

**Қазақстан Республикасының ғылым және білім министрілігі
«Қарағанды медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік
қоғам**

Чегирова Мадина Токтагановна

Жалаңаш мия экстракциясының тиімді әдістерін әзірлеу

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

мамандық 5В074800– «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Қарағанды 2021

Қазақстан Республикасының ғылым және білім министрілігі
«Қарағанды медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік
ҚОҒАМ

«Қорғауға жіберілді»

_____ Кафедра меңгерушісі

_____ И.В. Лосева

Жаланаш мия экстракциясының тиімді әдістерін әзірлеу

тақырыбында

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

5B074800– «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Орындаған
Ғылыми жетекші
фарм.ғ.к

Чегирова М.Т.

Жабаева А.Н.

Қарағанды 2021

Қарағанда медицина университеті

Мектеп _____
Мамандығы _____

«Бекітемін»
Мектеп деканы

«__» _____ 2021 г.

Тапсырма
дипломдық жұмысты (жобаны) орындауға

Студент Чегирова М.Т. _____
Т. А. Ж.

4 курс, 4-003 Фармацевтика өндірісінің технологиясы _____
курс, тобы, мамандығы, форма обучения

1. Дипломдық жұмыс тақырыбы (жобаның) _____

ректордың бұйрығымен бекітілген «__» __20__ Ж. № _____

2. Студенттің аяқталған жұмысты тапсыру мерзімі «__» _____20_ ж.

3. Жұмысқа бастапқы деректер (заңдар, әдеби көздер, зертханалық-өндірістік деректер)

4. Дипломдық жұмыста (жобада) әзірлеуге жататын сұрақтар тізбесі)

5.Графикалық материалдар тізбесі (сызбалар, кестелер, диаграммалар және т. б.)

6. Ұсынылатын негізгі әдебиеттер тізімі

	жұмыстың (жобаның) талдау бөлігін дайындау (2-3-тарау)		
5	Дипломдық жұмыстың (жобаның) толық мәтінінің жоба нұсқасын аяқтау)		Тәжірибе аяқталғаннан кейінгі бірінші аптада
6	Дипломдық жұмысты (жобаны) алдын ала қорғауға ұсыну		Шолу дәрістері (консультациялар) кезінде)
7	Дипломдық жұмысты (жобаны) рецензияға ұсыну		
8	Ғылыми жетекшінің пікірімен және рецензиясымен дипломдық жұмыстың (жобаның) түпкілікті нұсқасын ұсыну		
9	Дипломдық жұмысты (жобаның) қорғау		МАК кестесіне сәйкес

Тапсырманың берілген күні «_____» _____ 20__ ж.
 Ғылыми жетекші _____ А.Н. Жабаева
қолы Т.А.Ж., ғылыми атағы, қызметі

Тапсырманы қабылдады: студент _____
қолы Т.А.Ж

МАЗМҰНЫ

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ	7
Кіріспе	8
1 ӘДЕБИЕТТЕР ШОЛУ	9
1.1 Мия шикізатының жалпы сипаттамасы	9
1.2 Мия тамырының морфологиясы	10
1.3 Мия тамырынан фенолдық қосылыстарды алу әдістері	12
1.4 Мия тамырынан көмірсулар алу жолдары	13
1.5 Мия тамырының биологиялық белсенді заттарын талдау	16
1.6 Глицирризин қышқылының және оның туындыларының биологиялық белсенділігі	18
1.7 Мия тамыры негізінде дәрі-дәрмектерді алу және қолдану	21
2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ	23
2.1 Зерттеу объектілері және жұмыста пайдаланылған материалдар	23
3 Негізгі бөлім	24
3.1 Глицирризин қышқылы мен флавоноидты қосылыстарды максималды алу үшін еріткішті таңдау	24
3.2 Глицирризин қышқылы мен флавоноидты қосылыстарды барынша алу үшін мия тамыры қалдығын этанолмен экстракциялау шарттарын таңдау	29
4 ҚАУІПСІЗДІК ТЕХНИКАСЫ, ӨРТ ҚАУІПСІЗДІГІ ЖӘНЕ ӨНДІРІСТІК САНИТАРИЯ	40
4.1 Шикізаттың, жартылай өнімдердің, дайын өнімнің және өндіріс қалдықтарының өрт-жарылыс қауіпті қасиеттері	40
ҚОРЫТЫНДЫ	41
ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	42

ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

ААҚ- Ашық акционерлік қоғамы

ББЗ – биологиялық белсенді заттар

ГҚ- глицирризин қышқылы

ГҚМТ- глицирризин қышқылының моноаммоний тұзы

ЖҚХ – жұқа қабықты хроматорграфия

Кіріспе

Тақырыптың өзектілігі.

Қазіргі уақытта жалаңаш мия тамырынан (*Glycyrrhizae radices*) алынған сығындыларға негізделген фармацевтикалық компаниялар дәрілік заттарды шығарады, олардың терапевтикалық тиімділігі глицирриз қышқылының құрамына және биологиялық белсенділіктің кең спектрі бар флавоноидты қосылыстарға байланысты. Мия тамыры шикізатын зерттеудің кең ауқымына қарамастан, мия тамырын қайта өңдеу қалдықтары әлі зерттелмеген және өндіріс жағдайында жүзеге асырылмайды. Сондықтан мия тамырының қалдықтарының химиялық құрамын зерттеу, оны алу әдістерін әзірлеу, одан әртүрлі еріткіштермен бөлінетін қосылыстардың сандық және сапалық құрамын зерттеу жоғары белсенділігі мен әсер ету ерекшелігіне ие болатын қалдықтан алынған сығындылар негізінде жаңа тиімді дәрілік заттарды жасау өзекті болып табылады.

Жұмыстың мақсаты. Мия тамыры шәрбаты өндірісінің қалдығын- мия тамыры қалдықтарының экстрактивті заттарының сандық құрамы мен сапалық құрамын зерттеу, оны дәрілік заттарға қайта өңдеу перспективаларын анықтау.

Мақсатқа жету үшін келесі міндеттер қойылды:

1. Мия тамыры қалдығының химиялық құрамын анықтау;
2. Мия тамыры қалдығының құрамындағы тритерпеноидтың, флавоноидтың және олармен байланысты қосылыстардың сандық құрамын және сапалық құрамын анықтау үшін кешенді тәсіл әзірлеу

- мия тамырының шәрбатын өндірудің қалдықтары, олар мыналардан тұрады:

- алынған сығындылардағы байланысқан қосылыстардың ең аз мөлшері бар мия тамырынан алынған терпеноидты және флавоноидты заттардың шығымын арттыру үшін экстрагенттерді таңдау;

- терпеноидты, стероидты және флавоноидты қосылыстардан максималды шығымын алу үшін таңдалған экстрагентпен мия тамырының қалдықтарының экстракциясының оңтайлы жағдайларын таңдау;

Жұмыстың ғылыми жаңалығы.

Мия тамыры қалдықтарының химиялық құрамы зерттелді, құрамында глицирризин қышқылы, фенол және липофилді заттар, полисахаридтер, соның ішінде галактоглюкандар, крахмал, талшықтар мен ақуыздардың мөлшері жоғары анықталды

Мия тамыры қалдықтарының биологиялық белсенді заттарын зерттеудің кешенді тәсілі қолданылды, ол этанол сығындысын алу үшін қалдықтың экстракциясын оңтайландырудан тұрады.

Қалдықтан алынған этанол сығындысын фракциялауланған антиоксидантты, микробқа қарсы қасиеттерін бастапқы сығындымен салыстырғанда 18,5, 1,3 есе арттыруға мүмкіндік берді.

1. тарау. ӘДЕБИЕТТЕР ШОЛУЫ

1.1 Мия шикізатының жалпы сипаттамасы

Fabaceae бұршақ тұқымдас өсімдіктердің бірі *Glycyrrhiza*. Мия тамыры ежелгі дәрілердің бірі. Әлемде мия тамырының 13-ке жуық түрі бар. Ең көп таралған түрлері: жалаңаш мия (*Glycyrrhiza glabra*), Орал мия (*Glycyrrhiza uralensis Fisch*) және Коржинский мия (*Glycyrrhizae Korshinskyi Grig*) [1,2]. Олардың ішінде ең танымал жалаңаш мия, оның тамырында биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) мөлшері көп [1,2,3]. Мия түрлерінің көпшілігі Еуразия аумағында өседі. *Glycyrrhiza glabra L.* - тамыр жүйесі дамыған көпжылдық өсімдік. Сабағы тік, сирек қысқа, биіктігі бір метрге дейін өседі [4]. Үлпілдек жапырақтары ұзын-сопақша пішінді, ұзындығы шамамен 2-4 см және ені 1-2,5 см, астында (және сирек жоғарыда) қабығы қоңыр-сұрдан қара қоңырға дейін бойлай мыжылған [5]. Гүлшоғыры өте бос, сағағы жапырақтарға қарағанда қысқа немесе ұзындығы біршама ұзын. Бұршақ гүлдері жалпақ, ұзындығы 1-3 см, ені 6 мм, безендірілген тікенектермен тығыз жабылған, көп тұқымды немесе екі-үш тұқымды [4]. 1.1-суретте көрсетілгендей, шикізат негізінен цилиндрлік тамыр сегменттерінен тұрады, аздап жіңішкереді, кейде бойлыққа бөлінеді, диаметрі 1-5 см, ұзындығы 15-40 см. Тазартылған тамыр сарғыш түсті, көлденең ойықтары бар, ішінде радиалды [4]. Сыртқы жағынан қабығы жоқ тамыр күлгін-қоңыр түсті. Аршылған тамыр сарғыш түсті, көлденең ойығы бар, радиалды іште [4]. Тамыры сахарозадан 50 есе тәтті болатын глицирризин қышқылының (ГҚ) негізгі компонентіне байланысты қантты тәтті дәмге ие [5]. Нәзік, өзіне тән иісі бар.

Мия тамыры табиғи жағдайларға байланысты өсімдік өмірінің үшінші және одан кейінгі жылдарында наурыздан қарашаға дейін [6] жиналады. Алдымен шөп шауып алады, содан кейін трактормен жүретін плантациялық соқа арқылы өсімдіктің тамыр жүйесі 1 м-ге дейін жыртылады. Шағын бұталарда тамырлар күректермен қолмен қазылады. Шикізаты жинау кезінде тамырдың жалпы қорының 50-75% ғана жиналады. Осы учаскеде шикізатты қайта жинауды 6-8 жылдан кейін жүзеге асыруға болады. Тазартқаннан кейін тамырлар 24 сағат бойы ашық жерде сақталады [7]. Ауа-райының қолайсыз жағдайында олар жақсы желдетілетін шатыр астында немесе кептіргіштерде 50°C-тан аспайтын температурада кептіріледі. Кептірілген тамыр одан әрі өңдеу үшін зауыттарға жеткізіледі. Мия тамырының сапасы Мемлекеттік фармакопеямен (МФ) стандартталған: 0,25% аммоний гидроксиді ерітіндісімен экстракцияланатын экстрактивті заттардың (ЭЭ) мөлшері кем дегенде 25%, ылғал 14% -дан, күлі 8% -дан аспауы керек. , ГҚ - 6% -дан кем емес [8]. ГҚ - алынатын ең құнды зат, алайда мия тамырында басқа биологиялық белсенді заттар бар: флавоноидтардың 5,0% дейін, көмірсулар 34,0% дейін, ақуыздар 10,1% дейін, аминқышқылдар 12,71% дейін, оның ішінде аспарагин 4,0% дейін , майлар мен май тәрізді заттар 4,7% дейін, аскорбин қышқылы 3,1% дейін [3].

1.2 Мия тамырының морфологиясы

Көлденең қимада мия тамырының тығындары кең, қоңыр түсті және көптеген қабаттардан тұрады [4]. Тығынның астында бастапқы қабығы кең, сары түсті, ұзын және қатты қалыңдатылған талшықтары бар, қабығынан тазартылған тамырлардың флоэмасы жартылай жойылған [5]. Бастапқы қабықта талшықтар едәуір ұзын, кішкене саңылауы бар және қабырғалары едәуір қалыңдатылған, ішкі жағы целлюлоза және сырты сәл қатайған [4,8]. Екінші қабығы кең, сары түсті, ені 1-ден 8 жасушаға дейінгі радиалды талшық топтарынан тұратын негізгі сәулелер айқын көрінеді [4, 5, 9]. Сүрек әр түрлі диаметрлі, тардан өте кеңге дейін, құрамында крахмал бар паренхимасы және қабаты бар склеренхималық талшықтар тобы бар. Йод ерітіндісімен паренхима мен ядро сәулелері көк түске боялады, тамырлар сарыға, қабық сұрғылт болып қалады, қабығының ағашы мен талшық топтары сарғыш түске боялады. Өзек тамырда ғана болады және ол қою сарыға боялады [4, 5].

Мия тамырынан глицирризин қышқылын (ГА) бөліп алу әдістері. ГҚ мия тамырынан оқшаулаудың қарапайым тәсілі - сумен экстракциялау. Сумен ГҚ алудың бірнеше әдістері (араластыру, қайнату арқылы экстракция) әдебиеттерде сипатталған [10, 11], бірақ олар кең қолданылмайды. Бұл суды пайдаланған кезде ГҚ шығымы едәуір жоғары болғанына қарамастан (4-6%). Әдеби мәліметтерге сәйкес, аммоний гидроксидінің ерітінділері, сілтілік ерітінділер, Органикалық еріткіштер және қышқыл ерітінділері ГҚ алу үшін пайдаланылуы мүмкін [10,11, 12-15]. Мия тамырынан ГҚ экстракциясының классикалық технологиясы аммоний гидроксидінің сулы ерітінділерін пайдалану болып табылады [12]. Тихомирова әріптестерімен бірге [16] аммоний гидроксидінің ерітіндісімен мия тамырын 1% аммоний гидроксидінің сулы ерітіндісімен 60 минут ішінде 120 °С температурада оңтайлы екенін және 7,3% шығуымен ГҚ алуға мүмкіндік беретінін көрсетті. Авторлар аммоний гидроксидінің ерітіндісін қолдану арқылы суда қиын еритін глицирризиннің 15 қоспасын суда оңай еритін глицирризин қышқылының моноаммоний тұзына ГҚМТ айналдыруға мүмкіндік беретінін атап өтті, атап айтқанда, ГҚ шығымын артуын қамтамасыз етеді. Әдебиеттерде мия тамырынан сілтілік ерітінділерді (NaOH) қолдана отырып биологиялық белсенді заттарды бөліп алу әдістері сипатталған. Сонымен, Денисова [13] мия тамырынан ГҚ-ын 0,5% (NaOH) қолданумен 2 есе бөліп алу, ұзақтығы 1 сағат, 20-50°С шарттарда ГҚ шығымын 17% дейін арттыруға мүмкіндік береді деп хабарлайды. Жұмыстарда [10, 14] органикалық еріткіштерді қолдана отырып, мия тамырын экстракциялау сипатталған. Гаврилин және оның әріптестері [14] мия тамырынан ГҚ экстракциясын 70% этил спиртінің сулы ерітіндісімен 2 сағат қайнату арқылы жүргізді. ГҚ шығымы небәрі 3,64-6,93% құрады.

Жұмыста [17] мия тамырынан этанолмен ГҚ бөліп алудың шарттары таңдалды. Шарттарды таңдау параметрлері этанол концентрациясы және шикізаттың бөлшектерінің мөлшері болды. 1 сағаттан кейін экстракцияны жылжыта отырып, реперколяция әдісімен алты сатылы экстракция шикізат пен

экстрагент 1:10 қатынаста 40-50 °С температурада жүргізілді. Экстрагент ретінде 40, 45, 50, 60, 75, 80 және 90% этанол және шикізат бөлшектерінің әртүрлі мөлшері – 1-2, 2-3 және 3-5 мм.

Шикізаттан ЭЗ– 10,35±0,13% -ы және ЭЗ-дан ГҚ- 15,10±0,20% -ы этанолдың 50% - ы мен бөлшектердің мөлшері 3-5 мм болған кезде байқалды. Органикалық еріткіштердің ГҚ шығуына әсерін неғұрлым кең талдау [10] жүргізілді. Бұл жұмыста органикалық еріткіштермен хлороформ, ацетонитрил, метанол және этанол экстракция жүргізілді. ГҚ тек метанол немесе этанол қолданылған кезде алынатыны көрсетілген. Этанол мен метанол сығындыларындағы ГҚ мөлшері 0,86 мг / г құрайды, бұл бірдей жағдайда алынған сулы сығындыдан 2,8 есе аз. ГҚ шығымын жоғарылату үшін спирт ерітіндісінің температурасын, уақытын және концентрациясын таңдағанда, шикізатты этанолдың 30% сулы ерітіндісімен 50 ° С температурада 60 мин жағдайларында ең жақсы нәтижеге жететіні анықталды. Алайда, осы жолмен алынған 16-дағы ГҚ құрамы оның сулы сығындысындағы құрамынан аспады. Әдебиеттерде органикалық еріткіштермен изоляциядан басқа, минералды қышқылдардың органикалық еріткіштердегі ерітінділерін қолдану арқылы экстракция әдістері сипатталған.

Жұмыста [15] азот қышқылының 3% ацетон ерітіндісін қолдана отырып, ұсақталған мия тамырынан үш сатылы экстракция сипатталады, осы әдіспен оқшауланған ГҚ шығымы 2,7% құрады. Экстрагентті таңдаумен қатар, ГҚ өнімділігін арттырудың перспективалы тәсілі - экстракцияны күшейтудің физикалық әдістерін қолдану. Жұмыста [18] мия тамырынан ГҚ бөлудің екі жолмен жүзеге асырылады: микротолқынды экстракция және ультрадыбыстық экстракция. Екі жағдайда да экстрагент ретінде 1% аммоний гидроксиді ерітіндісі бар 60% этанол ерітіндісі қолданылды. Экстракция алдында шикізат ұсақ түйіршікті ұнтақ алынғанша блендерде ұсақталды. Бақылау ретінде шикізатты 10% аммоний гидроксидінің ерітіндісімен алдын ала ылғалдай отырып, 80% этанол ерітіндісімен реперколяция таңдалды (ГҚ шығымы 6,36% құрады). Микротолқынды пешті қолдану арқылы ГҚ үшін алу ГҚ шығымын азайтпай, экстракция уақытын 72 сағаттан 15 минутқа дейін қысқартуға мүмкіндік беретіні анықталды. Сонымен қатар, ультрадыбыстық экстракция оның ұзақтығын 10 минутқа дейін қысқартып қана қоймай, сонымен қатар ГҚ шығуын 34% - ға арттыруға мүмкіндік береді.

Жұмыста [19] мия тамыры ұнтағын әртүрлі еріткіштермен және дистилденген сумен, 50 кГц жиілікте және 45 °С температурада ультрадыбыстық ваннаны қолдана отырып, 45, 60 және 120 мин. экстракция жүргізілді. Сығындылар 0,01% аммиакпен өңделіп, содан кейін концентрацияланды. Осыдан кейін 70% этанолмен өңделіп, тұнба пайда болды. Мия тамырын тазартылған сумен және метанолмен 45°С температурада 45 мин 36,46 ± 1,29 және 35,80±1,18% ЭЗ 17 кезінде экстракция кезінде алынған ГҚ ең көп мөлшері көрсетілген. Этил спиртімен экстракциялау осындай жағдайларда экстрактивті заттар ГҚ-дан 15,62±1,45% - ды алуға мүмкіндік берді.

Жұмысында [20] 87% тазалығы жоғары "Глицирам" ГҚМТ алуы жүргізілді. Бұған шикізатты 0,5-1% аммиак ерітіндісімен алу және 85% этанолмен қайта кристалдану арқылы ГҚМТ қышқылын алу үшін қолдану арқылы қол жеткізіледі. Бұл ретте ЭЗ шығымы шикізаттан $7,50 \pm 1,18\%$, ГҚ тұндырудан кейін: концентрацияланған қышқылмен – шикізаттан $3,38 \pm 0,73\%$ (ЭЗ-дан $44,92 \pm 3,88\%$), триаммоний тұзымен шикізаттан $5,23 \pm 0,75\%$, техникалық ГҚМТ $2,59 \pm 0,20\%$, тазартылған ГҚМТ шикізаттан $1,25 \pm 0,18\%$ құрады.

1.3 Мия тамырынан фенолдық қосылыстарды алу әдістері

Мия тамырынан флавоноидтарды алу үшін экстракцияның әртүрлі әдістері қолданылады. Жұмыста [13] авторлар майлы-липидті қосылыстар кешенін алып тастау үшін Н-гексанмен тамырдың алдын-ала өңделуін сипаттайды. Зертханалық диірменде немесе өнеркәсіптік ұнтақтағышта мия тамыры алдын-ала ұсақталған және кептірілген экстракцияларға ұшырады. Гексан экстракциясынан кейін шикізат 4 сағат бойы $40-50\text{ }^\circ\text{C}$ температурада араластыра отырып, этил спиртмен және ацетонмен экстрагирленді. Алынған сығындыдағы флавоноидты агликондардың шығымдылығы 4 %, ал флавоноидты гликозидтер 12-14% құрады.

Жұмыста [21] ұсақталған мия тамыры 80% метанол ерітіндісімен $25\text{ }^\circ\text{C}$ температурада 1 сағат бойы араластырылды. Бұл жағдайда флавоноидтардың шығуы $17,00 \pm 0,09$ мг/г құрайды.

Жұмыста [22] жалаңаш мия тамырынан су мен этанолмен кері тоңазытқышы бар су моншасында 1 сағат бойы, $50\text{ }^\circ\text{C}$ температурада қайнату арқылы жүргізілді. Этанол сығындысындағы фенол, оның ішінде флавоноидты қосылыстардың мөлшері сәйкесінше 9,2 және 6,8% құрайды, ал су сығындысында – 4,8 және 2,3%.

Авторлар [23] мия тамыры ұнтағын Сосклет аппаратындағы сумен 8 сағат бойы шикізат пен экстрагент 1:10 қатынасында экстракция жүргізді, су сығындысы үшін құрғақ заттардың шығымы шикізаттың 5,5% құрады, оның ішінде фенолдық қосылыстар галл қышқылына қайта есептегенде $6,50 \pm 2,21$ мг/г, ал флавоноидтарға – кверцетинге қайта есептегенде $12,75 \pm 1,22$ мг/г құрайды. Бұл жағдайда мия тамыры ұнтағын 96% этанолмен алу 1,3 есе көп ББЗ алуға мүмкіндік береді. Құрғақ заттардың шығымы 7,3% құрады. Этанол сығындысындағы фенол қосылыстарының саны галл қышқылына қайта есептегенде $47,41 \pm 3,61$ мг/г, ал флавоноидтер кверцетинге қайта есептегенде $17,47 \pm 1,40$ мг/г құрады.

Жұмыста [24, 25] мия тамыры ұнтағын 96% этанолмен шикізат пен экстрагент 1:10 қатынасында, бөлме температурасында 48 сағат бойы үнемі араластыра отырғанда, фенол қосылыстарының құрамы 4,05 мг/г шикізатты құрайды, оның ішінде флавоноидтардың үлесі 1,14 мг/г шикізатты құрайды. Алынған сығындыда: қарапайым фенолдар, протокатех, бензой, п-кумар, ферул, даршын қышқылы және ванилин, флавонол, рутин, мирицетин, кверцетин және

кемпферол, флавонон гликозидтері – апигенин анықталды. Авторлар [26] мия тамырын 96% этанолмен (шикізат: экстрагент 1:2, 2 сағ, n=2) кері тоңазытқышпен қайнатып, содан кейін органикалық еріткіштермен және сумен өңдеді. Гексанмен экстракция 45% флавоноидтар болып табылатын фенолды қосылыстардың галл қышқылына қайта есептегенде $134,79 \pm 5,89$ мг/г бөлуге мүмкіндік беретіні көрсетілген – рутинге қайта есептегенде $62,52 \pm 0,47$ мг/г. Хлороформмен кейінгі экстракция галл қышқылына қайта есептегенде $121,86 \pm 4,00$ мг/г фенол қосылыстарын алуға мүмкіндік береді, оның $66,55 \pm 0,22$ мг/г рутинге қайта есептегенде флавоноидтарға келеді. Мия тамыры экстракциясы қосымша n-бутанолмен фенолды қосылыстардың галл қышқылына қайта есептегенде $44,41 \pm 0,50$ мг/г алуға мүмкіндік береді, оның ішінде 42%- ы рутинге қайта есептегенде $18,77 \pm 0,10$ мг/г флавоноидтар құрайлы.

Этилацетатпен одан әрі өңдеу галл қышқылына қайта есептегенде $163,50 \pm 5,31$ мг/г фенол қосылыстарын алуға мүмкіндік береді, олардан флавоноидтардың үлесіне рутинге қайта есептегенде $60,29 \pm 0,81$ мг/г келеді. Сумен өңдеу фенолды қосылыстардың галл қышқылына қайта есептегенде $8,91 \pm 0,43$ мг/г бөлуге мүмкіндік береді, олардың 40% - ы рутин қайта есептегенде $3,60 \pm 0,09$ мг/г флавоноидтар болып табылады.

1.4 Мия тамырынан көмірсулар алу жолдары

Жалаңаш мия тамырынан 82% этанолмен моно - және олигосахаридтер (шығуы 15,0%) бөлінді. Сондай-ақ, мия тамырының гидролизі 2 н H_2SO_4 ерітіндісімен 8 сағат бойы қайнаған су моншасында жүргізілді және тамыр полисахаридтерінің моносахаридтік құрамы анықталды (шығуы 3 %).

Авторлар [27] полисахаридтердің 80% этанолмен экстракциялау жағдайларын таңдады және бөлшектердің мөлшері 0,25-0,5 мм, 80% этанолмен (1:15) қатынаста бөлме температурасында 1 сағат бойы ультрадыбыстық әсерді қолданылуы (20 мин) полисахаридтерді 4,82% шығуымен алуға мүмкіндік беретінін көрсетті. Полисахаридтердің, сондай-ақ мия тамырында декстриндер мен еритін крахмалдардың болуы, авторлардың жұмыстарында көрсетілген [28]. Тәжікстанда өсетін мия тамырының жер асты органдарының химиялық құрамын зерттеу кезінде алынған нәтижелер қант сомасының 11,80-23,30%, оның ішінде сахароза 7,0-16,70%, төмендететін қанттарды 1,30 - 8,50% жоғары екенін көрсетті.

Брикеттелген мия тамырының көмірсулар құрамы зерттелді [29]. Ондағы оңай гидролизденетін полисахаридтердің саны 18,60-21,70%, ерімейтін полисахаридтер 21,90-26,50%, пентозандар 13,60-14,80%, минералды элементтер 11,50-14,70% құрайды. Полисахаридтер одан әрі 75%- ға дейін қант шығарумен гидролизденді. Бірқатар жұмыстар мия тамырының әр түрлі полисахаридтерін зерттеуге арналған. Үш полисахарид, UA, UB және UC глицирризандары *Glycyrrhiza uralensis* тамырынан бөлінді, глицирризан және

глицирризан GA полисахаридтері *Glycyrrhiza Glabra var glandulifera* столонынан бөлінді [13].

Мия шикізатындағы гидролизденуі қиын полисахаридтердің құрамы құрғақ заттардың 26,6%–ын құрайды, ал жеңіл гидролизденетіндердің құрамы–1,43 есе, лигниннің мөлшері–1,24 есе аз, яғни тиісінше 18,6 және 21,4% құрайды. Мия тамыры шротының гидролизатында кездесетін гексозды қанттардың саны-моносахаридтер сомасының 64% құрайды [30].

Мия тамырының биологиялық белсенді заттарының физика-химиялық сипаттамалары мия тамырының негізгі белсенді ингредиенттері глицирризин қышқылы, фенол қосылыстары және көмірсулар болып табылады. Глицирризин қышқылы: ГҚ мия тамырының 10-нан астам түрінен табылған және аралас калий-кальций-магний тұздары түрінде кездеседі [13,14]. Мия тамырларындағы ГҚ құрамы 2-24% аралығында өзгереді [13,17].

ГҚ - бұл этанол мен ыстық суда тез еритін және суық суда іс жүзінде ерімейтін кристалды, түссіз зат [5, 31, 32]. Балқу температурасы (Бт) - ГҚ (220 °С). Глицирризин қышқылының УК спектрі оны сіңірудің максималды шыңы 254 нм аймағында болатындығын көрсетеді [33, 34]. ГҚ агликоны 11 қалыпта болатын өзіне тән кето- тобы бар бір негізді глицирретин қышқылы болып табылады. Оның қант бөлігі глюкуроң қышқылының 2 молекуласынан тұрады [33]. Қазіргі уақытта мия тамырынан келесі фенолдық қосылыстар бөлініп, анықталды: қарапайым фенолдар (фенол, резорцинол, пирогаллол), фенолкарбон қышқылдары (протокатех, хлороген, бензой, галл, салицил, ваниль және кофе), оксикорикалық қышқылдар (ферул қышқылы, даршын қышқылы, синап қышқылы) [23]. Қарапайым фенол қосылыстары (фенол, резорцинол, пирогаллол)-кристалды, түссіз, кейде аздап боялған заттар, ерекше иісі бар, балқу температурасы (Бт) 40,9-110 °С, оптикалық белсенділігі бар. Өсімдіктерде олар гликозидтер түрінде жиі кездеседі, олар өз кезегінде алкогольде, суда, ацетонда жақсы ериді, бірақ хлороформ мен эфирде ерімейді.

Агликондар бензолда, эфирде, хлороформда және этил ацетатында жақсы ериді, бірақ суда аздап ериді. Қарапайым фенолдар спектрдің ультракүлгін аймақтарында тән сіңіру спектріне ие. Фенолкарбон қышқылдары (хлороген, бензой қышқылы және басқалары) - эфирде, этилацетатта, спиртте, ацетат пен натрий бикарбонатының сулы ерітінділерінде еритін кристалды заттар. Олар тән иісі бар, суда аз еритін, органикалық еріткіштерде (этанол, ацетон, эфир) жақсы еритін кристалды заттар, Бт 122,4-240°С. Бос оксикорикалық қышқылдар көбінесе түссіз кристалды заттар болып табылады, олар этил және метил спирттерінде, этил ацетатында, метилденген туындылар эфирде және хлороформда ериді. Өсімдіктерде анықтау үшін олардың ультрафиолет сәулесіндегі флуоресценция қасиеті және фенолдық қосылыстарға тән реакциялар қолданылады. Бт 134-170°С аралығында өзгереді, рН 7,0-7,5 кезінде эфирмен су сығындысынан бөлінген мия тамырынан алынған фенолдық қосылыстар (фенол, резорцинол, пирогаллол) құрамында карбоксил тобы жоқ ("бейтарап") қарапайым фенолдық қосылыстар болып табылады. Мия тамыры су сығындысын рН 3,0 - 3,5 дейін қышқылдандыру кезінде сол еріткішпен

фенолкарбон қышқылдарымен (протокатех, салицил, кофе, хлороген, бензой, галл және ванилин) ұсынылған "қышқыл" фенол қосылыстары алынады [13].

Мия тамырынан алынған флавоноидтар. Қазіргі уақытта мия тамырынан 50-ден астам түрлі флавоноидтар бөлініп, анықталды, сонымен қатар флавоноидты агликондардың негізгі топтары (флавоноидтар, халкондар, флавоноидтар, изофлавоноидтар, флавоноидтар) және олардың гликозидтері сипатталған [35, 13].

Таза түрінде флавоноидтар- сары (флавоноидтар, флавоноидтар, халкондар, аурондар) және түссіз (изофлавоноидтар, катехиндер, лейкоантоцианидиндер, флавоноидтар, флавоноидтар) иіссіз, ащы дәмі бар кристалды қосылыстар (агликондардың Бт 300°C дейін, гликозидтерде 100-180 °C). Катехиндер, гликозидтер және лейкоантоцианидиндер этанолда, суда және әртүрлі концентрациядағы метанолда жақсы ериді, бірақ органикалық полярлы еріткіштерде ерімейді. Лейкоантоцианидиндер мен катехиндерді қоспағанда, агликондар этил эфирінде, ацетонда, спирттерде, этил ацетатында ериді және суда нашар ериді. Флавоноидты гликозидтер 23 ферментативті және қышқыл гидролизге қабілетті, сонымен қатар оптикалық белсенділікке ие. Мия тамырларындағы флавоноидтардың мөлшері 3-6% құрайды.

Ликвиритигенин $C_{15}H_{12}O_4$ (флаванон) ақ кристалды зат, балқу температурасы 193-195°C, λ_{max} – 275, 310 нм, этанолда ериді [36]. Ликвиритин $C_{21}H_{21}O_9$ (флаванон), ақ кристалды зат, балқу температурасы 209-211°C, λ_{max} – 275, 313 нм, этанолда, метанолда және олардың сулы ерітінділерінде ериді [37]. Изоликвиритигенин $C_{15}H_{12}O_4$ (халкон), қызғылт сары түсті кристалды зат, λ_{max} – 255, 370 нм, этанолда ериді [5]. Мия тамырының негізгі флавоноидтары ликуразид $C_{26}H_{30}O_{13}$ (халкон), сары кристалды зат, балқу температурасы 150 - 151°C, λ_{max} – 245, 370 нм, этанолда, метанолда және олардың сулы ерітінділерінде ериді [38]. Ононин $C_{22}H_{22}O_9$ (изофлавоноид), ақ кристалды зат, балқу температурасы 215 - 217 °C, λ_{max} – 260, 300 нм, этанолда ериді [39]. Формонетин $C_{16}H_{12}O_3$ (изофлавоноид), ақ кристалды зат, этанолда ериді [36]. Мия тамырынан алынатын көмірсулар.

Жұмыста [13] жалаңаш мия тамырында көмірсулардың мөлшері 40% - ға жететіні анықталды. Мономер құрамы көмірсулардың келесі кластарын сипаттайды және ажыратады: қарапайым қант, пектин, спиртте және суда еритін полисахаридтер, гемицеллюлоза және талшық. Мия тамыры құрамында 16% - ға дейін моносахаридтер бар [40], сондықтан оны спирт және судың сулы ерітінділерімен өңдеген кезде сығындыларда қанттың көп мөлшері болады.

Glycyrrhizae uralensis тамырынан UA, UB және UC глицирризан үш полисахарид және столоннан *Glycyrrhizae glabra var glandulifera* (өсімдіктің бүйірлік өсіндісінен) GU глицирризин олисахаридтері және GA глицирризан оқшауланған [13]. Глицирризанның құрылымы [13] β -1,3 байланысқан галактозаның қалдықтарына негізделген. Глицирризанның негізгі құрылымдық бірлігі – α -арабино- β -3,6- галактан (22:10:1:2:1 қатынасында L-арабиноза, D-галактоза, L-рамноз, D-галактурон және D-глюкурон қышқылдары).

Глицирризан UA молярлық қатынаста 20:3:1:14 L-арабиноза, D-галактурон қышқылы, D-галактоза, L-рамнозадан тұрады. Гликирризан UA -ның құрылымдық бірлігі [13] β -1,3 байланысқан галактоза, оның барлық қалдықтары бүйірлік тізбекте α -1,5 байланысқан L-арабинозадан тұрады. Глицирризан молярлық қатынаста 12:20:1:10:10 L-арабиноза, L-рамноз D-галактоза, D-глюкозадан тұрады. Сондай-ақ құрамында аз мөлшерде O-ацетил тобы және метил эфирлері түрінде 10% гликирризан UA және 35% глицирризан UB қалдықтары, пептидтер қалдықтары және D галактурон қышқылы бар [13]. Бейтарап полисахарид гликирризан UC 10-дан 30:1:27 молярлық қатынаста L-арабиноза, D-галактоза, L-рамноза, D-глюкозадан тұрады және оны арабино-3,6-галакто-глюкан деп анықтауға болады [13]. Полисахаридтердің гидролизатында галактоза, ксилоза, арабиноза, глюкоза және манноза анықталды.

Жұмыста [13] моно - және олигосахаридтердің шамамен 15%-ы 25 мия тамырын 82% этанолмен алу арқылы бөлінген жұмыстар келтірілген. Олардың құрамында галактоза, глюкоза, манноза, сахароза және глюкофруктан бар.

1.5 Мия тамырының биологиялық белсенді заттарын талдау

Глицирризин қышқылының құрамын анықтау. Фармакопоялық мақаланың стандартты әдісі бойынша [41] ұсақталған шикізаттың дәл салмағы колбаға салынып, 20 мл 96% этил спирті қосылады. Колбаға азот қышқылының 3% ацетон ерітіндісі енгізіліп, су моншасында 30 минут қыздырады. Осыдан кейін көп мөлшерде тұнба пайда болғанға дейін концентрацияланған аммиак ерітіндісі сүзіліп, тамшыларға қосылады (рН 8,3-9). Суда ериді және А және В ерітіндісі түзіледі В ерітіндісінің оптикалық тығыздығы толқын ұзындығы 258 нм болатын спектрофотометрде өлшенеді, су салыстыру ерітіндісі ретінде қолданылады. Сонымен қатар, Б ерітіндісінің СУ ерітіндісінің оптикалық тығыздығы глицираммен өлшенеді. Глициррамға қайта есептегенде глицирризин қышқылының құрамы 6% - дан кем болмауы тиіс. Мия тамырындағы ГҚ сандық құрамын анықтау үшін [5] СФ-4А (зауыт №700322 ЛОМО фирмасының бейтарап сүзгілері бойынша тексерілді) және СФ-26 спектрофотометрінде тікелей спектрофотометрия әдісімен жалаңаш мия тамыры мен оның препараттарының (кұрғақ, қою сығынды) бірқатар үлгілері зерттелді. Ерітінділердің оптикалық тығыздығы 258 нм толқын ұзындығымен спектрофотометрде, қабаттың қалыңдығы 10 мм кюветте салыстыру ерітіндісі ретінде суды пайдаланып өлшенді. ГҚ анықтау үшін глицирам стандартын қолдану ұсынылады.

Мия шикізатындағы МФ сәйкес глицирризин қышқылының құрамы 10,51% - дан 15,23% - ға дейінгі аралықта, қою сығындыда 15,50% - дан 17,25% - ға дейін, құрғақ сығындыда 18,35% - дан 21,80% - ға дейін, сұйық сығындыда 7,08% - дан 13,91% - ға дейін, шәрбатта 0,25% - дан 0,73% - ға дейін болады. Жұқа қабатты хроматография әдісімен (ЖҚХ) жалаңаш мия (*Glycyrrhiza glabra*

L.) және Орал мия (*Glycyrrhiza auralensis* Fisch) үлгілері зерттелді [5]. «Силуфол УК-254», «Сорбфил-ПТСХ-П-А-УК» пластинкаларын және хлороформ еріткіштер жүйесін пайдалану кезінде: метанол: су (26:14:3) хроматографиялық талдау үшін, ГҚ Rf шамасы шамамен 0,3 (глицирамның ГСҮ деңгейінде) күлгін флуоресцентті дақ (254 нм) түрінде табылатыны анықталды.

ЖҚХ ("САМАГ" зертханалық кешені) әдісімен ГҚ анықтаудың стандартты әдістемесі этилацетат: құмырсқа қышқылы: сірке қышқылы: су еріткіштер жүйесіндегі "Sorbfil" ПТСХ-АФА-УК пластиналарында жүргізіледі (15:1:1:2). Анықтаушы ретінде метанолдағы H₂SO₄ 10% ерітіндісі қолданылды. Хроматограмманы денсиметриялық өңдеу толқын ұзындығы 254 нм көрінгенге дейін және одан кейін жүзеге асырылды. Глицирризин қышқылын сандық анықтау глицирризин қышқылы стандартының ерітінділері бойынша құрылған градуирлеу графигін қолдана отырып, хроматограммадағы дақ ауданы бойынша жүзеге асырылды [5]. Жұмыста [14] шикізаттағы ГҚ құрамын анықтаудың үш әдісі қолданылды.

ЖЭСХ әдісімен-Aquilon сұйық хроматографында (Ресей-АҚШ-Чехия) Luna C-18 4,6×150 мм (Phenomenex, АҚШ) бағанымен жабдықталған, шамамен 16% көміртегі бар. Жылжымалы фаза ретінде ацетонитрил мен формаль қышқылының ерітіндісі (20 г/л) 40:60 қатынасында, элюент шығыны 1 мл/мин. 257 нм кезінде анықтау жүргізілді.

ГҚ шығуы 3,72±0,13% құрады. Алынған нәтижелерді растау үшін шикізатты талдау спектрофотометриялық әдіспен және капиллярлық электрофорездің көмегімен жүргізілді. Соңғысы диаметрі 50 мкм, жалпы ұзындығы 75 см және тиімді ұзындығы 65 см болатын кварц капилляры бар 103 Р тамшылардың капиллярлық электрофорез жүйесін (NPF Lumex, Санкт-Петербург) қолдану арқылы жүзеге асырылды. Анықтау капиллярдың катодты аймағында 254 нм-де спектрофотометриялық түрде жүргізілді. 27 жұмысы бөлме температурасында жүргізілді. Жетекші электролит ретінде натрий тетрабораты ерітіндісі қолданылды, оны әлсіз қышқылдарды талдау үшін оңтайлы деп санауға болады.

ГҚ шығуы 3,64 ±0,25% құрады. Ал спектрофотометриялық әдіс 6,93±0,45 % (n=5) көрсетті, бұл МФ Х талаптарына сәйкес келеді және ЖЭСХ және капиллярлық электрофорез әдістерімен алынған нәтижелерден едәуір асады.

Фенол және флавоноидты қосылыстардың құрамын анықтау. Орал мия үлгілерін зерттеу (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) және жалаңаш мия (*Glycyrrhiza glabra* L.) жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен жүргізілді [5]. «Силуфол УФ-254», «Сорбфил-ПТСХП-А-УФ» пластинкасын, хлороформ еріткіштер жүйесін пайдаланған кезде: метанол: су (26:14:3) хроматографиялық талдау үшін, хроматограммадағы ликуразид Rf шамасы шамамен 0,5 болатын басым сарғыш-қызғылт немесе сары дақ түрінде болады [5].

ЖҚХ пайдалана отырып ("САМАГ" зертханалық кешенінде) флавоноидтарды анықтаудың стандартты әдістемесі хлороформ: трет-бутил метил эфирі: формин қышқылы (15:3:0,2) еріткіштер жүйесіндегі «Sorbfil» ПТСХ-АФА-УК пластиналарында жүргізіледі. Өзірлеуші ретінде метанолдағы

H₂SO₄ 10% ерітіндісі қолданылды. Хроматограмманы денсиметриялық өңдеу толқын ұзындығы 254 нм көрінгенге дейін және одан кейін жүзеге асырылды [5]. Жұмыста [22] мия тамыры фенолдық қосылыстарының жалпы құрамын анықтау үшін Фолин-Чекальтеу колориметриялық әдісі қолданылды. Сіңіру UV/VIS Spectroscan 80 D спектрофотометрінің көмегімен 760 нм-де тіркелді, су және этанол сығындыларындағы фенол қосылыстарының жалпы мөлшері сәйкесінше 4,8 және 9,2 мг/100 мг құрғақ сығынды болды. Флавоноидтардың жалпы құрамын анықтау үшін темір хлориді бар спектрофотометриялық әдіс қолданылды (Zhisben және басқалар, 1999). 510 нм кезінде катехин стандарт ретінде пайдаланылды. Екі сығындыдағы флавоноидтардың жалпы мөлшері сәйкесінше 2,3 және 6,8 мг/ 100 мг құрғақ сығындыға сәйкесінше.

Жұмыста [23] колориметриялық әдіспен өлшенген мия тамырының 28 фенолдық және флавоноидты қосылыстарының құрамы сәйкесінше құрғақ салмақтың 40,5% және 11,4% құрайды. Жұмыста [21] фенол қосылыстарының қосындысын анықтау үшін олардың сілтілі ортада Фолин-Чекальтеу реактивімен тотығуына негізделген спектрофотометриялық әдіс қолданылды. Фенолды қосылыстар сомасының құрамы шикізаттың құрғақ массасының $11.03 \pm 0.16\%$ - ын құрады.

1.6 Глициррин қышқылының және оның туындыларының биологиялық белсенділігі

ГҚ агликоны бүйрек үсті безі қыртысының глюкокортикоидты гормондарының құрылымымен ұқсастығына байланысты минерокортикоидты, кортикостероидты, қабынуға қарсы және жараға қарсы белсенділікті көрсетеді [46]. ГҚ және оның агликоны гепатопротектор болып табылады [23]. Бауыр гликогені мөлшерінің артуы ГҚ антицирроздық әсер ету механизмімен байланысты [13]. Жұмыстарға сәйкес [47, 48] ГҚ және оның агликоны-куатты гепатопротекторлар. Егеуқұйрықтардың бауырын зерттеу барысында ГҚ 29 және глициррет қышқылы қан сарысуындағы АЛТ пен АСТ-ны төмендететіні, сондай-ақ қоздырғыш агент тудырған бауыр липидтерінің асқын тотығуын төмендететіні анықталды. Жұмыста [49] ГҚМТ АОБ анықталды, DPPH-радикалдың 50% ингибирлеуге қажетті концентрация 2,18 мкг (1822,34 мкг/мл), ал глициррет қышқылы 0,38 мм ек

Жұмыста [50] 500 мкг/мл кезінде концентрациясы және 50% DPPH-радикалдың тежелу дәрежесі 67,22% құрайды, 50% DPPH радикалдың (IC₅₀) 359,45 мкг /мл ингибирлеу үшін қажетті концентрация мәні кезінде [51] жұмыста жүргізілген зерттеулер ГҚ дозаға тәуелді түрде форбол 12-миристан 13-ацетат (ФМА) ретінде активтендірілген кезде нейтрофилдермен оттегінің белсенді түрлерінің түзілуін төмендететінін көрсетті. Дихлордигидрофлуосцеиннің флуоресценция әдісі (DFC) нейрондық мәдениетке ГҚ тікелей қосылуы бос радикалдардың пайда болу жылдамдығының төмендеуіне және глутатионның қалпына келу деңгейінің жоғарылауына әкелетінін көрсетті. Мия тамыры сығындыларының биологиялық қасиеттері жұмыста зерттелген [52]. Автор мия

сығындысының грам-позитивті (*St. aureus* және *B. subtilis*), сондай-ақ грам-теріс бактериялар (*E. coli*). Сонымен қатар, жалпы микробтық санды (ЖМС) есептеу көрсеткендей, сығынды грам-теріс бактериялардың 90% - дан астамға, ал грам-оң бактериялардың 100% - ға өсуін тежейді.

Автор зерттелетін сығындының биологиялық қасиеттерін ондағы ГҚ құрамымен байланыстырады. Алынған Астафьевтың [53] нәтижелері расталды [13, 54]. Олар натрий глицирретинаты (мия құрамындағы) және мия спиртінiң сығындысы *Salmonella typhimurium* [54], *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, *Entamoeba histolytica* *Trichomonas vaginalis* [55], *S. Mutans* [56] қатысты бактерияға қарсы белсенділікті көрсетеді. Астафьев сияқты [52], Денисова [13] 30 мия сығындысының бактерияға қарсы белсенділігін олардың құрамындағы ГҚ-мен, сондай-ақ изофлавоноидтармен (мүмкін глабранамен) [57] және ретрохалкондармен [58] байланыстырады.

Еңбектерде [59, 60, 61] левомецетині бар ГҚ кешенінің микробқа қарсы белсенділігі, сондай-ақ ГҚ мен левомецетиннің өзі ақ тышқандардағы *in vivo*-ны алтын стафилококк (*Staphylococcus aureus*), *E. coli* (*Escherichia coli*), *Proteus* (*Proteus vulgaris*) және көк іріңді таяқшасы (*Pseudomonasae ruginosa*) әсеріне зерттеді. *Glycyrrhiza Glabra* сығындысы сыналған бактериялық организмдерге қарсы әртүрлі бактерияға қарсы белсенділікті (9-14 мм/20 мкл, ингибирлеу аймақтары) көрсетті.

Бұл кешенді алтын түстес стафилококқа, көк ірің таяқшасына, протейға және ішек таяқшасына қатысты пайдалану ГҚ мен левомецетинді жеке-жеке қолдану әсерінің сомасына қарағанда 1,3-2,9 есе тиімдірек болды. Осылайша, левомецетині бар ГҚ кешені тышқандардың стафилококк, *E. coli*, *Proteus* және көк ірің таяқшасынан туындаған инфекцияларға төзімділігін арттырады, левомецетинге және ГҚ-ға қарағанда тиімді, сонымен қатар гуморальды және жасушалық иммунитетті ынталандырады. ГҚ тасымалдау молекуласы ретінде қолдану антибиотиктердің емдік дозаларын едәуір азайтуға және сол арқылы оларды қолданудың жанама әсерлерін азайтуға мүмкіндік береді. Қызығы, мия тамыры сығындыларының микробқа қарсы белсенділігі кішкентай гүлді жидек және құмды зире сияқты дәрілік өсімдіктер сығындыларының белсенділігінен жоғары [62]. Мия және ГҚ сығындыларының фунгицидтік қасиеттері аз зерттелген.

Жұмыста [63] ГҚ тұздары 100 мкг / мл концентрациясында *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Botritis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Monilia sp.*, *Penicillium lividum* және *Trichoderma viridae* өсуін 100% тежейді. Сондай-ақ, бірқатар жұмыстар ГҚ және мия тамыры сығындыларының басқа компоненттерінің вирусқа қарсы белсенділігін зерттеуге арналған.

ВИЧ вирусына қатысты глицирризин мен глициррет қышқылының вирусқа қарсы белсенділігі анықталды [64]. ГҚ және оның туындылары *Vaccinia stomatitis* [65], *Herpes simplex* [66], желшешек [63], А және В гепатиті [64] вирустарының көбеюін тежейді. Зертханалық және клиникалық зерттеулер ГҚ және оның тұздары адамның иммун тапшылығы вирусын тежейтінін, сондай-ақ *In vivo* және *in vitro* вирустарының (*Varicella Zoster*; 1 және 2 типті қарапайым

герпес вирусы) РНК мен ДНК-ға вирусқа қарсы әсер ететіндігін көрсетті; цитомегаловирус, адам папилломасы вирусының әртүрлі түрлері, оның ішінде онкогендер) вирустың репликациясын ерте кезеңдерде ұзу арқылы вирионның капсидтен шығуын тудырады, осылайша оның жасушаларға енуіне жол бермейді және аталған вирустарды қалыпты жұмыс істейтін жасушалар үшін улы емес концентрациядағы вирустардың мутантты штаммдары [67-70, 44].

Жұмыста [71] тышқандардағы иммундық жүйені зерттеді, аллергиялық ринитке ОВА-ны қоздырды, глицирризиннің (30 мг/кг) дозасы тышқандардағы жалпы иммунитетті айтарлықтай модуляциялайтынын көрсетті. Қабынуға қарсы белсенділігі [72] глицирризин қышқылы гуморальды және жасушалық иммунитеттің факторларына ынталандырушы әсер етеді, сонымен қатар қабыну аймағында дәнекер тінінің жасушалары простагландиндердің синтезін және кининоның шығарылуын айтарлықтай тежейді. Қалпына келтіретін әсері шырышты және тері репарациясының жақсаруына байланысты [73]. Бірқатар авторлар [13, 48, 74] глицирризин қышқылының қабынуға қарсы әсерін жүзеге асырудағы негізгі қасиеттердің бірі простагландин Е2 мен лейкотриендер өндірісінің тежелуі деп санайды. Ал басқалары глицирризин мен глициррет қышқылдарының қабынуға қарсы әсері олардың кортизол тәрізді әсерімен байланысты деп санайды, бұл А2 фосфолипазасының тежелуімен көрінеді. Бұл фермент жасуша мембраналарындағы липидтерді ыдыратады, осылайша қабынуға қарсы простагландиндер мен лейкотриендердің жинақталу процесін бастайды. Мия сығындысы мен оның бірқатар туындыларынан (деглицирризин қышқылы) алынған глицирризиннің жараға қарсы механизмі белгілі антацидтерден (тагамет, зантак) ерекшеленеді, өйткені қышқылдың шығарылуын тежеудің орнына препарат асқазан мен он екі елі ішектің жарасына жол бермейтін қалыпты қорғаныс механизмдерін ынталандырады. Сонымен қатар, деглицирризин қышқылы асқазан-ішек жолдарын контурлайтын, ішек жасушасының өмірлік циклін арттыратын және ішек шырышты қабығына қанмен қамтамасыз ететін қорғаныш заттардың сапасын да, мөлшерін де жақсартады [48].

Мия препараттарының қақырық түсіретін және жөтелге қарсы әсер ету механизмі оның трахея мен бронхтардың цилиарлы эпителийінің белсенділігіне оң әсерімен, жоғарғы тыныс жолдарының шырышты эпителийінің секреторлық функциясының жоғарылауымен және оның құрамдас бөліктерінің сабындану реакциясына түсу қабілетімен байланысты [5, 75, 76]. ГҚ гистамин мен ацетилхолиннің антагонисті болып табылатыны белгілі және бұл әсер антиаллергиялық әсер ету құралдары арасында мия тамырының жетекші орнын анықтайды [75, 77]. ГҚ және ГҚ-ның кейбір туындылары Н1 - гистаминдік рецепторлардың антагонистерінің қасиеттерін көрсетті, осыған байланысты олар псориазды, экземаны, есекжемді, бронх демікпесін, аллергиялық дерматоздарды емдеуде тиімді болды [17, 42, 78]. Жұмыста [77] жануарларға арналған экспериментте Глицирам (аммоний глицирризинаты) циклофосфанның ісікке қарсы және метастазға қарсы әсерін арттыратыны, сонымен бірге оның гемопозтикалық тіндерге уытты әсерін төмендететіні көрсетілген. 5-Фторурацил

немесе циклофосфан туындатқан цитостатикалық миелосупрессия модельдерінде глицирам пероральді енгізу кезінде гемопоэз грануломоноциттік және эритроциттік өскіндерінің қалпына келуін ынталандыратыны көрсетілген. Авторлар өз құрылымында глюкурон қышқылының екі молекуласы бар глицирам құрамында глюкурон қышқылы бар гликозаминогликандар болып табылатын матрицаның маңызды компоненті гемопоэзіндуцирлеуші микроорталыққа қатысты протекторлық әсерге ие деп ұсынады [77]. ГҚ және ГҚ-ның туындылары антиденелердің өндірісін ынталандырады, бұл оларды спецификалық емес иммунитетті стимуляторлар ретінде қолдануға мүмкіндік береді [76].

1.7 Мия тамыры негізінде дәрі-дәрмектерді алу және қолдану

Мия тамыры негізінде қою және құрғақ мия сығындылары, мия шәрбаты, элекасол, глицирам, ликвиритон, лавалон, флакарбин және басқалары сияқты фармацевтикалық препараттардың кең спектрі алынады [39]. Біздің отандық зауыттар мия тамыры шәрбаты мен «Глицирам» фармацевтикалық препаратын шығарады. Бұл препараттар көптеген аурулардың алдын-алу және емдеу үшін қақырық түсіреті, жөтелге қарсы, гепатопротекторлы, жараға қарсы, капиллярларды күшейтетін және басқа дәрілік құрал ретінде қолданылады. «Глицирам» технологиясын Пятигорск фармацевтикалық институтының қызметкерлері профессор И.А. Муравьевтің басшылығымен жасаған [105]. Ол мия тамырын 0,25% аммиакпен алудан тұрады. Алынған сығынды кептіріліп, суда (70-80 °С) ериді, содан кейін концентрацияланған күкірт қышқылын (рН 1,0-1,5) қосқанда глицирризин қышқылын тұндырады. Бұл тұнбаны ацетонмен өңдеп, 25% аммиак ерітіндісін қосқаннан кейін глицирризин қышқылының триаммоний тұзы алынады, содан кейін оны мұзды сірке қышқылымен өңдегеннен кейін ГҚМТ алынады. Фармакопоялық глицирам ГҚМТ тұнбасын белсендірілген көмірмен өңдеу арқылы алынады. Соңында этил спиртімен жуылады және вакуум кептіргіште кептіріледі. Глицирамның жалпы өнімділігі құрғақ сығындының 36,5% құрайды. «Татхимфармпрепараты» ААҚ-да мия тамыры шәрбатын алу технологиясы [106] 48 сағат ішінде 1:5 модулі бар аммиактың 0,25% сулы ерітіндісімен, екінші рет – 24 сағат ішінде үш есе мөлшерде бисмацирлеуден тұрады.

Аммиак тамырдағы бос глицирризин қышқылын (суда нашар еритін) оңай еритін аммоний тұзына айналдыру үшін қолданылуы керек. Мия тамырынан алынған сығындыларда *Glycyrrhiza eglabra* L., мия сығындысы қою (*Glycyrrhiza eextractum* spissum) және мияның құрғақ (*Glycyrrhiza eextractum* siccum) сығындылары негізгі белсенді заттар ГҚ және фенолдық қосылыстар болып табылады, мия тамырының бұл жалпы препараттары жоғары қабынуға қарсы, жараға қарсы, гепатопротекторлық белсенділікке және аллергияға қарсы әсерге ие. Олардың негізінде глицирам, мия эликсирі, мия тамыры шәрбаты сияқты препараттар дайындалады [40]. Мия шәрбатында (*Glycyrrhizae sirupi*) негізгі белсенді заттар-ГҚ және фенол қосылыстары. Мия сиропы (4 г) мия тамырының

кою сығындысынан, (86 г) қант шәрбатынан, (10 г) спирттен тұрады. Бұл қантты тәтті дәмі мен ерекше иісі бар сары-қоңыр қоспасы шығады. Оны педиатрияда қақырық түсіретін, жедел және созылмалы қабыну процестерінде қақырықты шығаруды жеңілдету үшін және қабынуға қарсы зат ретінде қолданылады [5]. Кеуде эликсирінде (Elixir pectoralis) негізгі белсенді заттар ГҚ және фенолдық қосылыстар болып табылады. Препараттың құрамы: мия тамыры сығындысы 60 бөлік, анис майы 1 бөлік, аммиак ерітіндісі 10 бөлік, этил спирті 49 бөлік, тазартылған су 180 бөлік. Бұл анис майы мен аммиактың иісі бар тәтті дәмді қоңыр сұйықтық. Бір қабылдауға 20-40 тамшыдан қақырық түсіретін зат ретінде қолданылады [5].

Глицирам (*Glycyramum*). Негізгі белсенді зат- мия тамырынан алынған глицирризин қышқылының аммоний тұзы, бүйрек үсті безінің қабығын орташа ынталандырады, сол арқылы қабынуға қарсы және аллергияға қарсы әсерге ие. Аллергиялық дерматит, экзема және бронх демікпесін емдеу үшін тағайындалады, балаларға күніне 0,2-0,6 г аз дозада тыныс алу жолдарының өткізгіштігінің функционалды көрсеткіштерін жақсартады. 50 дана пакеттерде, салмағы 0,05 г таблеткадан шығарылады. Қолданылуы күніне 2-4 рет, тамақтан 30 минут бұрын 0,05-0,1 г. Мия препараттарын қолдану кезінде жанама әсерлер анықталған жоқ [107-109]. Стронгерде Нео-Минофаген С (*Strongerneo-minophagen C*) негізгі әсер етуші заты глицин және L-цистинмен үйлесімде ГҚ болып табылады, Жапонияда бауыр ауруларын емдеу үшін, көктамыр ішіне енгізу түрінде қолданылады [13].

Фосфоглив (*Phosphogliv*) – тиімді әсер ету үшін белгілі "Эссенциале" препаратынан кем түспейтін ГҚ тұзы мен полиқанықпаған фосфатидилхолиннен тұратын ресейлік гепатопротекторлық препарат. Негізгі әсер етуші зат ГҚ болып табылады. [110, 111]. Рувимин (*Ruvemine*) – құрамында 80% ГҚ бар, ол кейбір көрсеткіштер бойынша эссенциалдың гепатопротекторлық әсерінен асады [112, 113]. Флакарбин (*Flacarbinum*) негізгі белсенді заттар ретінде флавоноидтарды қамтиды. Бұл мия тамыры флавоноидтары негізіндегі препарат, құрамында 100 г 2 г кверцетин мен ликуразид, 76 г глюкоза, 10 г пектин және карбоксиметилцеллюлоза натрийі бар [114]. Он екі елі ішектің және асқазанның ойық жарасы бар науқастарға, сондай-ақ капиллярды күшейтетін, қабынуға қарсы және антиспазматикалық зат ретінде тағайындалады. Түйіршіктер күніне 3 рет қабылданады, 1/2 шай қасық ішке тамақтанар алдында қолданылады. Шығарылу түрі құтыдағы жасыл-сары түсті түйіршіктер. Ликвиритон (*Liquiritonum*) - құрамында жалаңаш мия тамырынан алынған флавоноидтардың қосындысы бар. Негізгі белсенді заттар-флавоноидтар. Ол асқазан мен он екі елі ішектің ойық жарасын, созылмалы гастритті және асқазан шырышты қабығының регенераторы ретінде өршу және алдын-алу үшін қабылданады. Антиспазмодикалық, қабынуға қарсы және антисекреторлық ретінде қолданылады. Препарат науқастарға жақсы төзімді. 0,1 г таблеткада шығарылады, күніне 3-4 рет ішке тағайындалады, 4-5 апта ішінде тамақтанудан 20-30 минут бұрын 0,1-0,2 г тағайындалады [115]. 25 дана қаптамада 0,1 таблеткада шығарылады [115-117].

Лавалон (Lavalonum) - бұл күрделі препарат, оның құрамына жалаңаш мия тамыры мен лаванда эфир майы қосылған халкон гликозидтерінің қоспасы кіреді. Негізгі белсенді заттар-флавоноидтар. Асқазан жарасын және 12-және елі ішекті емдеуге, сондай-ақ бауыр мен өт жолдарының қабынуын емдеуге арналған. Лавалон жұмсақ капсулалар мен таблеткаларда шығарылды, бірақ өндірістен шығарылды [23].

Глидеринин-жақпа (Unguentum Glyderinini) - 1% және 2% глидеринин (мия тамыры сығындысынан оқшауланған 18-дегидроглициррет қышқылы) негізгі белсенді ингредиент ретінде құрамында ГҚ бар. Қабынуға қарсы және аллергияға қарсы зат ретінде қолданылады. Ол нейродермит, аллергиялық дерматит, экзема үшін қолданылады [23]. Мия тамыры шикізаты мен күн сәулесін зерттеу туралы әдеби мәліметтерге жүргізілген талдау мия тамыры өте кең зерттелгенін көрсетті, алайда мия тамыры күн сәулесінің химиялық құрамы туралы мәліметтер – фармацевтикалық өндірістің қалдықтары және одан нақты заттарды алу әдістері әдебиетте табылған жоқ. Бұл өсімдік шикізатының бай химиялық құрамы, жоғары биологиялық белсенділігі және әдеби шолуда көрсетілген оның компоненттерінің терапевтік тиімділігі мия тамыры тағамының химиялық құрамын зерттеуді, оның белсенді компоненттерін алу тәсілдерін әзірлеуді және одан биологиялық белсенділігі бар фракцияны шығаруды перспективалы етеді [118].

2 ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу объектілері және жұмыста пайдаланылған материалдар
Жұмыстағы зерттеу объектілері:

1. Мия тамыры, ұсақталған. Өндіруші ААҚ "Красногорсклексредства", 04.2020, серия 050420.

2. Мия тамырының қалдығы – «Мия тамыры шәрбаты» дәрілік заты өндірісінің ТФК Фарм-дағы қалдығы. Қалдықты дайындау күні 20.01.2021 ж. Қалдықты дайындау және кептіру жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес кептірілді [119]. Сондай – ақ, морфологиясы бойынша ерекшеленетін екі фракцияны алу үшін ұсақталды: 1 – негізінен жұқа талшықтар, 2-бөлшектердің мөлшері 1 мм-ден аз жұқа ұнтақ.

2.1.1 Мия тамыры шикізаты мен қалдықтың физикалық-химиялық қасиеттері шикізаттағы, қалдық пен оның фракцияларындағы шикі протеиннің, шикі талшықтың және шикі майдың ылғалдылығын, күлділігін, құрамын анықтау әдістемелер бойынша жүргізілді.

2.1.2 Шикізаттан сулы-аммиак сығындысын немесе мия тамыры қалдығын алу тәсілі бөлшектердің мөлшері 2 мм-ден аз мия тамырының қалдығы 0,25% аммоний гидроксидінің сулы ерітіндісімен [119] шикізат:экстрагент 1:50 қатынасында 2 сағат ішінде сығындылды. Стандартты әдістерге сәйкес ЭВ, ГК, көмірсулардың, қарапайым фенолдардың, ақуыздардың құрамы анықталды. Су аммиакты сығындысының сапалық құрамын талдау, оның ішінде олардағы ГК сандық анықтау әдістеме бойынша «САМАГ» зертханалық кешенінде аспаптық ЖҚХ әдісімен жүргізілді.

2.1.3 шикізаттан ацетон сығындысын немесе мия тамыры шротын алу тәсілі

Бөлшектердің мөлшері 2 мм – ден аз мия тамырының шикізаты немесе шроты азот қышқылымен қышқылданған ацетонмен алынды [119] 1:50 қатынасында 2 сағат қайнату арқылы 3 сатылы экстракция жиілігі, кезең ұзақтығы-0,5 сағат. алынған сығындыларда стандартты әдістерге сәйкес ЭВ, ГК, көмірсулардың, қарапайым фенолдардың, қарапайым қанттардың мөлшері анықталды.

2.1.4 шикізаттан этанол сығындысын немесе мия тамыры шротын алу тәсілі

2-7 мм бөлшектердің мөлшері бар мия тамырының шикізаты мен шроты 40 %, 70 %, 80% және 96% этанол ерітіндісімен алынды, 1:40 қатынасында 2 сағат қайнатылды, экстракция жиілігі – 1, 3 кезең. Алынған сығындыларда стандартты әдістерге сәйкес ЭВ, ГК, көмірсулар мен флавоноидтардың құрамы анықталды.

3 Негізгі бөлім

3.1 Глицирризин қышқылы мен флавоноидты қосылыстарды максималды алу үшін еріткішті таңдау

Қазіргі уақытта әртүрлі елдердің фармацевтика өнеркәсібі глицирризин қышқылы негізінде «Глицирам» және «Фосфоглив» (Ресей), «Гуссилинар» (Польша), «StrongerNeoMinophagenC» және «Glycyron» (Жапония), «Compound Glycyrrhizin Capsule» (Қытай) және т.б. дәрілік заттар шығарады. Мия тамыры шикізатын алу кезінде осы заттардың өнімділігі пайдаланылған экстрагентке байланысты айтарлықтай өзгереді. Сонымен қатар, мақсатты компоненттермен бірге алынатын ілеспе қосылыстардың құрамы да өзгереді. Әдеби деректерді талдау негізінде [1, 13, 143] жұмыста мия тамырын алу үшін ең көп қолданылатын экстрагенттің үшеуі таңдалды және осы процесті жүргізу шарттары қолданылды (1-кесте).

1 кесте- Әртүрлі экстрагенттермен шикізатты және мия тамыры қалдықтарының экстракциялау шарттары

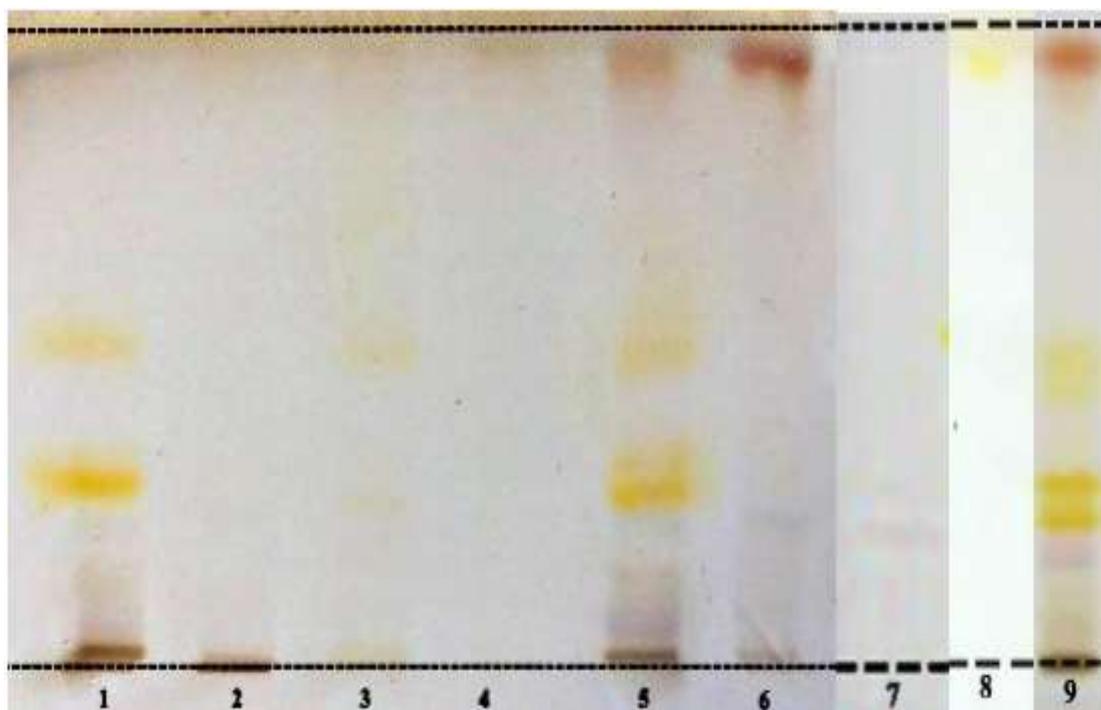
Экстрагент	Экстракция шарттары
0,25% аммоний гидроксиді ерітіндісі	Шикізат/шикізат қалдығы қатынасы: экстрагент-1: 50, 1 сағат бойы жібітіп, кейіннен 2 сағат қайнатылды, экстракция – 1 кезеңдік [41]
Ацетон, азот қышқылының 3% ерітіндісімен қышқылданған	Шикізат/шикізат қалдығы қатынасы: экстрагент-1:50; 0,5 сағат бойы қайнатылды; экстракция еселігі – 3 сатылы [144]
80 % этанол	Шикізат/шикізат қалдығы қатынасы: экстрагент-1:40; 2 сағат бойы қайнатылды; экстракция еселігі – 1 сатылы [125]

Алынған сығындыларда экстрактивті заттардың құрамы, оның ішінде биологиялық белсенді заттардың белгілі кластары анықталды [145]. Шикізаттан да, мия тамыры ұнтақтарынан да экстрактивті заттардың ең жоғары өнімділігі оларды азот қышқылының 3% ерітіндісімен қышқылдандырылған ацетонмен бөліп алғанда байқалады (кесте 3.5). Сонымен бірге талданған сығындыларда глицирризин қышқылының максималды мөлшері болады. Әдебиеттерге сәйкес [13] қышқылданған ацетон мия тамырын экстракциялау кезінде глицирризин қышқылының шығымын арттыру үшін қолданылады. Қалдықтан алынған сығындыдағы глицирризин қышқылының мөлшері шикізаттан алынған

сығындыға қарағанда 4,5 есе төмен (2-кесте), өйткені оның көп бөлігі мия тамырын өндірістік қайта өңдеу кезінде алынған болатын [145]. Шикізат пен қалдықтан алынған ацетон сығындыларында глицирризин қышқылымен қатар қарапайым фенолдар мен көмірсулар басым болады (кесте 2). Мия тамырынан оқшауланған қарапайым көмірсулардың жараға қарсы және спазмолитикалық әсері бар екенін ескеру қажет, ал қарапайым фенолдар айқын микробқа қарсы белсенділік көрсетеді [146]. Осыған байланысты мия тамырынан алынған ацетон сығындысы ең үлкен практикалық қызығушылық тудырады, өйткені оның сығындысында қарапайым фенолдар мен көмірсулардың мөлшері олардың шикізаттан алынған сығындыдағы құрамынан іс жүзінде кем түспейді. 0,25% аммоний гидроксиді ерітіндісімен және 80% этанолмен экстракциялау кезінде негізгі биологиялық белсенді компоненттер - глицирризин қышқылы мен флавоноидтарды қоса алғанда, мия тамыры шикізаты мен қалдықтан экстрагенттік заттардың бірдей мөлшері алынады (кесте 2).

Бұл сығындылардағы көмірсуларды талдау үшін әр түрлі әдістер қолданылды. Олардағы қарапайым көмірсулардың мөлшері төмен екендігі көрсетілді. Антрон әдісін қолдану зерттелген сығындылардағы көмірсулардың жалпы мөлшері экстрактивті заттардың 65-70% құрайтындығын анықтауға мүмкіндік берді. Алдыңғы ішкі бөлімде сипатталған, бұрын алынған нәтижелермен жақсы келісілген, сығындылардың анықталған көмірсулары негізінен полисахаридтермен ұсынылған. Мия тамыры 30% -ке дейін крахмалдан тұрады [13, 1], және оны аммиактың сулы экстракциясы арқылы алуға болады. Демек, шикізаттан алынған аммиак сулы сығындылары мен мия тамыры ұнтағы құрамындағы крахмалды анықтау жүргізіліп, оның құрамы сәйкесінше 4,23 және 2,88% екендігі көрсетілді.

Сондай-ақ, шикізат пен қалдықтан алынған сығындыларда сәйкесінше 0,34 және 0,15% мөлшерінде ақуыздардың болуын көрсетеді (2-кесте). Табылған полимерлі заттар балластты болып табылады және алынған сулы аммиак сығындыларын әрі қарай өңдеуді қиындатады. Осыған байланысты экстрагент ретінде тағамды алу үшін 80% этанолды қолдану перспективалы болып табылады, өйткені нәтижесінде алынған сығындыларда байланысқан қосылыстар аз болады. Әр түрлі экстрагенттерді қолдана отырып, мия тамыры шикізатынан және қалдықтан алынған сығындылардағы экстрагенттердің сапалық құрамын нақтылау үшін жұқа қабатты хроматография қолданылды [145]. Зерттеу [70] «САМАГ» зертханалық кешенінде (Швейцария) жүргізілді. Шикізаттан және қалдықтан алынған сығындылардың хроматограммалары, стандарттармен салыстырғанда - глицирризин қышқылы (1- трек) және ликвиритигенин (2- трек), сондай-ақ мия тамыры шикізатынан алынған этанол сығындысы (9- трек) [130] суретте 1 көрсетілген.



1-сурет-аммоний гидроксидінің 0,25% ерітіндісін (1 және 2-трек); азот қышқылының 3% ерітіндісімен қышқылданған ацетонды (3 және 4-трек); дериваттандырудан кейін көрінетін жарықта 80% этанолды (5 және 6-трек) қолдана отырып алынған мия тамыры шикізаты мен қалдығынан алынған сығындылардың хроматограммасы.

1-кесте-мия тамыры шикізатынан және қалдығынан әртүрлі экстрагенттермен ($n = 3-5$, $P = 0,95$) алынатын экстрактивті заттардың сандық және сапалық құрамы

Зерттуе объектісі	Құрамы, % шикізат * / қалдықтың экстрактивті заттары							
	Экстрактивті заттар	Глициррин қышқылы ***	қарапайым фенолдар	флавоноидтар	қарапайым көмірсулар	крахмал	көмірсулардың мөлшері	ақуыздардың қосындысы
Экстрагент – 0,25% аммоний гидроксиді ерітіндісі								
Шикізаттан алынған сығынды	21,70±1,81	7,14	0,04±0,01	3,37±0,13	0,18±0,024	4,23±0,22	14,59±0,38	0,34±0,02
Қалдықтан алынған сығынды	10,11±1,84	0,82	0,01±0,01	0,43±0,04	0,10±0,01	2,88±0,22	6,83±0,59	0,15±0,04
Экстрагент – азот қышқылының 3% ерітіндісімен қышқылданған ацетон								

Шикізат тан алынған сығынды ы	24,32±2, 02	10,02	0,51±0 ,01	1,29±0,5 0	0,66±0 ,11	-	-	-
Қалдық тан алынған сығынды ы	21,51±1, 77	2,22	0,43±0 ,08	0,22±0,0 3	0,51±0 ,03	-	-	-
Экстрагент – 80 % этанол								
Шикізат тан алынған сығынды ы	26,74±1, 99	8,07	0,32±0 ,01	3,83±0,0 6	0,13±0 ,01	-	17,87± 0,60	26,74± 1,99
Қалдық тан алынған сығынды ы	9,13±0,6 4	1,03	0,24±0 ,03	0,45±0,0 3	0,10±0 ,01	-	6,47±0, 46	9,13±0, 64

Алынған мәліметтерге сәйкес фенол қосылыстарының ең көп мөлшері ликвиритигенин, сондай – ақ $R_f = 0,84$ және одан жоғары дақтар шикізат пен қалдықтан алынған спирттік сығындыларында байқалады (5, 6-тректер). Мия тамыры флавоноидтарын зерттеу бойынша әдеби деректерді талдау (9- трек) [5], сондай-ақ белгілі бір бояғыш реагентті қолдану (метанолдағы H_2SO_4 ерітіндісі) [147] $R_f = 0,84$ және одан жоғары дақтарды изофлавоноидтарға, оның ішінде формонетинге жатқызуға мүмкіндік береді. Басқа экстрагенттермен алынған сығындылардың хроматограммаларында (1-4 тректер) изофлавоноидтар анықталмайды. Бұл еріткіштердің шығарылу қабілетінің нашарлығына немесе күрделі фенолдық қосылыстардың бұзылуына байланысты болуы мүмкін. Хроматограммаларды денситометриялық өңдеу жүргізілді және оның нәтижелері 3.6-кестеде келтірілген. Қалдықтық сығындылары шикізат сығындыларымен салыстырғанда аз мөлшерде қосылыстардан тұрады. Фенолдық қосылыстардың ең бай сапалы құрамы қалдықтан этанол сығындысына ие. Онда барлығы 8 шың табылды, олардың төртеуі флавоноидтарға жатады [145]. Мия тамыры экстрагенттерін алу үшін жиі қолданылатын экстрагенттердің көмегімен алынған сығындылардағы фенол қосылыстарының сапалық және сандық талдауы 80% этанол мия тамыры қалдығынан флавоноидты қосылыстарды алу үшін ең тиімді экстрагент болып табылады деген тұжырымды растайды. Мия тамыры қалдығын өңдеу үшін 80% этанолды қолдану перспективалы екендігі анықталды. Алынған сығындыда глицирризин қышқылы мен флавоноидтардың жоғары мөлшері – сәйкесінше 1,03 және 0,45% және ілеспе қосылыстардың ең аз мөлшері байқалады.

Кесте 2 - Әр түрлі экстрагенттермен мия тамыры шикізатынан және қалдығынан алынған фенолды қосылыстардың сандық және сапалық құрамы (n = 3 - 5, P = 0,95)

Зерттеу объектісі	Экстрактивті заттар, % шикізаттан/қалдық	Фенолды қосылыстар		
		хроматограммадағы шыңдар саны	Тобы	% шикізаттан/қалдықтан
Экстрагент – 0,25% аммоний гидроксиді ерітіндісі				
Шикізаттан алынған сығынды	17,13	4	қарапайым фенолдар	0,04±0,01
		6	флавоноидтар, оның ішінде ликвиритигенин	3,37±0,13
Қалдықтан алынған сығынды	7,08	1	қарапайым фенолдар	0,01±0,01
		1	флавоноидтар, оның ішінде ликвиритигенин	0,43±0,04
Экстрагент – азот қышқылының 3% ерітіндісімен қышқылданған ацетон				
Шикізаттан алынған сығынды	24,32	3	қарапайым фенолдар	0,51±0,01
		10	флавоноидтар, оның ішінде ликвиритигенин	1,29±0,50
Қалдықтан алынған сығынды	21,51	4	қарапайым фенолдар	0,43±0,08
		1	флавоноидтар, оның ішінде ликвиритигенин	0,22±0,03
Экстрагент – 80 % этанол				
Шикізаттан алынған сығынды	26,74	4	простые фенолы	0,32±0,01
		7	флавоноиды в т.ч. ликвиритигенин	3,83±0,06
	9,13	4	простые фенолы	0,24±0,03

Қалдықтан алынған сығынды		4	флавоноиды в т.ч. ликвиритигенин	0,45±0,03
---------------------------	--	---	----------------------------------	-----------

3.2 Глицирризин қышқылы мен флавоноидты қосылыстарды барынша алу үшін мия тамыры қалдығын этанолмен экстракциялау шарттарын таңдау

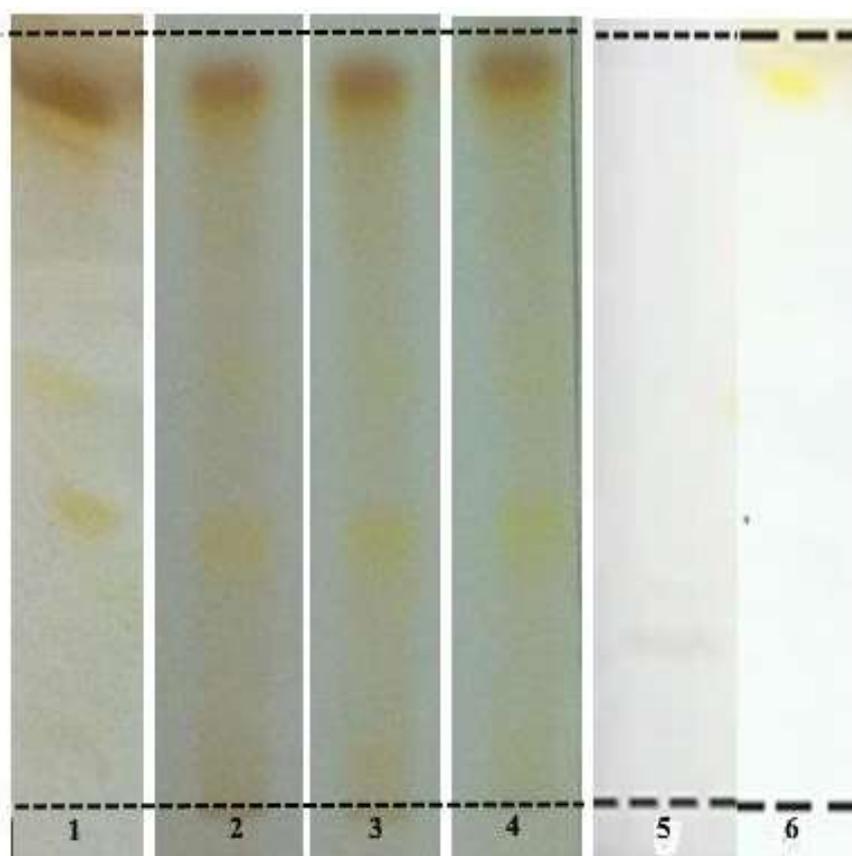
Мия тамырынан этанолдан алынатын қосылыстардың құрамы негізінен оның концентрациясына байланысты екені белгілі. Мысалы, 96% этанолды қолданғанда флавоноидтардың гидрофобты агликондары негізінен алынады, ал спирттің концентрациясының төмендеуімен флавоноидтардың гликозидті формалары сығындыда басым бола бастайды. Сонымен қатар, бұл сығындылар құрамында ілеспе қосылыстар – көмірсулар, соның ішінде полисахаридтер бар [13, 143]. Экстрагенттегі спирт концентрациясын іріктеу. Таңдалған параметрлер бойынша мия тамыры қалдықтың толық экстракциясы жүргізілді [125]: шрот:экстрагент 1:40 қатынасында әртүрлі концентрациядағы этанолмен 2 сағат бойы қайнатылды. Этанолдың концентрациясына қарамастан, қалдықтан экстрактивті заттардың максималды шығымдылығына 3 кезеңде қол жеткізілетіні көрсетілген. Сонымен қатар, 3 – кестеден көріп отырғанымыздай, экстрактивті заттардың ең көп шығуы шамамен 15% құрайды, оны 40% этанолмен алу кезінде байқалады. 70 %, 80% және 96% спиртті экстрагент ретінде пайдаланған кезде экстрактивті заттардың шығуы 8-37% - ға төмен.

3-кесте - Мия тамыры қалдығынан алынған этанол сығындыларындағы экстрактивті заттардың құрамы мен сандық мөлшері (n=5, P = 0,95)

Мия тамыры қалдығының сығындысы:	Құрамы, қалдықтан % мөлшері			
	экстрактивті заттар	флавоноидтар	көмірсулардың мөлшері	Глицирризин қышқылы
40 % этанол	15,06±0,21	0,50±0,07	9,93±0,21	0,35±0,02
70 % этанол	11,98±0,11	0,38±0,04	5,31±0,16	0,86±0,01
80 % этанол	13,88±0,21	0,70±0,03	5,65±0,06	0,91±0,02
96 % этанол	9,42±0,12	0,32±0,05	3,14±0,29	0,51±0,03

Алынған сығындылардағы экстрактивтік заттардың құрамын талдау экстрагенттегі этанол концентрациясының 80% - ға дейін артуымен, олардағы флавоноидтардың құрамы 1,8 есе және глицирризин қышқылының құрамы 2,6 есе артатынын және бұл ретте ілеспе заттардың, көмірсулардың құрамы 1,8 есе төмендейтінін көрсетті [148]. Алынған деректер негізінде мия тамыры қалдығын экстракциялау үшін флавоноидтар мен глицирризин қышқылының ең көп

мөлшерін алуға мүмкіндік беретін экстрагент ретінде 80% этанолды қолдану орынды болып табылады. Мия тамыры қалдығынан алынған этанол сығындыларының сапалық құрамы «САМАГ» зертханалық кешенінде аспаптық жұқа қабатты хроматография әдісімен талданды (2-сурет, 4-кесте). Талданатын сығындылар экстрагенттегі этанол концентрациясына қарамастан, 14-ке дейін қосылыстардан тұрады, оның ішінде R_f -мен 0,22-0,25-ке тең ГҚ және R_f стандарттарымен арақатынасы бойынша 0,83-ке тең ликвиритигенин бар (5 және 6-трек 2 сурет). Хроматограммада анықталған қосылыстар белгілі бір түске сәйкес флавоноидтардың әртүрлі кластарына жатқызылуы мүмкін [147]. Барлық сығындыларда изофлавоноидтар – формонетинге жататын $R_f = 0,92$ қосылысы басым екенін атап өткен жөн [125]. Бұл агликонның антиоксидантты, гиполлипемикалық, эстрогендік және биологиялық белсенділіктің басқа түрлері бар екендігі белгілі [1, 95].



2-сурет - Әртүрлі этанол концентрациясымен экстрагентпен толық экстракциялау кезінде алынған мия тамыры қалдығынан сығындыларының хроматограммасы: 40% (1-трек); 70% (2-трек); 80% (3-трек); 96% дериватизациядан кейін көрінетін жарықта (4-трек)

Кесте 4 - Мия тамырынан қалдығынан алынған этанол сығындыларындағы фенолды қосылыстардың сапалық және сандық құрамы

Мия тамыры қалдығының сығындысы	Экстрактивті заттар, қалдықтан %	Хроматограм-мадағы шыңдар саны	Тобы	% мөлшері қалдықтан
40 % этанол	15,06±0,21	10	Фенолды қосылыстар	0,24
		1	Ликвиритигенин	0,02
		1	Формонетин	0,24
70 % этанол	11,98±0,11	8	Фенолды қосылыстар	0,24
		1	Ликвиритигенин	0,02
		1	Формонетин	0,12
80 % этанол	13,88±0,21	8	Фенолды қосылыстар	0,41
		1	Ликвиритигенин	0,06
		1	Формонетин	0,23
96 % этанол	9,42±0,12	8	Фенолды қосылыстар	0,18
		1	Ликвиритигенин	0,02
		1	Формонетин	0,12

4-кестедегі мәліметтерден көрініп тұрғандай, қалдықтан 80% этанолмен экстракциядан флавоноидтардың максималды мөлшерін алуға мүмкіндік береді. Демек, экстрагенттің бұл концентрациясы одан флавоноидты қосылыстардың экстракциясын максималды алу үшін оңтайлы деп санау керек [148]. Қалдықпен экстрагент қатынасын таңдау. Мия тамырын толық экстракциялау 6 сағатты алады (3 кезең, әрқайсысы 2 сағаттан). Процестің ұзақтығын азайту үшін қалдықты 80% этанолмен 1 сағат қайнату арқылы бөліп алды және қалдық: экстрагенттердің қатынасы - 1:40, 1:50, 1:60, 1:80, 1:100. Экстракциялық заттардың ең жоғары шығымы - 10,93% 1:100 қатынасын қолданғанда байқалатыны көрсетілген (кесте 5). Толық экстракциямен салыстырғанда экстрактивті заттардың алынған өнімділігі 1,3 есе аз. Бұл экстрактивті заттардың өнімділігінің артуына қалдық экстракциясының ұзақтығы әсер ететіндігін көрсетеді [148].

5-кесте- Қалдық: экстрагент (n=5, P=0,95) қатынасының өзгеруі кезінде 80% этанолмен қалдықтың бір сатылы экстракциясын қолдану арқылы алынған сығындылардағы экстрактивті заттардың шығуы

Экстракция шарттары			Экстрактивті заттардың шығуы, %
Қалдық: экстрагент қатынасы	Сатының ұзақтығы, сағ	Сатылардың саны	
1:40 бақылау	2	3	13,88±0,21
1:40	1	1	9,98±0,21
1:50			9,50±0,11
1:60			10,73±0,52
1:80			9,20±0,23
1:100			10,93±0,31

Мия тамыры қалдығы мен оның ұнтақтау кезінде алынған фракцияларының негізгі компоненттеріне сандық талдау жүргізілді (кесте 6).

6 кесте - Мия тамыры мен оны ұнтақтау нәтижесінде алынған фракциялардың химиялық құрамы (n = 3-5, p = 0,95)

Заттардың массалық үлесі	Құрамы, %		
	Қалдықта	1- фракция	2- фракция
Глицирризин қышқылы	2,76±0,14	-	-
Петролейн эфирімен экстрагирленетін заттар	1,66±0,11	0,94±0,07	1,26±0,02
Шикі ақуыз	12,36±0,904	7,43±0,68	9,49±0,31
Шикі талшық	31,69±0,08	33,18±0,11	23,77±0,08
Минералды заттар	3,49±0,02	4,84±0,23	3,90±0,39

Бастапқы қалдықпен салыстырғанда алынған 2 фракция құрамында петролей эфирімен алынатын заттар (оның ішінде терпеноидты және стероидты қосылыстар) 0,32% – ға көп және балласты заттары-шикі талшық 9,41% - ға және күл заттары 0,94% - ға аз. Сондықтан, 2-фракцияны таңдаумен қалдықты ұнтақтау одан заттарды тиімді алуға мүмкіндік береді, ал 1-фракцияны фармацевтика, тамақ және косметика өнеркәсібінде қолдануға болады, оның құрамында талшықтың көп мөлшері бар. 2- Фракция :экстрагент қатынасы 1:40 және 1:100 кезінде 80% концентрациясы бар 2-фракцияны этанолмен толық және бір сатылы экстракция жүргізілді. Алынған сығындыларды талдау нәтижелері 3.11-кестеде келтірілген. Толық экстракциямен және бір сатылы экстракциямен

алынған 2 фракциясының сығындыларын салыстыруда соңғысы флавоноидтар мен глицирризин қышқылын алу үшін тиімдірек екенін көрсетеді. 2 фракциясының толық экстракциясы кезінде ұзақ температураға ұшыраған кезде глицирризин қышқылының бір бөлігі жойылады, өйткені оның сығындыдағы құрамы 2 фракцияның бір сатылы экстракциясы алған сығындымен салыстырғанда 1,6 есе төмен (7-кесте). Жұқа қабатты хроматография әдісімен 2 фракция сығындыларының сапалық құрамын талдауда қалдық сығындыларынан айырмашылығы оларда фенолдық заттардың аз спектрі бар екенін көрсетті (7-кесте).

7-кесте-Фракцияның этанол сығындыларындағы экстрактивті заттардың құрамы мен сандық мөлшері (2 *n=5)

Әртүрлі қатынаста алынған 2 фракцияның сығындысы	Құрамы, %			
	Экстрактивті заттар	флавоноидовтар	көмірсулардың мөлшері	Глицирризин қышқылы
Толық экстракция				
1:40	14,00±0,21	2,04±0,05	3,90±0,06	0,56±0,01
1:100	14,09±0,22	1,70±0,14	6,06±0,31	0,46±0,03
1-сатылы экстракция				
1:40	10,73±0,15	3,52±0,08	3,32±0,05	0,88±0,02
1:100	10,93±0,51	4,66±0,60	3,87±0,22	0,62±0,01

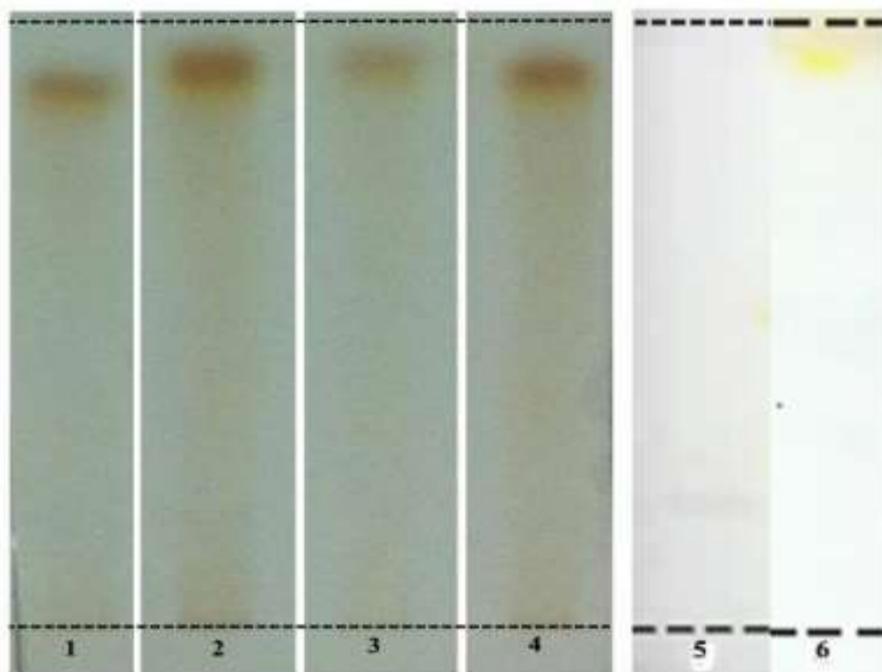
2 фракциясының толық экстракциясы арқылы алынған сығындылар бір сатылы экстракциямен алынған сығындылармен салыстырғанда 3,4% - ға көп экстракциялық заттардан тұрады.

Алайда, соңғысында флавоноидтар 3,0% - ға және глицирризин қышқылы 0,4% - ға көп, сонымен бірге көмірсулар түріндегі балласты заттар 2,7% - ға аз. Алынған нәтижелер қалдықты микроскопиялық зерттеу нәтижелерін растайды. 3 және 5-кестелерде келтірілген нәтижелерді салыстыра отырып, шикізатты қосымша ұнтақтау флавоноидтар мен глицирризин қышқылы бар сығындыны шикізатты толық алу кезінде алынған мәндерге жақын алуға мүмкіндік береді деп қорытынды жасауға болады.

Фракция 2:экстрагент 1:40 және 1:100 қатынасы кезінде 80% концентрациясы бар 2-фракцияны этанолмен толық және бір сатылы экстракция жүргізілді. Алынған сығындыларды талдау нәтижелері 8-кестеде келтірілген.

Толық экстракциямен және бір сатылы экстракциямен алынған 2 фракциясының сығындыларын салыстыру соңғысы флавоноидтар мен глицирризин қышқылын алу үшін тиімдірек екенін көрсетеді. 2 фракциясының толық экстракциясы кезінде ұзақ температуралық әсер ету кезінде глицирризин қышқылының бір бөлігі жойылады, өйткені оның сығындыдағы құрамы 2 фракциясының бір сатылы экстракциясы алған сығындымен салыстырғанда 1,6 есе төмен (8-кесте). Жұқа қабатты хроматография әдісімен 2 фракция сығындыларының сапалық құрамын талдау қалдықтан алынған 81 сығындыға

қарағанда олардың құрамында фенолдық заттардың аз спектрі бар екенін көрсетті (4-сурет, 9-кесте).



4-сурет – 1:40 (1- трек) және 1:100 (2- трек) қатынасы кезінде 80% ерітіндімен бір сатылы экстракция кезінде алынған мия тамыры қалдығының 2 фракциясынан алынған сығындыларды дериваттандырудан кейін көрінетін жарықта хроматограмма; 1:40 (3- трек) және 1:100 (4- трек) қатынасы кезінде 80% ерітіндімен түпкілікті экстракциялау; стандарттар ерітінділері- глицирризин қышқылы (5- трек) және ликвиритигенин (6- трек)

8-кесте - мия тамыры 2 фракциясынан алынған этанол сығындыларындағы фенолды қосылыстардың сапалық және сандық құрамы

2- ші фракция сығыдысы	2- ші фракцияның экстрактивті заттар	Хроматограм-мадағы шыңдар саны	Тобы	% от фракции 2
1- сатылы экстракция				
80 % этанолом (1:40)	10,73±0,11	5	Фенольды қосылыстар	0,35
		1	Ликвиритигенин	0,16
		1	Формонетин	0,40
80 % этанолом (1:100)	10,93±0,51	6	Фенольды қосылыстар	0,54
		1	Ликвиритигенин	0,10
		1	Формонетин	0,30

Толық экстракция				
80 % этаноло (1:40)	14,00±0,21	6	Фенольды қосылыстар	0,72
		1	Ликвиритигенин	0,14
		1	Формонетин	0,36
80 % этанол (1:100)	14,09±0,22	6	Фенолды қосылыстар	0,67
		1	Ликвиритигенин	0,15
		1	Формонетин	0,46

Кесте -9 Мия тамыры қалдықтан этанол сығындыларын талдау хроматограммаларының сипаттамасы

R _f дағы	Мия сығындыларын талдау хроматограммасындағы дақтардың боялуы				Тобы
	40 % этанол	70 % этанол	80 % этанол	96 % этанол	
0,05	Қара қоңыр	Қара-қоңыр	Қара-қоңыр	Қара-қоңыр	-
0,09-0,11	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	-
0,13-0,14	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	-
0,17-0,18	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	-
0,20	Сары	-	-	-	-
0,22-0,025	Ашық қызғылт	Ашық қызғылт	Ашық қызғылт	Ашық қызғылт	Глициррин қышқылы*
0,31-0,33	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	-
0,41-0,42	-	Ярко-желтая	Ярко-желтая	Ярко-желтая	-
0,44-0,45	Ашық сары	Ярко-желтая	Ярко-желтая	Ярко-желтая	-
0,61	Ашық қоңыр	-	-	-	-
0,64	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	Ашық қоңыр	-
0,71	Ашық қоңыр	-	-	-	-
0,83	Сары	Сары	Сары	Сары	Ликвиритигенин**
0,92	Қызыл-қоңыр ***	Қызыл-қоңыр ***	Қызыл-қоңыр ***	Қызыл-қоңыр ***	Формонетин**

Ескертпе

* Глициррин қышқылы стандарты түсі және R_f дақтар салыстыру арқылы сәйкестендіру;

** Ликвиритигенин стандартының түсі мен R_f дақтарын салыстыру арқылы сәйкестендіру;

*** дақтың өте жоғары қарқындылығы

Мия тамырындағы тритерпеноидты және флавоноидты қосылыстар негізінен жоғарғы тығын қабатында локализацияланған, сәйкесінше олардың едәуір бөлігі шикізатты өнеркәсіптік өңдеу кезінде алынған. Бұл қосылыстардың бір бөлігі тамырдың негізгі сәулелерінде болады. Скрининг кезінде екі фракция

алынды, олар морфологияда айтарлықтай ерекшеленеді, фракция 1 - негізінен жұқа талшықтар; фракция 2 мм-ден аз бөлшектердің мөлшері бар жұқа ұнтақ. Алынған фракцияларға микроскопиялық талдау жүргізілді. 80% H_2SO_4 ерітіндісімен және 1% темір хлориді ерітіндісімен сапалы реакцияға сәйкес 2 фракциясының құрамында глицирризин қышқылы мен флавоноидтар көп екендігі көрсетілген. Осыған байланысты 2 фракция 80% этанолмен 2 экстракция 1:40 және 1:100 арақатынасында толық және бір сатылы экстракция жүргізілді.

Осылайша, 2 сағат ішінде 3 фракциясының экстракциясы процестің уақытын 6 есе қысқартуға, экстрагент шығынын 1,5-3 есе азайтуға және сәйкесінше мия тамырынан флавоноидтар мен глицирризин қышқылын алуға арналған энергия шығынын азайтуға мүмкіндік береді. 2 фракциясының сығындыларының сапалық құрамын жұқа қабатты хроматография әдісімен талдау көрсеткендей, шикізаттан алынған сығындылардан айырмашылығы олардың құрамында фенолдық заттар аз. Хроматограммада R_f бар дақтар жоқ 0,20; 0,12-0,14; 0,17-0,18; 0,41-0,42; 0,44-0,45. Алынған сығындылардағы негізгі флавоноидтар-ликвиритигенин және формонетин. Стандартты қолдана отырып, 2 фракциясының барлық сығындыларында глицирризин қышқылының болуы расталды. Хроматограмманы денситометриялық өңдеу арқылы глицирризин қышқылын сандық анықтау жүргізілді. Шамасы, 2 фракциясының толық экстракциясы кезінде температураның ұзақ әсер етуі глицирризин қышқылының бір бөлігінің бұзылуына әкеледі, өйткені оның сығындысындағы құрамы 2 фракциясының бір сатылы экстракциясы алған сығындымен салыстырғанда 1,6 есе төмен.

Осылайша, алынған мәліметтер негізінде мия тамыры қалдығын флавоноидтар мен глицирризин қышқылын алу үшін 2 фракциясы 80% этанолмен ұсақталған шикізатты бір сатылы экстракциялау тиімді жүргізілетіні көрсетілген. Алайда, флавоноидтардың жоғары шығымдылығы үшін ұсақталған шикізат экстрагенті 1:100 қатынасын, ал глицирризин қышқылының жоғары шығымдылығы үшін 1:40 қатынасын қолданған жөн.

Флавоноидтарды сандық анықтау рутинге қайта есептегенде қышқыл ортада алюминий хлоридімен күрделі реакция өнімдерінің оптикалық тығыздығын өлшеу арқылы спектрофотометрия жүргізілді. Экстракция процесі өсімдік тектес шикізаттан сығындылар алудың негізгі кезеңі болып табылады. Сондықтан біз аккумулятордағы диффузорлар санына байланысты дайын өнімді 1,0 алу коэффициентімен реперколяцияның тиімділігін есептедік. Батареядағы диффузорлар саны, N шикізаттың сарқылу дәрежесінің батареядағы диффузорлар санына тәуелділігі. Батареядағы 6 диффузормен экстракция тиімділігі 85% құрайды. Диффузорлар санының одан әрі өсуі ұсынылмайды, өйткені ол экстракция тиімділігінің айтарлықтай өсуін қамтамасыз етпейді және экономикалық тұрғыдан ақталмайды. Сондай-ақ, біз этанолдың оңтайлы концентрациясы мен шикізат бөлшектерінің мөлшерін таңдадық, бұл экстрактивті және белсенді заттардың жоғары шығуын қамтамасыз ететін жағдайларды анықтауға мүмкіндік береді. Сығындылар экстрагент ретінде 40, 50, 60, 75, 80 және 90% этанолды және шикізат бөлшектерінің әртүрлі мөлшерін

қолдана отырып, дайын циклмен реперколяция әдісімен алынды (кесте. 10). Процесті күшейту үшін температура мен араластырудың әсері де зерттелді. Экстракция процесі шикізат - экстрагент 1:10 қатынасында 40-50 ° С температурада 5-6 сағат ішінде жүргізілді. Алты сатылы экстракция 1 сағаттан кейін жылжымалы экстракциямен жүргізілді. Алынған экстракциялар экстрактивті заттардың, флавоноидтардың, сондай-ақ глициризин қышқылының құрамына зерттелді. Деректер 10-кестеде келтірілген.

10-кесте- Сығынды алу үшін этанолдың оңтайлы концентрациясы мен бөлшектердің мөлшерін таңдау

Экстракция шарттары	Құрамы, %		
	флавоноидтар	глициризин қышқылы	экстрактивті заттар
Этанол концентрациясы, %			
40	1,0±0,03	11,0±0,22	10,37±0,27
45	1,5±0,02	12,0±0,14	10,24±0,15
50	1,9±0,01	15,1±0,20	10,35±0,13
60	1,0±0,03	10,0±0,30	9,54±0,20
75	0,5±0,03	9,0±0,12	8,12±0,18
80	0,2±0,01	7,2±0,10	6,88±0,10
90	0,1±0,02	5,0±0,09	4,20±0,5
Бөлшек мөлшері, мм			
1-2	0,76±0,02	11,0±0,30	9,58±0,17
2-3	0,80±0,03	9,7±0,12	9,23±0,14
3-5	0,93±0,02	7±0,10	10,19±0,22

Этанолдың температурасы мен концентрациясының жоғарылауымен экстрактивті заттардың шығарылу сипаты бірдей: алдымен оның мәні жоғарылайды, содан кейін аздап төмендейді. Алынған функциялар экстремумда зерттелген. Процестің оңтайлы параметрлері 50°C температура, этил спиртінің концентрациясы 40% және экстракция ұзақтығы 2,5 сағат болып табылады. Максималды экстракция 50% этанол мен шикізат бөлшектерінің мөлшерін 3-тен 5 мм-ге дейін қолданған кезде қол жеткізілді. Шикізат бөлшектерінің мөлшерінің ұлғаюы глициризин қышқылының өнімділігінің төмендеуіне әкеледі, бірақ олардың үлкен дисперсиясымен экстракция жоғарылайды. Бұл шикізаттың дренаждық қасиеттерінің жақсаруымен түсіндіріледі, бұл жоғары молекулалық қосылыстар алуға көшуді жеңілдетеді. Алынған сығынды-бұл мия иісі мен тәтті кант дәмі бар қою, біркелкі қара қоңыр түсті масса (11-кесте).

11 – кесте- Сығындының органолептикалық көрсеткіштері

Көрсеткіштің атауы	Факт
Сыртқы түрі	Қою қоңыр түсті қалың біртекті масса
Иісі	Мия тамырына тән
Дәмі	Тәтті

Осылайша, ұсынылған технология бойынша алынған глициризин қышқылының жоғары мөлшері бар жалаңаш мия сығындысы бастапқы компонент ретінде, соның ішінде тағамдық қоспаларды өндіруде де қолданыла алады.

Экстракция процесін 1:10 гидромодулда, 40-50°C температурада, 40% этил спиртінің концентрациясында 2,5 сағат ішінде 1 сағаттан кейін, алты сатылы экстракцияны қолдана отырып жүргізген жөн. Технологиялық сипаттамалардың алынған мәндері шикізат пен экстрагенттің шығыс нормаларын есептеуге мүмкіндік береді, фазалардың оңтайлы қатынасын, толық циклмен реперколяция әдісімен экстракцияның максималды тиімділігін қамтамасыз ететін инфузия уақытын іздеуде қолданылады.

4 ҚАУІПСІЗДІК ТЕХНИКАСЫ, ӨРТ ҚАУІПСІЗДІГІ ЖӘНЕ ӨНДІРІСТІК САНИТАРИЯ

Көмір қышқылы сығындысын өндірудің технологиялық процесін қауіпсіз жүргізу үшін жоғары үй-жай ішке вентиляция тарату желдеткішімен жабдықталуы тиіс. Өндірістік үй-жайда жұмысшы персонал электрлендіруден қорғайтын мақта-матадан жасалған киімде болуы тиіс, статикалық электр зарядтары жинақталатын зергерлік бұйымдарды киюге болмайды.

Жабдықты пайдалану және қызмет көрсету кезінде келесі ережелерді сақтау қажет:

1. Жабдықтың құрылғысымен, оны пайдалану жөніндегі нұсқаулықтармен, қауіпсіздік техникасымен таныс емес адамдарды жұмысқа жібермеу;

2. Жұмыс басталар алдында электр сымдарының жай-күйін, жерге тұйықтау құралын тексеру керек;

3. Тек жұмыс істейтін жабдықта жұмыс жасалынады.

Жұмыс персоналы шыны ыдыстармен, органикалық еріткіштермен, ротациялық буландырғышта вакууммен жұмыс істеу кезінде сақтық шараларын сақтауы, сондай-ақ өрт қауіпсіздігін сақтауы тиіс: цех үй-жайларында темекі шегуге және ашық отты қолдануға болмайды, өрт сөндіру құралдары және өрт кезінде эвакуациялау жоспары болуы қажет.

4.1 Шикізаттың, жартылай өнімдердің, дайын өнімнің және өндіріс қалдықтарының өрт-жарылыс қауіпті қасиеттері

Технологиялық процесті жүргізу кезіндегі қауіпсіздік техникасының негізгі ережелері.

1. Сыртқы тексеру арқылы қондырғының жұмысқа дайын екендігіне көз жеткізіңіз (газ контуры жиналған, су контурлары герметикалық және сумен толтырылған, кеңейту цистерналарындағы су деңгейі жеткілікті, редукторлардағы май деңгейі көру көзінің ортасынан төмен емес, дискілердегі қысым 55-60 бар). Егер ақаулар байқалса, оларды жойылады, (жаңғақтарды қатайтыңыз, кеңейту цистерналары арқылы су тізбегіне су қосыңыз, редукторларға май қосыңыз, сұйытылған көмірқышқыл газы бар баллондардан дискілерді толтырыңыз). Басқару шкафын қосыңыз, тиісті индикатор тақталарына белгіленген температураны орнатыңыз, жылу жылытқыштар мен айналым сорғыларын қосыңыз, НТ1 экстрактор жылытқышын, жинақтың көйлектерін қыздыру процесінің басталуына көз жеткізіңіз. Тоңазытқыш машинасының сорғы агрегатының бағындағы судың температурасын 8-100°C-тан аспайтын етіп орнатылуы қажет.

ҚОРЫТЫНДЫ

Атқарылған жұмыс нәтижесінде келесі тұжырымдар жасалды:

1. Мия тамыры қалдығын өңдеу кезінде – мия тамыры шәрбаты өндірісінің қалдығы, экстрагент ретінде қышқылдандырылған ацетон ерітіндісін пайдаланған кезде 2,76% глицирризин қышқылын (оның шикізаттағы құрамының 41%), 0,43% қарапайым фенол қосылыстарын және 0,51% қарапайым көмірсуларды алуға болады; ал экстрагент ретінде этанолдың 80% сулы ерітіндісін-0,45% флавоноидтарды алуға болады.

2. Мия тамыры қалдығында– мия тамыры шәрбаты өндірісінің қалдықтарында 6,83% дейін көмірсулар, оның ішінде қарапайым көмірсулар 0,3%, спиртте еритін полисахаридтер (галактикалық глюкандар)-шамамен 0,8%, пектиндік заттар – 1,6%, крахмал – 10,3%, құрылымдық полисахаридтер (целлюлоза, гемицеллюлоза) – 31,7% және 12,33% ақуыз бар екендігі анықталды.

3. Ұсақталған қалдықтың этанол сығындысының заттарын бөлу (2 – фракция) ондағы липофильді заттардың құрамын анықтауға мүмкіндік берді – 0,32%, изофлавоноидтар-4,32%, флавоноидтар, оның ішінде ликвиритин – генин – 1,67%, халкондар -1,52%, флавоноидтар/флавоноиддар -0,98%, қарапайым фенолдар/оксибензой қышқылдары-1,04%.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Толстиков Г.А., Балтина Г.А., Гранкина Л.А., Кондратенко Р. М., Толстикова Т.Г. Солодка: биоразнообразие, химия, применения в медицине. – Новосибирск: Изд-во Новосибирского института органической химии, 2007. – 314 с.
2. Литвиненко В.И., Аммосов А.С., Попова Т.П. Фармако-биологические и терапевтические свойства препаратов солодки (обзор) // Фармаком. – 2004. – 4. – Режим доступа: <http://farmacomua.narod.ru/licorice>.
3. Резенькова О.В. Изучение влияния экстракта солодки голой на процессы адаптации организма: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13. Ставрополь, 2003. – 175 с.
4. Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в новых независимых государствах (ННГ)– ВОЗ, 2010. – 464 с.
5. Егоров М.В. Стандартизация сырья и препаратов солодки: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. – Пермь, 2005. – 145 с.
6. Муравьев И.А. Об установлении оптимальных сроков заготовки солодкового корня // Ученые записки. – 1957. – С.73-83.
7. Правила сбора и сушки лекарственных растений: сборник инструкций // М.: Медицина. – 1985. – С. 232-236.
8. Государственная фармакопея СССР. X издание, под. ред М.Д. Машковского. – М.: Медицина, 1968. – 1074 с.
9. Ковалев В.Н., Попова Н.В., Кисличенко В.С. Практикум по фармакогнозии: учеб. пособие для ВУЗов– Харьков: Золотые страницы, 2003. – 512 с.
10. Tian M., Yan K., Ho Row Extraction of glycyrrhizic acid and glabridin from Licorice H // International Journal of Molecular Sciences. – 2008. – V 9. 105 – P. 571-577.
11. Абжалелов Б.Б., Кужамбердиева С.Ж., Асемов А.Б., Мустафа А.Т. Получение глицирризиновой кислоты из солодкового корня // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 5-1. – С. 100-104.
12. Рыбальченко А.С., Голицын В.П., Комарова Л.Ф. Исследование экстракции солодкового корня // Химия растительного сырья. – 2002. – № 4. – С. 55-59.
13. Денисова С.Б. Жидкостно-твердофазная экстракция основных классов биологически активных веществ корня солодки: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.04. – Уфа, 2000. – 166 с.: ил.
14. Гаврилин М.В., Сенченко С.П., Тамирян А.М., Печенова А.В. Совершенствование способов оценки качества корней и сиропа солодки // Химия растительного сырья. – 2009. – № 4. – С. 147-150.
15. Тихомирова К.С., Борисенко Р.Н., Ветрова Е.В., Борисенко С.Н., Максименко Е.В., Борисенко Н.И., Минкин В.И. Экстракция глицирризиновой кислоты из корня солодки в среде субкритической воды // Сверхкритические флюиды: Теория и Практика. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 71-74.

16. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия // Химия растительного сырья. – 2012. – № 4. – С. 61-78.
17. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота // Биоорганическая химия. – 1997. – Т. 23, № 9. – С. 691-709.
18. Shams K.A., Abdel-Azim N.S., Kamal S.A., Husseiny H. A., Hammouda F. M. Green extraction: enhanced extraction yield of glycyrrhizic acid from *Glycyrrhiza glabra* L. // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – V 7 (4). – P. 725-728.
19. Яковишин Л.А., Гришковец В.И., Корж Е.Н. Супрамолекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов солодки и плюща с бромгексина // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. – 2013. – Т. 26, № 4. – С. 428-435.
20. Столярова О.В., Фаррахова Г.Ф., Балтина Л.А. Выделение глицирризиновой кислоты и ее моноаммонийной соли из корней и корневищ солодки Коржинского (*Glycyrrhiza korshinskyi* grig) // Вестник Башкирского университета. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 256-258.
21. Martins N. Barros A.L., Duenas A.M., Santos-Buelgac C.C. I.C.F.R. Ferreira Characterization of phenolic compounds and antioxidant properties of *Glycyrrhiza glabra* L. rhizomes and roots // RSC Advances – 2015. – V 5. – P. 26991-26997.
22. Suhayla K. Mohammed Antioxidative activities of aqueous and ethanolic extracts of Licorice roots // Pakistan Journal of Nutrition. – 2014. – V 13 (5). – P. 267-270.
23. Chung J.G. Inhibitory actions of glycyrrhizic acid on arylamine Nacetyltransferase activity in strains of *Helicobacter pylori* from peptic ulcer patients // Drug and Chemical Toxicology. – 1998. – V 21. – P. 355-370.
24. Morsi Mohamed K.S, Salwa B. EL-Magoli, Nadia T. Saleh, Eshak M.G EL-Hadidy, Heba A. Barakat Study of antioxidants and anticancer activity of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) extracts.
25. Harborne J.B., Mabry T.J., Mabry H. The Flavonoids – London, New York: Chapman and Hall. – 1975. – 1204 p.
26. Плясунова О.А., Егоричева И.Н., Федюк Н.В., Покровский А.Г., Балтина Л.А., Муринов Ю.И., Толстикова Г.А. Изучение анти-ВИЧ активности β-глицирризиновой кислоты // Вопросы вирусологии. – 1992. – № 5-6. – С. 235-238.
27. Chen F., Cong J. Technical optimization on ultrasonic extraction of polysaccharide from liquorice / Department of Biology, Baicheng Normal Institute, Baicheng 137000, China 2009 – 1 Serial P. 202-205.
28. Сабоиев С.С., Сабоиев С.С., Мастошоева Х.С., Султонназаров А.С. Химический состав подземных органов двух видов *Glycyrrhiza* L., произрастающих в Горно-Бадахшанской АО Таджикистана // Растительные ресурсы. – 1992. – Т 28, № 2. – С. 66-69.

29. Akmamedov K., Annadurdyev Kh., Dovletmuradov K. Chemical composition and hydrolysis of licorice oil cake // *Izv. AN Turkm. SSR. Ser. Biol. Nauk.* – 1984. – V 3. – P. 73-76.
30. Аммосов А.С., Литвиненко В.И. Фенольные соединения родов солодки (*Glycyrrhiza L.*) и раздельно лодочник (*meristotropis fisch. Et Mey.*) // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2007. – Т. 41, № 7. – С. 30-52.
31. Тарасенко Н.А., Третьякова Н.Р. Натуральные сахарозаменители и подсластители для профилактики сахарного диабета // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 2-2. – С. 87-94.
32. Дорохович А.Н., Яременко О.М., Дорохович В.В. Природные (натуральные) подсластители: преимущества и недостатки с позиции применения при производстве кондитерских изделий // *Продукты & Ингредиенты.* – 2007. – № 4. – С. 32-34.
33. Муравьев И.А., Клипуновский В.И. Замораживание как фактор очистки водных вытяжек солодкового корня // *Материалы всесоюзной научной конференции по совершенствованию производства лекарств и галеновых препаратов.* – Ташкент, 1969. – С. 160-162.
34. Немецкая фармакопея, ДАВ 9, S. 1331.
35. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений – Новосибирск: Наука, 1990. – 333 с.
36. Аммосов А.С. Фенольные соединения родов солодки (*Glycyrrhiza L.*) и раздельнолодочник (*Meristotropis Fisch. et Mey.*) (обзор) / А.С. Аммосов, В.И. Литвиненко // *Фармаком.* – 2003. – № 2 – С.34-80.
37. Быков В.А., Колхир В.К., Вичканова С.А., Сокольская Т.А., Крутикова Н.М. Эффективность разработки лекарственных средств из растительного сырья // *Химия, технология, медицина: труды всеросс. научноисследовательского института лекарственных и ароматических растений.* – М., 2000. – С.177-185.
38. Ахтанова Н.К., Тюкавкина Н.А., Колесник Ю.А., Ручкин В.Е., Руленко И.А., Литвиненко В.И. Анализ ликвиритона и халкорина методом ВЭЖХ // *Сборник тезисов докладов научно-практической конференции «Резервы совершенствования лекарственного обеспечения населения РСФСР».* – Владимир, 1991. – С. 6-8.
39. Быков В.А., Запесочная Г.Г. Биомедицинская концепция создания лекарственных препаратов на основе солодки // *Биомедицинские технологии: труды НПО.* – Вып. 3. – М., 1996. – С. 31-42.
40. Заявка 2225491 Япония, МКИ С 07 Н 15/256, а 61 К 35/78. Способ экстракции глицирризина / Ф. Ясуо, Я. Хироси, Т. Хидэтоси, Т. Ку-нио, И. Сусуму. – № 1-46954; заявл. 28.02.89; опубл. 07.09.90. // *Кокай токкё, кохо.* - Сер. 3(2). – 1990. – 79. – С. 1027-1030. – *РЖ Хим.* – 1992:110208П.
41. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. – М.: Медицина, 1968. – 1081 с.
42. Sultana S., Haque A., Hamid K., Urmi K.F., Roy S. Antimicrobial, cytotoxic and antioxidant activity of methanolic extract of *Glycyrrhiza glabra* // *Agric. Biol. J. N. Am.* – 2010. – V 1 (5). – P. 957-960.

43. Bassyouni R.H., Kamel Z., Megahid A., Samir E. Antimicrobial potential of licorice: Leaves versus roots // *African Journal of Microbiology Research*. – V. 6 (49). – P. 7485-7493.
44. Wang L., Yang R., Yuan B., Liu Y., Liu C. The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2015. – V. 5, I. 4. – P. 310-315.
45. Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Плясунова О.А., Покровский А.Г., Толстиков Г.А. Перспективы создания новых противовирусных препаратов на основе глицирризиновой кислоты и ее производных // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2009. – Т. 43, № 10. – С. 3-12. 109
46. Аммосов А.С., Литвиненко В.И. Солодка – технология, препараты, применение в мировой практике: краткий обзор патентных источников // *Фармаком*. – 2003. – № 4. – С. 2-8.
47. Sakr S.A., EL-Kenawy A., El-Sahra D. Protective effect of licorice on metiram fungicide induced liver injury in mice // *Canadian J. Pure Appl.* – 2009. – V. 3, № 2. – P. 787-793.
48. Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Михайлова Л.Р., Данилов В.Т., Габбасов Т.М., Муринов Ю.И., Толстиков Г.А. Получение глицирризиновой кислоты и её практически важных солей из экстракта солодкового корня // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2005. – Т. 39, № 2. – С. 30-35.
49. Imai K., Takagi Y., Iwazaki A. Nakanishi Radical scavenging ability of Glycyrrhizin // *Free Radicals and Antioxidants*. – 2013. – V. 3. – P. 40-42.
50. Chopra P.K.P.G., Saraf B.D., Inam F., Deo S.S. Antimicrobial and antioxidant activities of methanol extract roots of *Glycyrrhiza glabra* and hplc analysis // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – V. 5 (2). – P. 157-160.
51. Бескина, О.А. Возможные механизмы антиоксидантной активности глицирризиновой кислоты / О.А. Бескина, А.Ю. Абрамов, А.Г. Габдулхакова, А.В. Миллер, В.Г. Сафронова, М.В. Замараева. // *Биоорганическая химия*. – 2006. – Т. 52, № 1. – С. 60-68.
52. Астафьева О.В. Использование *Glycyrrhiza glabra* L., *Achillea micrantha* willd. и *Helichrysum arenarium* L. для разработки биопрепаратов с антибактериальными свойствами: дис. ... канд. биол. наук: 03.01.06. – Астрахань, 2013. – 193 с.: ил.
53. Астафьева О.В., Сухенко Л.Т., Егоров М.А. Противомикробная активность выделенных биологически активных веществ и экстракта корня *Glycyrrhiza glabra* L // *Химия растительного сырья*. – 2013. – № 3. – С.261-263.
54. Zani F., Cuzzoni M., Daglia S., Benvenuti G., Vampa P. Mazza Inhibition of mutagenicity in salmonella-typhimurium by *Glycyrrhiza glabra* extract, glycyrrhizinic acid, 18- alpha-glycyrrhetic and 18-beta-glycyrrhetic 110 acids // *Planta Med.* – 1993. – V. 59 (6). – P. 502-507.
55. Utomski J., Nieman C., Fenwick G.R. Liquorice, *Glycyrrhiza glabra* L. biological properties // *Herba Polonica*. – 1991. – V. 37 (3-4). – P. 163- 178.

56. Segal R., Pisanty S., Wormser R. Anticariogenic activity of licorice and glycyrrhizine. 1. Inhibition of in vitro plaque-formation by streptococcus-mutans // J. Pharm. Sci. – 1985. – V. 74 (1). – P. 79-81.
57. Mitscher L.A., Park Y.H., Clark D., Beal J.L. Anti-microbial agents from higher-plants - antimicrobial isoflavonoids and related substances from *Glycyrrhiza glabra* L. var typical // J. Nat. Prod. – 1980. – V. 43 (2). – P. 259-269.
58. Haraguchi H., Tanimoto K., Tamura Y., Mizutani K., Kinoshita T. Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata* // Phytochemistry. – 1998. – V. 48 (1). – P. 125-129.
59. Орманов Н.Ж., Пернебекова Р.К., Орманова Л.Н., Жолымбекова Л.Д., Киргизбаева А.А. Биологическая активность и фармакологические свойства препаратов из корня солодки // Вестник КазНУ. Серия биологическая. – 2013. – № 2 (58). – С. 147-151.
60. Nirmala P., Selvaraj T. Anti-inflammatory and anti-bacterial activities of *Glycyrrhiza glabra* L. // Journal of Agricultural Technology. – 2011. – Vol. 7 (3). – P. 815-823.
61. Базекин Г.В., Исмагилова А.Ф., Апасова А.П. и др. Антибактериальные свойства комплекса глицирризиновой кислоты с левомецетином // Сборник тезисов докладов VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2001. – С. 544.
62. Астафьева О.В. Исследование возможности применения биологически активных компонентов растительных экстрактов в производстве препаратов для нужд косметологии и фармакологии // Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы. – 2014. – № 1. – С. 13-13.
63. Дикусар Е.А., Поткин В. И., Козлов Н. Г., Гаджилы Р. А., Тлегенов Р. Т., Ювченко А. П., Желдакова Р. А. Синтез и изучение фунгицидной активности аминовых солей глицирризиновой кислоты // Химия растительного сырья. – 2011. – № 4. – С. 53-56.
64. Плясунова О.А., Егорычева И.П., Федюк Н.В. Изучение анти-ВИЧ-активности глицирризиновой кислоты // В вопросе вирусологии. – 1992. – № 5. – С. 235-237.
65. Pompei R. Activity of *glycyrrhiza glabra* extract and glycyrrhizic acid on virus growth and infectivity // R. Riv. Farmacol. Ter. – 1979. – V. 10 (3). – P. 281-284.
66. Utsunomiya T., Kobayashi D.N., Herndon R.B., Pollard F. Suzuki Glycyrrhizin improves the resistance of thermally injured mice to opportunistic infection of herpes-simplex- virus type-1 // Immunol. Lett. – 1995. – V. 44 (1). – P. 59-66.
67. Ito M., Nakashima H., Baba M., Pauwels R., De Clercq E., Shigeta S., Yamamoto N. Inhibitory effect of glycyrrhizin on the in vitro infectivity and cytopathic activity of the human immunodeficiency virus [HIV (HTLV-III/LAV)] // Antiviral. Res. – 1989. – V. 7. – P. 127-137.
68. Hirabayashi K., Iwata S., Matsumoto H., Mori T., Shibata Sh., Baba M., Ito M., Shigeta Sh. Antiviral activities of glycyrrhizin and its modified compounds against

human immunodeficiency virus type I (HTV-I) and herpes simplex virus type I (HSV-I) in vitro // Chem. And Pharm. Bull. – 1991. – V. 39 (1). – P. 112-115.

69. Fiore C., Eisenhut M., Krausse R., Ragazzi E., Pellati D., Armanini D., Bielenberg J. Antiviral Effects of Glycyrrhiza species // Phytoter. Res. – 2008. – V. 22. – P. 141-148.

70. Uto T., Huu Tung N., Morinaga O., Shoyama Y. Interaction Analysis of Glycyrrhizin on Licorice Extract-Induced Apoptosis of Human Leukemia Cells y Knockout Extract // Nat Prod Chem Res. – 2013. – V. 1 (2).

71. Li Xiao-Lan, Ai-Guo Zhou Evaluation of the Immunity Activity of Glycyrrhizin in AR Mice // Molecules. – 2012. – V. 17. – P. 716-727.

72. Муравьев И.А., Кулешова С.А., Сиверская Е.В. Противовоспалительные и ранозаживляющие свойства 1 % мазей натриевой соли 18-дегидроглицирретовой кислоты в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – Т. 64, № 4. – С.50-52.

73. Bae E.A., Han M.J., Lee M. In Vitro inhibitory effect of some flavonoids on Rotavirus infectivity // Biol. Pharm. Bull. – 2000. – Vol. 23 (9). – P. 1122-1224.

74. Yu Ji-Yeon, Jae Yeo Ha, Kyung-Mi Kim, Young-Suk Jung, Jae-Chul Jung, Seikwan Oh Anti-Inflammatory Activities of Licorice Extract and Its Active Compounds, Glycyrrhizic Acid, Liquiritin and Liquiritigenin, in BV2 Cells and Mice Liver //Molecules. – 2015. – V. 20. – P. 13041-13054.

75. Абрамова Г.А., Палагина М.В. Солодка уральская и ее использование в пищевой и фармацевтической промышленности // Вестник ТГЭУ. – 2005. – № 1. – С. 77-87.

76. Ложкин Ю.Г. Разработка состава и технологии комплексных противокашлевых препаратов природного происхождения: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.01.– Москва, 2015 – 127 с.

77. Павлова С.И., Утешев Б.С., Сергеев А.В. Корень солодки. Возможные механизмы антитоксических, антиканцерогенных и противоопухолевых свойств //Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 6. – С. 36-39.

78. Авдеева Е.В. Изучение некоторых фенольных и терпеноидных соединений, используемых в стандартизации лекарственных растений: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. – М., 1997. – 23 с.

79. Mohamed H.M., Abd El Azim., Abdelgawad Ahmed A. M., ElMesallamy M. D. Amani Some Biological Effects of the Phenolic Content of Licorice Roots (Glycyrrhiza glabra L.) // Global Advanced Research Journal of Agricultural Science. – 2016. – V. 5 (2). – P. 88-93.

80. Chen M., Theander T.G., Christensen S.B., Hviid L., Zhai L., Kharazmi A. Licochalcone-A, a new antimalarial agent, inhibits in vitro growth of the human malaria parasite plasmodium-falciparum and protects mice from P-yoelii infection // Antimicrob. Agents Chemother. – 1994. – V. 38 (7). – P. 1470-1475.

81. Christensen S.B., Ming C., Andersen L., Hjerne U., Olsen C.E., Cornett C., Theander T.G., Kharazmi A. An antileishmaial chalcone from Chinese licorice roots // Planta Med. – 1994. – V. 60 (2). – P. 121-123.

82. Bi W., Yang G. Studies on the antiviral effect of Glycyrrhiza Uralensis Fish, polysaccharide (GPS) // *Zhongguo Zhongyao. Zazhi.* – 1989. – V. 14 (4). – P. 236-238.
83. Pat. 02304024 [90304024] Japan, Cl. A 61 K 31/70. Synergistic virucide containing glycy- coumarin, licochalcone A, and/or isolicoflavonol and glycyrrhizin for HIV virus / К. Miyamoto, Т. Okuda, К. Hirabayashi – № 89/125251; заявл. 18.05.89, опубли. 17.12.1990. – С.А. 1991:115:5:41976j.
84. Заявка 27118.353 Франция, МКИ 6 А 61 К 31/525. Лекарственные препараты на основе нетоксичных биологических веществ, предназначенные для защиты гениталий и слизистой оболочки прямой кишки / Berque J. - № 9404232; Заявл. 11.04.94; Опубли. 13.10.95. -РЖ Хим. 1997:150123П.
85. Zadeh J.B., Kor Z.M., Goftar M.K. Licorice (*Glycyrrhiza glabra* Linn) As a Valuable Medicinal Plant // *International journal of Advanced Biological and Biomedical Research.* – 2013. – V. 1, I. 10. – P. 1281-1288.
86. Кароматов И.Д Солодка, лакричник, лакрица – применение в медицине // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук.* – 2013. – № 11-2. – С. 230-235.
87. Eerdunbayaer M.A., Orabi H., Aoyama T., Kuroda T. Hatano Structures of two new flavonoids and effects of licorice phenolics on vancomycin-resistant *Enterococcus* Species // *Molecules.* – 2014. – V. 19 (4). – P. 3883-3897.
88. Hu Z, Yajing Z., Xia X., Liu S., Jing J. Optimization of Ultrasound Assisted Extraction of Isoliquiritigenin from Licorice by Response Surface Methodology // *The Open Chemical Engineering Journal.* – 2015. – V. 9. – P. 149-154.
89. Gupta M., Karmakar N., Sasma S., Chowdhury S., Biswas S. Free radical scavenging activity of aqueous and alcoholic extracts of *Glycyrrhiza glabra* Linn. measured by ferric reducing antioxidant power (FRAP), ABTS bleaching assay (α TEAC), DPPH assay and peroxy radical antioxidant assay // *International Journal of Pharmacology and Toxicology.* – 2016. – V. 4 (2). –P. 235-240.
90. Damle M. *Glycyrrhiza glabra* (liquorice) – a Potent medicinal herb // *International Journal of Herbal Medicine.* – 2014. – V. 2 (2). – P. 132-136.
91. Chopra P.K.P., Binda D. S., Farhin I., Sujata S. Deoa Antimicrobial and antioxidant activities of methanol extract roots of *Glycyrrhiza glabra* and HPLC-analysis // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2013. – V. 5 (2). – P. 0975-1491.
92. Chun-Geon P., Lee A. Y., Hoon J. Biological activities of licorice F1 lines and content analysis of phytochemical constituents // *Natural Product Sciences.* – 2014. – V. 20 (3). – P. 137-145.
93. Chun-Geon P., Lee Ah. Y., Lee J. M. Comparison of biological activities of *Glycyrrhiza glabra* and *G. uralensis* // *Arch. Biol. Sci.* – 2014. – V. 66 (4). – P. 1431-1439.
94. Насибуллин Р.С., Никитина Т.И., Афанасьева Ю.Г. Комплекс 3,5,7,3,4-пентаоксифлавонола с фосфатидилхолином // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2002. – Т. 36, № 9. – С. 33-36.

95. Оболенцева Г.В., Литвиненко В.И., Аммосов А.С. Фармакологические и терапевтические свойства препаратов солодки //Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Т. 33, № 8. – С. 24-31.
96. Li C., Homman M., Oka K. Characteristics of delayed excretion of flavonoids in human urine after administration of Shosaikoto, a herbal medicine // Biol. and Pharm. Bull. – 1998. – V. 21 (12). – P. 1251-1257.
97. Павлова С.И., Албегова Д.З., Дибирова Г.О., Дмитриева Н.Б., Козлов И.Г. Флавоноиды корня солодки влияют на функции активированных Т-лимфоцитов мыши и человека //Российский иммунологический журнал. – 2011. – Т. 5 (14), № 1. – 62-678.
98. Албегова Д.З., Кягова А.А., Козлов И.Г., Павлова С.И. Механизмы иммуносупрессивного действия флавоноидов корня солодки при контактной чувствительности у мышей: угнетение функции Тлимфоцитов-эффекторов опосредуется неэффекторными клетками // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 503-510.
99. Цицуашвили М. Исследование на доклиническом уровне противоопухолевых эффектов флавоноидов корня солодки: дис. ... канд. биол. наук: 14.03.06. – М., 2012. – 22 с.
100. Xia G., Rukiya M., Sheng L., Abulizi A. Anti-cancer activity of flavonoids from Xinjiang *Glycyrrhiza inflata* Licorice on proliferation, cytotoxicity and apoptosis in cervical carcinoma cells // Journal of Medicinal Plants Research – 2013. – V. 7 (5). – P. 173-178.
101. Литвиненко В.И., Аммосов А.С., Попова Н.В., Дихтярев С.И., Маслова Н.Ф. Ретрохалканоиды. Перспективы применения ликохалконов в создании оригинальных лекарственных средств с противовоопухолевым, спазмолитическим, противодиабетическим действием. Сообщение 2 // Біологія та фармація. – 2013. – № 4. – С. 46-49.
102. Wittschier N., Faller G., Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from Licorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric Mucosa // Journal of Ethnopharmacology – 2009. – V. 125, I. 2. – P. 218-223.
- 103 Shen H., Zeng G., Sun B., Cai X. A polysaccharide from *Glycyrrhiza inflata* Licorice inhibits proliferation of human oral cancer cells by inducing apoptosis via mitochondrial pathway // Tumor Biol. – 2015. – V. 36. – P. 4825- 4831.
104. Zhao C.F., Hiroaki K., Haruki Y., Norito T., Hideki K. Heterogeneity and characterization of mitogenic and anticomplementary pectic polysaccharides from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch et D.C. //Carboted, hydr.Res. – 1991. – V. 219. – P. 149-172.
105. Куркин В.А., Егоров М.В. Стандартизация корней солодки голой и лекарственного препарата «Солодки экстракт жидкий» // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 6-6. – С. 1232-1236.
106. Li G., Zhang H., Fan Y., Zhao L., Hu Z. Migration behavior and separation of active components in *Glycyrrhiza uralensis* Fisch and its commercial extract by

micellar electrokinetic capillary chromatography // Chromatography. – 1999. – V. 863. – P. 105-114.

107. ВФС 42-419-75 «Глицирам».

108. Муравьев И.А., Зюбр Т.П. Способ получения глицирама // Авт. свид. СССР 914060 (заявл. 21.05.79).2.

109. ВФС 42-482-75 «Таблетки глицирама 0,05г.» Изменение № 1 от 26.02.80 г.

110. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике – М., 2005. – 318 с.

111. Ипатова О.М., Торховская Т.И., Княжев В.А. Сравнительное исследование действия эссенциале и нового отечественного гепатопротектора «Фосфолив» на модели острого гепатита у крыс // Вопросы медицинской химии. – 1998. – Т. 44, вып. 6. – С. 544-550.

112. Арыстанова Т.Н., Арыстанова А.Ж., Сонбекова А.О. Рувимин – гепатопротектор растительного происхождения // Сборник тезисов докладов VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2001. – С. 541.

113. Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Саратиков А.С. Влияние препаратов глюкокортикоидов на метаболизм печени // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – Т. 62, № 1. – С. 75-80.

114. ГОСТ 42-505-96 Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения. – М., 1996.

115. Литвиненко В.И., Оболенцева Г.В., Борзунов Е.Е., Георгиевский В.П. ФС 42-2656-89 «Таблетки ликвиритона 0,1 г.» 116. Литвиненко, В.И. Способ получения ликвиритона // Авт. свид. СССР (ДСП) 345714 (1972 г.). 117. ФС 42-2425-86 «Ликвиритон».