Ce	13,72
2	Алюминий	Al	597	9	Гафний	Hf	8,4
3	Фосфор	P	342	10	Хром	Cr	7,6
4	Титан	Ti	250	11	Цирконий	Zr	4,3
5	Стронций	Sr	75,7	12	Никель	Ni	3,1
6	Цинк	Zn	35	13	Литий	Li	2,1
7	Барий	Ba	28	14	Кобальт	Co	1,1

На основании вышеуказанных результатов определены **показатели качества сырья листьев лабазника обыкновенного** (табл.7).

Таблица 7 - Показатели качества сырья листьев лабазника обыкновенного

Показатель качества	Метод	Серия
---------------------	-------	-------

		10/06/2020	15/06/2020	19/06/2020
Спецификация: 1. Внешние признаки 2. микроскопия 3. флавоноид	1. Визуально 2. ГФ РК II Т.2,2.8.3 3. Качественные реакции	1. Форма. прерывисто-перистые, светло-зеленого цвета, по 2-5 пар, края пильчатые; 2. наличие устьиц и трихом. 3. ТСХ на флавоноиды		
Посторонние примеси, -пожелтевшие, покрасневшие части растения -органические примеси - минеральные примеси	ГФ РК I Т,1,2.8.2 % не более 3%	Не более $1,25 \pm 0,038$ Не более 1% Не более 0,5% Не более 0,5%		
Потеря в массе при высушивании, г	ГФ РК I Т,1,2.32	$6,32 \pm 0,01$	$6,50 \pm 0,01$	$6,01 \pm 0,01$
Радионуклиды (Cs, Sr)	СанПиН РК	Соответст.	Соответст.	Соответст.
Общая зола	ГФ РК I Т,2.4.16	$1,1 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,01$	$1,5 \pm 0,04$
Зола, нерастворимая в 10% кислоте хлороводородной, % не более 3,0%	ГФ РК I Т,2.5.12	$1,3 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,02$	$1,9 \pm 0,01$
Микробиологическая чистота	ГФ РК I Т,5.1.4	Соответст.	Соответст.	Соответст.

3.2 Технология получения ультразвуковых экстрактов из листьев *Filipendula vulgaris*

Ультразвук нашел широкое применение в фармации, растворении, приготовлении эмульсий, суспензиях, производстве микрогранул, стерилизации и фонофореза, производстве ампул, т. е. в непосредственном контакте с молекулой ультразвукового вещества через жидкую фазу. Однако при ультразвуковом воздействии звук способен не только изменять структуру молекулы, ее пространственное направление и свойства, но и деформировать, разбивая молекулярную цепь на отдельные фрагменты. В связи с этим звуко-химические эффекты, обусловленные изменением энергии ультразвуковых упругих колебаний, являются разновидностью механохимических реакций. Любой технологический процесс широко используется в аптеке, если только он не нарушает химическую стабильность лекарственных средств. С этой точки зрения ультразвуковые волны очень специфичны. Под их воздействием одни лекарства теряют свои свойства, другие остаются нейтральными, а третьи, наоборот, становятся терапевтически активными. Так, в растворе можно наблюдать явления химической деполимеризации, образования новых макрорадикалов, гомогенизации обломков и так далее. С увеличением времени и интенсивности ультразвука степень разрушения веществ увеличивается. Стабилизаторы процесса разложения, можно остановить или замедлить, добавив антиоксиданты, консерванты. Обычно встречаются публикации о получении сжиженных газов. Среди актуальных методов воздействия физических законов для ускорения технологического процесса может быть использован ультразвуковые колебания в определенных диапазонах. Из-за преимуществ, предлагаемых использованием ультразвука в фармацевтических препаратах, где флавоноиды и другие фенольные соединения могут быть изолированы от растений, многие авторы провели отдельные эксперименты, которые подтвердили эффективность использования ультразвука в растительной экстракции сырья, возможность и целесообразность его дальнейшего более широкого применения в фармацевтической промышленности. Ультразвуковая экстракция является одним из методов экстракции на основе растворителя, широко используемых для извлечения флавоноидов. Стенки растительных клеток разрушаются за счет звуковых волн с частотой более 20 кГц, в последствии чего в клетку быстро проникает растворитель с наибольшей производительностью. Применение ультразвука сохраняет необходимые свойства биоактивных экстрактов, в результате чего образуется высококачественный экстракт, сокращается время экстракции и предотвращается разрушение термобилильных флавоноидов. Что касается технологии ультразвуковой экстракции. Процесс экстракции осуществлялся по методу, описанному несколькими исследователями, с небольшими изменениями. Для непрямой ультразвуковой обработки использовалась ультразвуковая водяная ванна (Transsonic Digital S model T840DH). Он имеет внутреннюю емкость 327 мм

300 мм 200 мм, объем 18 литров, потребляемую мощность 1100 Вт и постоянную рабочую частоту 40 кГц. Ультразвуковая ванна оснащена таймером, нагревателем, термостатом и индикатором, а также ультразвуковым регулятором мощности (70-250 Вт). Ванна была наполнена дистиллированной водой примерно на 2/3 ее объема (около 12 литров). Во время экстракции температура контролировалась и поддерживалась на необходимом уровне путем циркуляции дистиллированной воды через ультразвуковую ванну с использованием водяной ванны с термическим циклом.

Результаты обзора литературы по ультразвуковой экстракции ЛРС (далее ЛРС) показал, что для каждого сырья индивидуально подбираются оптимальные параметры экстрагирования. Например, Шубенкова ЕГ и др. соавторы установили, что волны ультразвука приводит увеличивают выход антиоксидантов и повышает эффективность процесса экстракции, длительность которой составляет до 7-10 мин, при этом показатели биоактивности усиливаются [35].

Результаты проведенных экспериментов Апаевой А.В. и др. соавторами по сравнению методов извлечений флавоноидов из гречихи показали, что при УЗ обработки полифенолов из гречихи 70%-ным этиловым спиртом в соотношении 1:30 в течение 2 минут повышает выход экстрактивных веществ до 3 раза и в 100 раз сокращает продолжительность экстракции [36].

В статье [37] установили, что при экстрагировании БАВ из василька синего с ультразвуковыми волнами на частоте 22-23 кГц увеличивает выход БАВ из разных частей данного сырья. Например, при экстракции надземной части выход биофлавоноидов повышается до 3.2%, а дубильных веществ до 2.0%.

На основании проведенных ряд исследований Макаровой Н.В. и Еремеевой Н.Б. установлено, что после УЗ обработки плодов клюквы, черники, черной смородины, вишни, малины, облепихи, ежевики, жимолости, калины, рябины, можжевельника и косточки винограда увеличилось антирадикальная активность, восстанавливающая сила, антиокислительное действие в полученных экстрактах. Использование УЗ-излучения при экстракции не влияет на показатель содержания или деструкции флавоноидов, даже позволило увеличить содержание фенольных соединений по сравнению с классической экстракцией. Выход экстрактивных веществ увеличивается за счет ультразвука связано с вибрирующими волнами клеточных стенок растений с последующим их распадом [38-41].

Волны ультразвука позволяют оптимизировать механику извлечения и выход БАВ из объекта экстракции. Тем не менее данный метод экстракции требует дальнейшие исследования в сфере фарм разработки [42]. По данным зарубежных исследований ультразвуковые бани используются в большинстве случаев в лабораторных установках, но не как в промышленных, этому подтверждение ограниченное количество патентов и публикации на эту тему [43].

Результаты экспериментов Зибаревой Л.Н., Филоненко Е.С. по применению ультразвуковой обработки экидистероидов и биофлавоноидов из видов семейства *Гвоздичных* показали большой выход экстрактивных веществ, при этом продолжительность процесса сократилась до 12 раз [44].

Авторы [45] и [46] утверждают, что ультразвуковое воздействие при частотах 20–22 кГц сокращает процесс и увеличивают максимальный выход инулина из клубней топинамбура.

При соблюдении параметров экстракции с УЗ воздействием, указанных в статье [47], выход капсаицина из острого перца превышает 99%, а время экстракции сокращается в два раза (с 5 до 2,5 ч).

Для усовершенствования УЗ экстрагирования, производительности и увеличения выхода БАВ авторы статьи [48] предлагают метод одновременного воздействия на процесс обработки ультразвуком параллельно на разных частотах, например двухчастотного воздействия (20 кГц и 1 МГц).

На основании результатов анализа литературы по использованию ультразвукового излучения для отдельных видов ЛРС были выделены оптимальные параметры, рекомендованных авторами для интенсификации процесса экстракции (таблица 8).

Таблица 8 - Оптимальные параметры ультразвукового метода экстракции отдельных видов ЛРС

№	Авторы	Вид ЛРС	Параметры УЗ*	Источник литературы
1	Stan M., Soran M.L., Marutoiu C.	Петрушка кудрявая (<i>Petroselinum crispum</i> L.), укроп огородный (<i>Anethum graveolens</i> L.), Сельдерей пахучий (<i>Apium graveolens</i> L.)	1 – 1:10; 2 – не указана; 3 – 60 мин.; 4 – 95 Вт; 5 – 35 кГц.	[49]
2	Valeeva A.R., Makarova N.V., Valiulina D.F.	Боярышника плоды (<i>Crataegus</i>)	1 – 1:10; 2 - 60 °С; 3 – 90 мин; 4 – 0,5 Вт. 5 – не указана.	[50-51]
3	Wang S., Shi Y., Zhang G., Meng Y., Zhang N., Madhujith T.	Мушмула японская (<i>Eriobotrya japonica</i>)	1 – 1:30, 1:40, 1:50, 1:60 и 1:70; 2 – 40, 50, 60, 70 и 80 °С; 3 – 30, 40 , 60, 90, 120 и 150 мин; 4 – 100, 125, 150, 175 и 200 Вт. 5 – не указана.	[52]

4	Ibrahim A, Ajit S., Sivakumar M., Haidar F.A.	Трутовик лакированный (<i>Ganoderma lucidum</i>)	1 – 1:25; 2 – 70, 81 , 90 °С; 3 – 45, 58 , 65 мин; 4 – 500, 590 , 700 Вт; 5 – 20 кГц.	[53]
5	Ставрианиди А.Н. и др	Корни женьшеня (<i>Panax ginseng</i>)	1 – 1:100; 2 - 30 °С; 3 – 30 мин; 4 – не указана; 5 – не указана.	[54]
6	Макарова Н.В., Еремеева Н.Б.	ягод черники (<i>Vaccinium myrtillus</i> L.); косточек винограда (<i>Vitis vinifera</i> L.).	1 – 1:10; 2 – 37°С. 3 – 90 мин; 4 – не указана: 5 – 37 кГц	[38-41]
7	Макарова Н.В., Еремеева Н.Б.	Плоды клюквы (<i>Vaccinium oxycoccos</i> L.), облепихи (<i>Hippophae rhamnoides</i> L.), ежевики (<i>Rubus subgen.</i>), жимолости (<i>Lonicera</i> L.), калины (<i>Viburnum</i> <i>opulus</i> L.), рябины (<i>Sorbus aucuparia</i> L.), можжевельника (<i>Juniperus</i> L.),	1 – 1:20; 2 - 37 °С; 3 – 90 мин; 4 – не указана; 5 – 37 кГц.	[38-41]
8	Еремеева Н.Б., Макарова Н.В.	Плоды черной смородины (<i>Ribes</i> <i>nigrum</i>), малины (<i>Rubi</i> <i>idae</i>), вишни (<i>Prunus</i> <i>cerasus</i>) черноплодной рябины (<i>Aronia melanocarpa</i>)	1 – 1:10; 2 – 25–27, 40–42 , 55–57 и 70–72°С. 3 – 90 и 120 мин; 4 – не указана: 5 – 35 кГц	[38-41]
9	Еремеева Н.Б., Макарова Н.В.	Черноплодной рябины (<i>Aronia melanocarpa</i>)	1 – 1:10; 2 – 35±5°С; 3 – 120 мин; 4 – не указана: 5 – 35 кГц	[38-41]
10	Зибарева Л.Н., Филоненко Е.С.	Смолёвка зеленоваточветковая (<i>Silene viridiflora</i>), Смолёвка Зендтнера	1 – 1:20; 2 - 55 °С; 3 – 30, 90 , 120 мин;	[44]

		(<i>Silene sendtneri</i>), Смолёвка Рёмера (<i>Silene roemerii</i>), и Зорька халцедонская (<i>Lychnis chalcidonica</i>)	4 – не указана; 5 – 37 кГц.	
11	Апаева А.В., Ямансарова Э.Т. и др.	Гречиха посевной (<i>Fagopyri esculenti</i>)	1 – 1:10, 1:20, 1:30 , 1:40 и 1:50; 2 – 78–80 °С; 3 – 0.5, 1, 2 , 2.5 и 3 мин.; 4 – не указана; 5 – 22 кГц.	[36]
12	Белокуров С. С. и др.	Пажитник сенной (<i>Trigonella foenum graecum</i>)	1 – 1:10; 2 – 60±2 °С; 3 – 30, 60 мин.; 4 – не указана; 5 – 17, 22 кГц.	[55-56]
13	Жилякова Е.Т., Цветкова З.Е., и др.	Расторопши пятнистой (<i>Silybum marianum</i>)	1 – не указано; 2 – 25 °С; 3 – 5 , 10, 15 мин.; 4 – 280 Вт; 5 – 20 , 30, 40 кГц.	[57]
14	Муцаев Р.В., и др.	Клубни топинамбура (<i>Heliánthus tuberósus</i>)	1 – 1:3; 2 – 20, 45 и 70 °С; 3 – 5, 20, 40 и 60 мин.; 4 – не указана; 5 – 22 кГц.	[45]
15	Рудометова Н.В., Ким И.С.	Острый перец (<i>Capsicum annuum</i> L.)	1 – 1:5 и 1:10; 2 – 26±1 °С; 3 – 60 мин.; 4 – 128 Вт; 5 – 35 кГц.	[47]
16	Попова Н.В., Потороко И.Ю.	Крапива двудомная (<i>Urtica folia</i> L.), овес посевной (<i>Avena sativa</i>)	1 – не указано; 2 – не указана; 3 – 1, 3 и 5 мин.; 4 – 120 и 140 Вт; 5 – 22 кГц.	[42]
17	Дьякова Н.А.	Лопух большой (<i>Arctium lappa</i> l.)	1 – 1:5, 1:10 , 1:15 и 1:20; 2 – 60, 70 и 80 °С; 3 – 10, 15, 20, 30 и 40 мин.; 4 – не указана;	[58]

			5 – 15, 25 и 35 кГц.	
18	Загорулько Е.Ю., Теслев А.А., Ожигова М.Г.	Ромашка аптечной цветков (<i>Chamomillae Recutita flores</i>)	1 – 1:5 и 1:10; 2 – 30, 45 и 61 °С; 3 – 5, 15 и 27 мин.; 4 – 180 Вт; 5 – 35 кГц.	[59]
19	Соктоева Т.Э., Рыжова Г.Л., Дычко К.А. и др.	Полынь однолетняя (<i>Artemisia annua</i>)	1 – 1:5; 2 – 25 °С; 3 – 15 мин.; 4 – 180 Вт; 5 – 50 кГц.	[60]
20	Коршиков В.А., Дычко К.А., Рыжова Г.Л.	Сапропель (<i>sapropel</i>)	1 – 1:4; 2 – 22-25 °С; 3 – 10, 30 , 50 и 80 мин.; 4 – 240 Вт; 5 – 35 кГц.	[61]
21	Подолова Е.А., Ханина М.А.	Василек синий (<i>Centaurea cyanus</i> L.)	1 – 1:100; 2 – не указана; 3 – 18 мин.; 4 – 240 Вт; 5 – 22-23 Гц.	[37]
22	Коккозов Д.Н., Кишкентаева А.С., Атажанова Г.А., Адкенов С.М.	Полынь гладкой (<i>Artemisia glabella</i> Kar. et Kir.)	1 – 1:10; 2 – не указана; 3 – 30 мин.; 4 – не указана; 5 – не указана.	[62]
23	Милевская В.В., Статкус М.А. и др.	Зверобой продырявленного (<i>Hypericum perforatum</i> L.)	1 – 1:50; 2 – 25 °С; 3 – 30 мин.; 4 – не указана; 5 – 35 кГц.	[63]

*Примечание: **1** - соотношение массы сырья (г) / объема экстрагента (мл); **2** - температура УЗ бани, °С; **3** – продолжительность УЗ обработки, мин.; **4** - мощность УЗ, Вт; **5** – частота УЗ, кГц. Рекомендуемые авторами параметры из количественного выбора выделены жирным шрифтом.

Результаты данного анализа показали, что ультразвуковое излучение как метод экстракции БАВ, в том числе флавоноидов, может быть перспективным для любого вида фитосырья.

На основании данных из таблицы 1 можно сделать выводы, что часто используемые и рекомендуемые авторами параметры для оптимизации процесса УЗ экстракции являются:

- соотношение сырье и экстрагента – 1:10, 1:20;
- оптимальная температура УЗ бани: в пределах 22-40°C;
- продолжительность УЗ обработки: в интервале 30-60 мин.;
- мощность УЗ: в диапазоне 120-240 Вт;
- частота УЗ: 20-40 кГц.

3.3 Технико-экономическое обоснование технологии получения ультразвуковых экстрактов из листьев *Filipendula vulgaris*

Поскольку на ультразвуковую экстракцию влияют много факторов. Нами определены некоторые факторы, которые выступают как параметры для экстракции (табл.9).

Таблица 9 - Оптимальные параметры, обеспечивающие наибольший выход экстрактивных веществ при УЗ экстракции листьев лабазника обыкновенного

Параметры		Выход экстрактивных веществ (n=3, P=0,02)	
Степень измельченности, мм	5		1,3322 ± 0,005
	3		1,4010 ± 0,01
	2		1,4115 ± 0,002
	1		1,9781 ± 0,001
	0,5		1,9775 ± 0,002
Вид экстрагента: Изначально выбранный параметр: Степень измельченности– 1 мм	Вода очищенная		1,536 ± 0,001
	30% этанол		1,7177 ± 0,001
	50% этанол		1,7901 ± 0,002
	70% этанол		1,5449 ± 0,005
	96% этанол		0,5389 ± 0,005
Соотношение сырья и экстрагента, г/мл:	Изначально выбранные параметры: Степень измельченности– 1 мм, экстрагент - 50% этанол	1:5	1,4501 ± 0,001
		1:10	1,5387 ± 0,002
		1:20	1,7025 ± 0,001
	Степень	1:5	0,9747 ± 0,001

	измельченно сти– 1 мм, экстрагент - 50% этанол	1:10	1,403 ± 0,001
		1:20	1,7844 ± 0,001
Продолжительность и кратность УЗ экстракции (Мощность УЗ - 40 кГц, температура 20-22°C) Изначально выбранные параметры: Степень измельченности– 1 мм, экстрагент - 50% этанол, 1:20		15 мин 1 раза; 2 раза; 3 раза	1,4351 ± 0,005
		30 мин 1 раза; 2 раза; 3 раза	1,7735 ± 0,001
		60 мин 1 раза; 2 раза; 3 раза	1,6988 ± 0,002

Как видно из таблицы при степени измельченности 1,0 мм, в соотношении сырья и экстракта 1:20, с продолжительностью экстракции в 30 мин получены наибольшие выходы экстрактивных веществ у 30%- и 50% этанольного УЗ экстрактов листьев лабазника обыкновенного (табл.10-11).

Таблица 10 - Основные компоненты 30% этанольного УЗ-экстракта листьев лабазника обыкновенного (ГХ-МС)

Образец №1 - 30% - этанольный экстракт листьев ЛО (УЗ)			
№ пика	Основные компоненты	Время удер., мин	Содержание, %
1	Acetic acid	12,50	6,35
2	Formic acid	13,84	0,51
3	Butyrolactone	16,76	0,30
4	Cyclopropyl carbinol	26,46	0,45
5	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	28,01	0,52
6	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	29,81	10,54
7	Butanedioic acid, monomethyl ester	31,21	0,89
8	Benzofuran, 2,3-dihydro-	31,99	15,34
9	2-Furancarboxaldehyde, 5-(hydroxymethyl)-	33,85	11,08
10	Benzoic acid	32,53	0,76
11	Farnesene epoxide, E-	35,19	0,33
12	Phytol	36,06	7,00
13	Phthalic acid, isobutyl octadecyl ester	37,15	0,49

14	β -D-Glucopyranoside, methyl	43,75	13,15
15	Octadecanoic acid	44,23	0,85
16	cis-Vaccenic acid	44,90	0,66
17	9,12,15-Octadecatrienoic acid	48,29	4,96
18	β -D-Glucopyranose, 1,6-anhydro-	49,43	1,14

Таблица 11 - Основные компоненты 50% этанольного УЗ-экстракта листьев лабазника обыкновенного (ГХ-МС)

Образец №2 - 50% - этанольный экстракт листьев ЛО (УЗ)			
№ пика	Основные компоненты	Время удер., мин	Содержание, %
1	Acetic acid	12,50	7,78
2	Formic acid	13,85	0,68
3	Butyrolactone	16,76	0,37
4	Methyl salicylate	20,11	3,49
5	Cyclopropyl carbinol	26,45	0,49
6	2-Hydroxy-gamma-butyrolactone	28,01	0,54
7	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-	29,81	13,63
8	Butanedioic acid, monomethyl ester	31,21	1,12
9	Benzofuran, 2,3-dihydro-	32,0	18,28
10	2-Furancarboxaldehyde, 5-(hydroxymethyl)-	36,05	8,22
11	Benzoic acid	32,53	0,99
12	Farnesene epoxide, E-	35,19	0,33
13	Phytol	36,05	2,058
14	1,2-Benzenedicarboxylic acid, butyl 8-methylnonyl ester	37,15	0,91
15	α -D-Galactopyranoside, methyl	43,48	3,16
16	Octadecanoic acid	44,23	0,65
17	cis-Vaccenic acid	44,90	0,66
18	9,12,15-Octadecatrienoic acid	48,28	4,64
19	β -D-Glucopyranose, 1,6-anhydro-	49,43	1,36

Их хроматограммы представлены на рисунках 11-12.

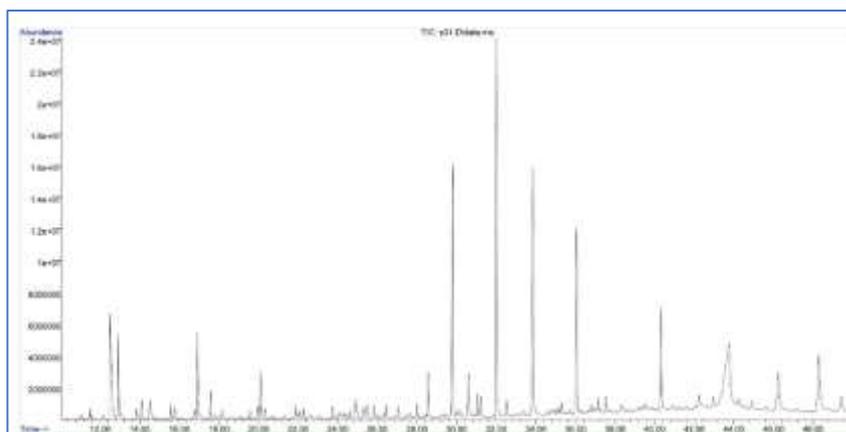


Рис. 11. Хроматограмма образца №1 – 30% - этанольный экстракт листьев ЛО (УЗ), ГХ-МС

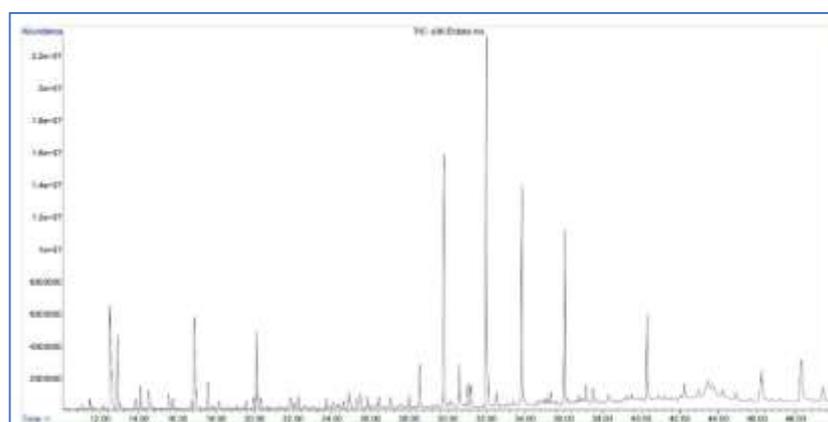


Рис. 12. Хроматограмма образца №2 – 50% - этанольный экстракт листьев ЛО (УЗ), ГХ-МС

Оптимальная технология получения УЗ-экстрактов из листьев ЛО (таблица 12).

Таблица 12 - Выход экстрактивных веществ листьев лабазника обыкновенного (n=3, P=0,02)

№	Условное название УЗ экстрактов	Экстрагент при соотношении, 1:20	Частота УЗ, кГц	Масса экстрактивных веществ, г
1	FU - 96%	экстрагент - 96% этанол	40	0,6063 ± 0,002
2	FU - 70%	экстрагент - 70% этанол	40	1,5623 ± 0,002
3	FU - 50%	экстрагент - 50% этанол	40	1,7735 ± 0,001
4	FU - 30%	экстрагент - 30% этанол	40	1,7177 ± 0,001
5	FU - V	экстрагент - тазарт. су	40	1,4721 ± 0,001

Результаты экспериментов максимальному количеству экстрактивных веществ и определения компонентного состава данных экстрактов способствовали для разработки оптимальной технологии получения УЗ-экстрактов из листьев ЛО (табл.13).

Таблица 13 - Рекомендуемые оптимальные параметры УЗ обработки листьев лабазника обыкновенного.

Вид сырья	Соотношение сырья и экстрагента, г/мл	Температура УЗ-бани	Продолжительность УЗ обработки	Мощность УЗ	Частота УЗ
Листья лабазника обыкновенного	1:20 (50% этанол)	20-22°C	2 раза по 30 мин	120 Вт	40 кГц

Таким образом, на основании выявленных параметров экстракции с ультразвуком, определены *показатели качества УЗ-экстрактов* из листьев ЛО (табл.14).

Таблица 14 - Показатели качества УЗ-экстрактов из листьев *Filipendula vulgaris*

Показатели качества	Метод испытания	Норма отклонений	Серия		
			13/06/2020	14/06/2020	15/06/2020
Описание	Визуально	Густая масса темно-коричневого или черного цвета со специфическим вкусом и запахом.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Растворимость	ГФ РК I т,1,1,4	Легко растворим в 70%, 50%, 30%-этаноле и диметилсульфоксиде. Частично растворим в очищенной воде.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

		Нерастворим вхлороформе.			
Тяжелые металлы	ГФ РК I т, с. 558	Не более 0,01%	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Вода	ГФ РК I т,2.5.12	Не более 10%	2,2	2,4	2,1
Остаточные количества органических растворителей (этанол)	ГФ РК I т,2.2.28	Не более 0,5%	0,1	0,15	0,16
Микробио- логическая чистота	ГФ РК I т,5.1.4	Норма согласно ФС	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Количественное определение	ГХ-МС, ГФ РК 1т.,2.2.29	Не менее 2%	2,68	3,49	3,01

При сравнении технологии получения экстрактов листьев лабазника обыкновенного, полученных ультразвуковым и классическим методами экстракции, выявлено, что При УЗ экстракции продолжительность процесса сокращается на 7,25 раз, Масса экстрактивных веществ, полученных УЗ методом относительно больше и производительность на 21% больше при УЗ экстракции (табл.15).

Таблица 15 - Сравнение технологии получения экстрактов листьев лабазника обыкновенного, полученных ультразвуковым и классическим методами экстракции

Показатели	Ультразвуковая экстракция	Классический метод экстракции	Эффективность
Длительность технологического процесса, ч.	8 часов	58 часов	При УЗ экстракции продолжительность процесса сокращается на 7,25 раз

Выход экстрактивных веществ, г. (n=3, P=0,02)	$X = 2,1 \pm 0,001$	$X = 1,5 \pm 0,002$	Масса экстрактивных веществ, полученных УЗ методом относительно больше
Производительность	25%	4,0 %	Производительность на 21% больше при УЗ экстракции

Разработана технологическая и аппаратные схемы получения УЗ-экстрактов из листьев *Filipendula vulgaris* на рисунках 13 и 14.

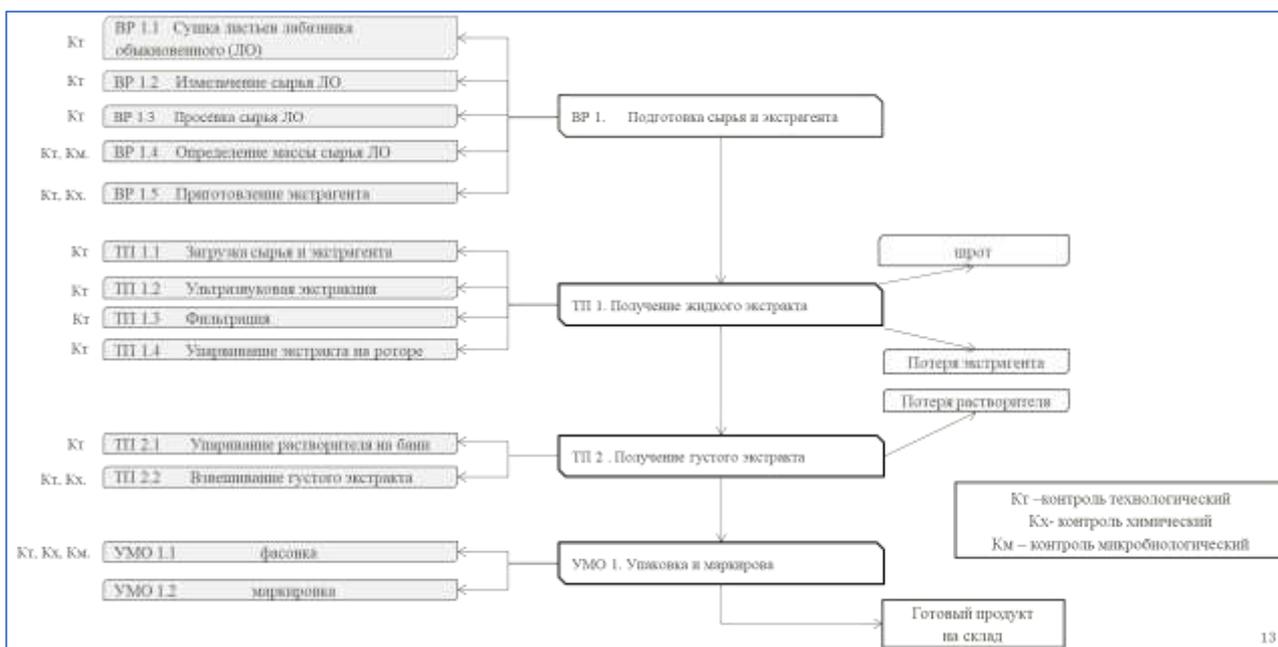


Рис. 13. Технологическая схема получения УЗ-экстрактов из листьев *Filipendula vulgaris*

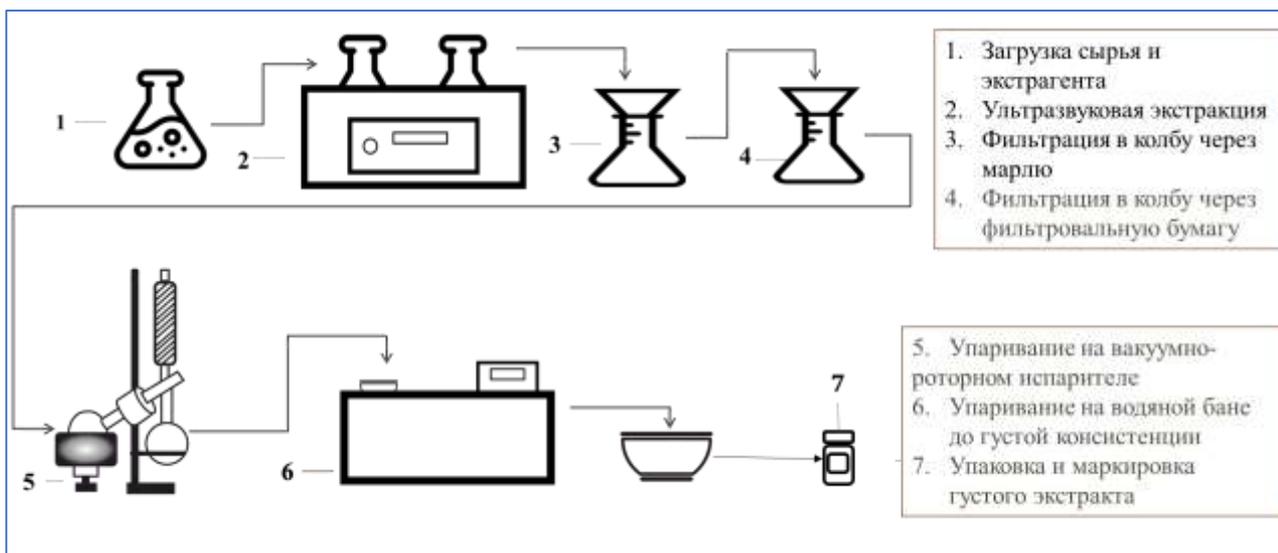


Рис. 14. Аппаратурная схема получения УЗ-экстрактов из листьев *Filipendula vulgaris*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новых отечественных лекарственных средств природного происхождения и субстанции для их производства - актуальные задачи фармацевтической отрасли, которые стали началом для любой научной и дипломных работ специальности фармацевтического производства. Помимо этого, не только изыскание новых биоресурсов БАВ для субстанции является перспективным направлением, но и разработка новых, совершенствование уже существующих технологии их получения (экстракции) не теряет свой научный интерес.

Известно, что на выход экстрактивных веществ, содержащие биоактивных соединений влияют много факторов: метод экстракции, параметры и условия экстракции (степень измельченности сырья, выбор экстрагента, соотношение сырья и экстрагента, продолжительность и другие).

В связи с этим, нами был произведен обзор литературы по перспективным видам лекарственных растений и методам экстракции из фитосырья.

В качестве источника природного происхождения мы рассматривали по их распространенности, доступности и ресурсных запасов на территории Казахстана, а так же их богатому составу БАВ, в том числе полифенолов (флавоноидов и других фенольных соединений). Которые оказывают фармакологическую активность, терапевтическое воздействие на организм или патологию в нем.

К таким перспективным источникам по всем параметрам подходит растения рода Лабазник (*Filipendula* L.). На территории страны встречаются его 3 вида, и только 2 (лабазник обыкновенный и лабазник вязолистный) из них широко распространены в ареалах Карагандинской области.

Все виды растений рода Лабазник, произрастающих на территории Казахстана, малоизучены, а в качестве ЛРС нет ни одной официальной научной информации об этом, к тому же не входит государственный реестр лекарственных средств и медицинских изделий и не включен в Государственную Фармакопею Республики Казахстан.

Таким образом, нами установлена актуальность и перспективность применения сырья лабазника обыкновенного, как источника полифенолов и ультразвуковой экстракции в качестве метода максимального выхода извлечений из клеточных структур растения.

На основании результатов исследований можно сделать следующие экспериментально обоснованные выводы:

1. Проведены товароведческий, макро-, микроскопический анализы сырья листьев лабазника обыкновенного. Изучены минеральный состав и содержание тяжелых металлов, радионуклеидов, общей и нерастворимой в кислоте золы сырья. На основании этих данных определены показатели качества растительного сырья листьев лабазника обыкновенного. Срок

хранения: 2 года. Условия хранения: при комнатной температуре в защищенном от света и влаги месте.

2. Получены густые экстракты (водный, 30%, 50%, 70%, 96% этанольные) из листьев ЛО методом ультразвуковой обработки. Определен компонентный состав экстрактивных веществ (ГХ-МС). На основании выхода экстрактивных веществ и определения количественного содержания отобраны 50% и 30% этанольные экстракты листьев лабазника обыкновенного. По основным компонентам; метилсалицилат в 50% и 30% этанольных экстрактах листьев лабазника обыкновенного (3,49% и 2,68% соответственно, в остальных экстрактах – менее 0,5%). А содержание фитола в 50% и 30% экстрактах – 7,0% и 2,1% соответственно. В остальных экстрактах его количество незначителен. Тем не менее, благодаря полученным результатам анализа компонентного состава методом ГХ-МС, можно увидеть структурные компоненты (радикалов и их молекулярных частей) биологических активных соединений. Например, фитол входит в структуру молекул витамины Е и К.

3. Разработана технология получения (технологические и аппаратные схемы) УЗ-экстрактов из листьев ЛО и рекомендации по оптимальным параметрам для экстракции данного вида сырья. Так же определены показатели качества вышеуказанных экстрактов.

По теме дипломной работе опубликованы 1 статья, входящая в базу данных РИНЦ и по основным положениям научной работы сделан доклад 1 тезиса на международной науно-практической конференции (НФаУ, Украина, 2021).

Таким образом, результаты настоящего исследования могут послужить основой для дальнейшей фармацевтической разработки фитосубстанции и отечественных лекарственных средств, так как имеет фундаментальные и прикладные данные по оптимальной технологии получению ультразвуковых экстрактов из листьев лабазика обыкновенного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhdanov VA et al. Geochemical features of the elemental composition of meadowsweet (*Filipendula ulmaria* (L.) Maxim) in Kemerovo Oblast // IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science 43 (2016) 012048 doi:10.1088/1755-1315/43/1/012048;
2. Флора Казахстана. Т. 4. – Алма-Ата: «Академия наук КазССР», 1961. – 548 с.;
3. Ишмуратова М.Ю., Матвеев А.Н., Ивлев В.И., Мырзалы Г.Ж. Полезные растения во флоре горы Улытау (Карагандинская область) // Материалы IV Международной научно-практической конференции «Изучение, сохранение и восстановление естественных ландшафтов», 2014.- С.:33-35;
4. Лосева И.В. Сырьевая база лекарственных растений Казахстана и ее рациональное использование // Учебно-методическое пособие. – Караганда, 2008. – С. 110;
5. Мовсумов, И.С. Химические компонентные цветков *Filipendula ulmaria* и *F. vulgaris* из флоры Азербайджана / И.С. Мовсумов, Э.А. Гараев, Д.Ю. Юсифова // Химия растительного сырья. – 2011. – №3. – С. 159-162;
6. Краснов, Е.А. Химический состав растений рода *Filipendula* (обзор) / Е.А. Краснов, Е.Ю. Авдеева // Химия растительного сырья. – 2012. – №4. – С. 5-12;
7. Тулебаев Е.А., Лосева И.В., Ишмуратова М.Ю. Современное состояние научных исследований *Filipendula ulmaria* и *Filipendula vulgaris* как источников БАВ // Вестник КазНМУ, №1 – 2020, С.: 496-502.
8. Круглова, Ю.В. Полисахаридный и аминокислотный состав наиболее распространенных видов лабазника / Ю.В. Круглова, Д.С. Круглов и др. // Медицина и образование Сибири. – 2011. – №5. – 7 с.;
9. Круглова, М.Ю. Анализ фенольного комплекса двух видов лабазника / М.Ю. Круглова, Д.С. Круглов, Н.С. Фурса // Фармация. – 2012. – №7. – С. 21-23;
10. Бубенчикова, В.Н. Сравнительная оценка макро- и микроэлементного состава некоторых видов растений семейства Asteraceae и Rosaceae / В.Н. Бубенчикова, С.В. Логутев, Ю.А. Сухомлинов и др. // Вестник ВГУ. – 2011. – №2. – С. 181-184;
11. Тореханова К.Д., Бухарбаева А.Е., Дауренбеков К.Н. Исследование таволги обыкновенной (лабазник) // Сборник материалов II-научно-практической конференции «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике», Ташкент, 2019. С.84-86;
12. Samardzic S, Arsenijevic J et al. Antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotective activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench // Journal of ethnopharmacology. V-213, 2018. P.: 132-137;
13. Matic S, Katanic J et al. In vitro and in vivo assessment of the genotoxicity and antigenotoxicity of the *Filipendula hexapetala*

and *Filipendula ulmaria* methanol extracts // Journal of ethnopharmacology. V-200, 2017. P.: 236-236;

14. Samardzic S, Tomic M et al. Antihyperalgesic activity of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. and *Filipendula vulgaris* Moench in a rat model of inflammation // Journal of ethnopharmacology. V-193, 2016. P.: 652-656;

15. Cebovic T, Maksimovic Z. Hepatoprotective Effect of *Filipendula hexapetala* Gilib. (Rosaceae) in Carbon Tetrachloride-induced Hepatotoxicity in Rats // Phytotherapy Research, V-26, №7-2012, P.: 1088-1091;

16. Gurita VG, Pavel IZ et al. Assessment of the Antioxidant Effect of Ethanolic Extracts Obtained from *Agrimonia eupatoria* L., *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. And *Filipendula vulgaris* Moench Collected from the Eastern Part of Romania // Revista de chimie. V-69, №9, 2018. P.: 2385-2390;

17. Imbrea IM, Butnariu M et al. Determining antioxidant capacity of extracts of *Filipendula vulgaris* Moench from south-western Romania // Journal of food agriculture & environment. V-8, № 3-4, 2010, P.: 111-116;

18. Заявка на патент EP №1478632. Extracto de *Filipendula vulgaris* y usos del mismo / Mercati V, Maidecchi A. опубл. 04.05.2018;

19. Патент RU 2394588-C1. Средство, обладающее анксиолитическим действием / Батухтин А.В., Шилова И.В., Суслов Н.И. опубл. 20.07.2010;

20. Патент RU 2325179-C1. Средство, обладающее антиоксидантным действием / Краснов Е.А., Шилова И.В., Слепушкина О.П., Хоружая Т.Г., Новожеева Т.П. опубл. 27.05.2008;

21. Патент RU 2002131016 (13) Рос. Федерация А61К35/78, А61Р1/00 Гастропротекторный фитосбор [Электронный ресурс] / Базлова Л.М. (РФ). – №2002131016/15, заявл. 06.11.2002; опубл. 10.06.2004. – Режим доступа: <http://www.fips.ru> (дата обращения: 12.12.2019).

22. Патент RU 2314115-C1. Ноотропное средство, обладающее антигипоксической активностью / Шилова И.В., Суслов Н.И., Слепушкина О.П., Кувачева Н.В., Провалова Н.В. опубл. 10.01.2008;

23. Патент RU 2672061-C2. Средство для лечения хронического эндометрита на этапе реабилитации / Скоропацкая О.А., Фадеева Н.И., Мазко О.Н., Таранина Т.С., Яворская С.Д. опубл. 08.06.2018;

24. Patent N: CN107281310-A. Chinese medicine used for treating common skin diseases comprises morning glory, *Filipendula*, Isatis root, tuckahoe, fructus bruceae, radix aconite, radix aconiti feri and nux vomica / Yang Z, Hou G, Yang S. Publ. Oct 2017.

25. Patents N: RU2016148264-A; RU2672061-C2. Medicinal plant extract useful for treating chronic endometritis during rehabilitation stage, comprises one-sided *Orthilia secunda*, inflorescence of *Calendula officinalis*, and *Filipendula vulgaris* / Skoropatskaya O A, Fadeeva N I, Mazko O N, Taranina T S, Yavorskaya S D. Publ. 2018

26. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т.1 / М. – 2018. – 1814 с.

27. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Т.2 / М. – 2018. – 3262 с.

28. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т.2. Контроль качества вспомогательных веществ и ЛРС. Центр экспертиз и испытания в здравоохранении (под ред. А.А. Шерякова) Молодечко: «Победа». – 2008. – 472 с.
29. European Pharmacopoeia. – 5-th Ed. – Rockville: United States Pharmacopoeial Convention. Inc., 2008. – P. 2524.
30. British Pharmacopoeia - 2009, I – IV-th Ed. – P. 10952. URL: <http://www.pharmacopoeia.co.uk>;
31. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1. – Алматы: Изд. дом «Жибек жолы», 2008. - 592 с.
32. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 2. – Алматы: Изд. дом «Жибек жолы», 2009. - 792 с.
33. Надирбек С.К., Ахметжан Г.Б., Тулебаев Е.А., Лосева И.В. Перспективы использования ультразвукового воздействия для экстракции флавоноидов из ЛРС// Сборник научных трудов, М., ФГБНУ ВИЛАР, 2020 г. 236-244 с. DOI: 10.52101/9785870190921_2021_8_236 (статья входит в базу РИНЦ)
34. Тулебаев Е.А., Надирбек С.К., Ахметжан Г.Б. Pharmacognostic study and prospects of application in medicine *Filipendula vulgaris*, *Filipendula ulmaria* growing on the territory of Central Kazakhstan // XXVIII Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов – НФаУ, Харьков (Украина - 2021 ж. 18-19 марта), 67-68 с. (тезис и доклад на английском языке)
35. Шубенкова Е.Г., Чжу О.П., Лобова Ю.Ю., Лутаева И.А. Исследование влияния условий экстракции на извлечение БАВ с антиоксидантными свойствами // Электронный журнал «Вестник Новосибирского государственного педагогического университета». 2013. - 5(15)..
36. Апаева А.В., Ямансарова Э.Т., Куковинец О.С., Зворыгина О.Б. Влияние ультразвукового облучения на извлечение флавоноидов из зеленой массы гречихи // Вестник Башкирского университета. -2016.- Т. 21.- №1-. С. 69-74.
37. Подолина Е.А., Ханина М.А., Рудаков О.Б., Небольсин А.Е. Ультразвуковая экстракция и УФ-спектрофотометрическое определение суммы флавоноидов и дубильных веществ в надземной части василька синего. - Вестник ВГУ, серия: химия, биология. Фармация. - 2018, № 2. – С. 28-35.
38. Макарова Н.В., Еремеева Н.Б. Сравнительное изучение влияния ультразвуковых воздействий на экстракцию антиоксидантных соединений ягод черники (*Vaccinium myrtillus* L.) // Химия растительного сырья. 2020. №1. С. 167–177.
39. Макарова Н.В., Еремеева Н.Б. Влияние технологии экстракции на антиоксидантную активность экстрактов плодов клюквы, облепихи, ежевики, жимолости, калины, рябины и можжевельника // «Инновации и продовольственная безопасность» № 3 (25)/2019. С.91-99.

40. Еремеева Н.Б., Макарова Н.В. Получение плодово-ягодных экстрактов с высокой антиоксидантной активностью при использовании ультразвукового излучения // Известие вузов. Пищевая технология, №4, 2018. С.47-50.
41. Еремеева Н.Б., Макарова Н.В. Использование ультразвукового излучения для экстракции антиоксидантов из ягод // Пищевая промышленность. -2016. – № 5. – С.63-65.
42. Попова Н.В., Потороко И.Ю. Повышение эффективности экстракции БАВ из фитосырья методом ультразвукового воздействия // Bulletin of the South Ural State University. 14 Ser. Food and Biotechnology. 2018, vol. 6, no. 1, pp. 14–22.
43. Мищенко Е.В. Обзор использования ультразвукового экстрагирования компонентов из фитосырья // Vestnik OrelGAU, 2(53), April 2015. – P. 63-71.
44. Зибарева Л.Н., Филоненко Е.С. Влияние ультразвукового воздействия на экстракцию биологически активных соединений растений семейства *Caryophyllaceae* // Химия растительного сырья. 2018. №2. С. 145–151.
45. Муцаев Р.В., Алексанян И.Ю., Поликарпова Н.Э. Интенсификация процесса экстракции инулина из фитосырья // Индустрия питания|Food Industry. 2018. Т. 3. № 1. С. 69–76.
46. Кареткин Б.А., Шакир И.В., Прудсков Б.М., Панфилов В.И. Исследование ультразвуковой экстракции и способов очистки фруктанов из клубней топинамбура // Химическая промышленность сегодня, 2014, № 1. С.39-46.
47. Рудометова Н.В., Ким И.С. Исследование экстракции капсаицина из плодов острого перца рода *Capsicum* // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств» № 1, 2019, С.62-73.
48. Хмелев В.Н., Цыганок С.Н., Шакур В.А. Исследование эффекта многочастотного ультразвукового воздействия на процесс экстракции растительного сырья // Южно-сибирский научный вестник. № 4 (20), декабрь 2017. С.21-26.
49. Stan M., Soran M.L., Marutoiu C. Extraction and HPLC determination of the ascorbic acid content of three indigenous spice plants // Journal of Analytical Chemistry, Vol. 69 №10 - 2014. С.:1094-1098.
50. Valeeva A.R., Makarova N.V., Valiulina D.F. Optimisation of conditions for extracting bioactive compounds exhibiting antioxidant properties from hawthorn fruit (*Crataegus*). Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya [Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology]. 2019, vol. 9, no. 2, pp. 239–249. (In Russian). DOI: 10.21285/2227-2925-2019-9-2-239-249.
51. Валеева А.Р., Макарова Н.В., Валиулина Д.Ф. Сравнительная характеристика влияния технологии экстракции на антиоксидантные свойства для плодов и цветков боярышника (*Crataegus*) // Химия растительного сырья. 2020. №1. С. 157–166.

52. Wang S., Shi Y., Zhang G., Meng Y., Zhang N., Madhujith T. Optimization of Extraction of Flavonoids and Triterpenoids from Loquat Leaves Using Response Surface Methodology // Food Industry. 2018. v. 3. № 3. p. 33–45. DOI: 10.29141/2500-1922-2018-3-3-6.

53. Ibrahim A, Ajit S., Sivakumar M., Haidar F.A. Optimization of ultrasound assisted extraction (UAE) of β -D-glucan polysaccharides from *Ganoderma lucidum* for prospective scale-up // Resource-Efficient Technologies 3 (2017) 46–54.

54. Ставрианиди А.Н., Родин И.А., Браун А.В., Шпигун О.А. Быстрый способ ультразвуковой экстракции Гинсенозидов из фитосырья и продуктов на основе женьшеня для ВЭЖХ-МС/МС анализа // Аналитика и контроль. 2013. Т. 17. № 4. С.459-464.

55. Белокуров С. С., Флисюк Е. В., Смехова И. Е. Выбор метода экстрагирования для получения извлечений из семян пажитника сенного с высоким содержанием БАВ. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019; 8(3): 35–39.

56. Белокуров С. С., Флисюк Е. В., Наркевич И. А., Лужанин В. Г., Шилов С. В., Новикова К. О. Сравнительный анализ перспективных методов экстрагирования для получения извлечений из семян пажитника сенного. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019; 8(3): 49–55.

57. Жилиякова Е.Т., Цветкова З.Е., Писарев Д.И., Бойко Н.Н., Тимошенко Е.Ю. Интенсификация процесса производства густого экстракта плодов расторопши пятнистой с использованием ультразвуковой обработки сырья // Фармация и фармакология Т. 6 № 5, 2018. С.475-487.

58. Дьякова Н.А. Разработка и валидация экспресс-методики выделения и количественного определения водорастворимых полисахаридов листьев лопуха большого (*Arctium lappa* L.)// химия растительного сырья. 2018. №4. С. 81–87.

59. Загоруйко Е.Ю., Теслев А.А., Ожигова М.Г. Разработка и оптимизация технологии ультразвукового экстрагирования ромашки аптечной цветков (*Chamomillae Recutita flores*)// Фармация и фармакология. 2018;6(2):151-166.

60. Соктоева Т.Э., Рыжова Г.Л., Дычко К.А. и др. Содержание артемизинина в экстрактах *Artemisia annua* L., полученных различными методами // ХРС.2011, №4. С.131-134.

61. Коршиков В.А., Дычко К.А., Рыжова Г.Л. Сравнение эффективности водной вибромагнитной и водной ультразвуковой экстракции органических веществ сапропеля //Научно-технический вестник Поволжья №1 2018. С. 33-35

62. Коккозов Д.Н., Кишкентаева А.С., Атажанова Г.А., Адекенов С.М. Ультразвуковая экстракция полыни гладкой// Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине сборник научных трудов ВИЛАР. 2016. С.: 475-477.

63. Милевская В.В., Статкус М.А. и др. Экстракция и определение биологически активных компонентов зверобоя и препаратов на его основе // Журнал аналитической химии, 2016, том 71, № 7, с. 768–774.

64. Тулебаев Е.А., Ишмуратова М.Ю., Лосева И.В. Изучение микроскопического строения надземных органов *Filipendula ulmaria* // Фармация Казахстана, №12 (221) декабрь, 2019. С.: 46-48.

65. Тулебаев Е.А., Ишмуратова М.Ю., Лосева И.В. Изучение микроскопического строения надземных органов лабазника (*Filipendula vulgaris*)// Фармация Казахстана, №1 (222) январь, 2020. С.: 44-48.

66. Тулебаев Е.А., Ишмуратова М.Ю., Лосева И.В. Сравнительное микроскопическое исследование *Filipendula ulmaria* и *Filipendula vulgaris* // Вестник КазНМУ, №1 – 2020, С.: 502-507.

67. Тулебаев Е.А., Ишмуратова М.Ю., Лосева И.В. Сравнительный морфологический анализ сырья *Filipendula vulgaris* и *Filipendula ulmaria* // Беликовские чтения: материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции. – Пятигорск: Рекламно-информационное агентство на Кавминводах, 2020.С. 294-302.

68. Тулебаев Е.А., Лосева И.В. Состояние фармацевтического рынка лекарственных средств растительного происхождения в Республике Казахстан // Материалы VII международной научно-практической дистанционной конференции «Менеджмент и маркетинг в составе современной экономики, науки, образования, практики», г. Харьков, 21 марта 2019 г. С.:245-249.

69. Тулебаев Е.А., Лосева И.В. Биологическая активность лабазника вязолистного (*Filipendula ulmaria*) и лабазника обыкновенного (*Filipendula vulgaris*) // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Р.Дильбарханова «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений», Алматы, 2019. – С.170-175;

70. Ишмуратова М.Ю., Тулебаев Е.А. Анатомическое строение стебля и листа лабазника вязолистного // Материалы Международной научно-практической конференции «Экология и сохранение биоразнообразия», г. Алматы, 23-24 октября 2019 г. С.: 61-63.