

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК: 615.322

БЕКНАЗАРОВА НУРИЯ СЕЙТБАЕВНА

Получение сухого экстракта из конского щавеля (*Rútex confértus*)

5A510603 – Промышленная технология лекарств

Диссертация на получение степени

магистра

Научный руководитель: к.ф.н. Маматмусаева Н.Э.

Научный консультант: д.т.н. Сагдуллаев Б.Т.

Ташкент-2018

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

Факультет: Промышленная фармация	Магистрант: Бекназарова Н. С.
Кафедра: Промышленная технология лекарств.	Научный руководитель: к.ф.н. Маматмусаева Н.Э.
Учебный год: 2016-2018у.г	Научный консультант: д.т.н. Сагдуллаев Б. Т.
	Специальность: 5А510603 Промышленная технология лекарств

АННОТАЦИЯ МАГИСТЕРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы. Диарея является одним из симптомов многих заболеваний, которая сопровождается неприятной болью в области живота, коликами, повышением температуры и слабостью.

Диареей принято считать состояние, характеризующееся учащенной дефекацией с изменением параметров стула. При несвоевременном лечении диареи быстро наступает обезвоживание организма, которое приводит к очень серьезным осложнениям, вплоть до летального исхода.

Для лечения диареи на сегодняшний день существует множество закрепляющих средств природного и синтетического происхождения [2].

В народной медицине для лечения диареи часто рекомендуются настои, отвары и растворы растительного происхождения. Одним из них является широко распространенное в Узбекистане растение щавель конский *Rumex confertus*. В настоящее время не существует готовых лекарственных средств полученных из *R. confertus*.

Цель и задачи исследования. В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования является получение экстракта из растения *R. confertus*,

обладающего закрепляющим свойством, его стандартизация и подбор готовой лекарственной формы.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи исследования:

- изучение химического состава растения щавеля конского;
- основываясь на литературных данных разработать рациональную технологию получения экстракта из растения *R. confertus.*;
- изучение основных закономерностей процесса экстракции дубильных веществ из растения щавеля конского, позволяющих обеспечить максимальный выход целевых продуктов и сохранность биологически активных веществ;
- исследование процесса очистки дубильных веществ из полученных экстрактов;
- исследование процесса сушки дубильных веществ из полученных экстрактов;
- стандартизация целевых продуктов;

Предметы и объекты исследования. Предметом исследования является заболевание диарея, а объектом исследования – *R. confertus.*

Методы исследования. Технологические, физико-химические и аналитические.

Научная новизна исследования. Впервые будет разработана технология получения сухого экстракта и оценка качественных, количественных показателей лекарственной формы.

Структура и состав работ. Диссертация состоит из следующих глав и разделов: введение, литературный обзор, объекты и методы исследования, результаты и их анализ, заключение, выводы, литература.

Основные результаты, полученные в процессе исследования.
Получение сухого экстракта из растения *R. confertus*. и определение физико-химических, технологических показателей продукта.

Выводы и рекомендации, суммированные в кратком изложении.
Полученные в результате исследований данные будут основой при составлении нормативных документов на сухой экстракт *R. confertus*.

Научный руководитель

(подпись)

Научный консультант

(подпись)

Студентка магистратуры

(подпись)

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

Faculty: Industrial pharmacy Master: N.S.Beknazarova
Industrial pharmacy chair Scientific adviser: PhD N.E.Mamatmusayeva
2016-2018 years Research consultant: D. Sc. B.T.Sagdullaev
Specialty: Drug manufacturing technology

AN ANNOTATION OF MASTER'S DEGREE DISSERTATION

Actuality of theme. Diarrhea is one of symptoms of many diseases, that is accompanied by unpleasant pain in the abdomen, colics, increase of temperature and weakness. Diarrhea is accepted to be characterized by the speeded up defecation with the change of parameters of chair. Untimely treatment of diarrhea leads to dehydration of organism, that results in very serious complications, up to a fatal outcome. Nowadays there is a great number of fastening facilities of natural and synthetic origin for treatment of diarrhea. Infusions, decoctions and solutions of phytoogenous, are often recommended in an ethnomedicine for treatment of diarrhea. One of them is a widespread in Uzbekistan plant called sorrel horse (*R. confertus*). Presently there are no ready-made the prepared medicinal facilities got from *R. confertus*.

Aim and research tasks. In connection with foregoing, the aim of our research is a receipt of extract from the plant of *R. confertus*. that possessing fastening property, it standardization and selection of the prepared medicinal form.

The next tasks of research were put: for the achievement of the put aim

- a study of chemical composition of plant of sorrel horse;
- to work out rational technology of receipt of extract from the plant of *R. confertus*. being based on the literary data;
- a study of basic law conformities of process of the extraction of phenic connections from the plant of sorrel horse, allowing to provide the maximal outcome of a special purpose products and safety of bioactive substances;

- a research of process of cleaning of phenic connections from the received extracts;
- a research of process of drying of phenic connections from the received extracts;
- a standardization of having a special purpose products;

Objects and research objects. The object of research is a disease of diarrhea, and a research object –*R. confertus*.

Research methods. Technological, physical and chemical and analytical.

Level of scientific novelty of research. Technology of receipt of dry extract and estimation of qualitative, quantitative indexes of medicinal form will be worked out for the first time.

Structure and composition of works. Dissertation consists of next chapters and sections: introduction, literary review, objects and research methods, results and their analysis, conclusions, literature .

Basic results received in the process of research. Receipt of dry extract from plant of *R.confertus*.and determination of physical and chemical, technological indexes of the product.

Summarized conclusions and recommendations/ The data obtained as a result of researches will be the basis at drafting of normative documents on the dry extract of *R. confertus*.

Scientific adviser _____
(signature)

Research consultant _____
(signature)

Master _____
(signature)

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ	11
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
1. Описание растения конский щавель <i>Rútex confértus</i>	16
2.Химический состав конского щавеля <i>Rútex confértus</i>	17
3. Распространение конского щавеля <i>Rútex confértus</i>	18
4. Применение конского щавеля <i>Rútex confértus</i>	19
5. Диарея как симптом нарушения ЖКТ.....	20
6. Механизм действия биологически активных веществ из растения на организм человека.....	21
7. Подготовка растительного сырья	22
8. Теоретические основы экстракции растительного сырья.....	23
9. Обоснование перспективности разработки сухого экстракта на основе корней и надземной части растения щавеля конского.....	28
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
1. Объект исследования.....	29
2. Методы исследования.....	29
3. Изучение остаточной влаги в сырье и проведение товароведческого анализа растения <i>R.confértus</i>	29

4. Проведение стандартизации сырья	29
5. Исследование процессов извлечения дубильных веществ из корня и надземной части <i>R.confértus</i>	32
6. Подбор оптимального экстрагента.....	36
7. Влияние степени измельчения сырья на выход дубильных веществ из растения <i>R.confértus</i>	36
8. Выбор гидромодуля (соотношение экстрагента и сырья).....	37
9. Подбор оптимальной температуры.....	37
10. Исследование динамики экстракции.....	37
11. Проведение химической стандартизации готового продукта.....	38
12. Фармакологическое исследование токсичности сухого экстракта корней и надземной части <i>R. confértus</i>	40
13. Фармакологическое исследование закрепляющего эффекта экстракта корней и надземной части <i>R.confértus</i>	41

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ АНАЛИЗ

1. Результаты изучения остаточной влаги в сырье и проведение товароведческого анализа растения <i>R.confértus</i>	42
2. Результаты проведения стандартизации сырья.....	42
3. Результаты подбора оптимального экстрагента.....	45

4. Результаты влияния степени измельчения сырья на выход дубильных веществ из растения <i>R. confertus</i>	46
5. Результаты выбора гидромодуля.....	47
6. Результаты подбора оптимальной температуры.....	48
7. Результаты исследования динамики экстракции.....	49
8. Результаты проведения химической стандартизации.....	51
9. Результаты фармакологического исследования токсичности готового продукта.....	52
10. Результаты фармакологического исследования закрепляющего эффекта готового продукта.....	53
11. Математическое описание и оптимизация параметров процесса экстракции при извлечении дубильных веществ из корней растения <i>R. confertus</i>	55
12. Математическое описание и оптимизация параметров процесса экстракции при извлечении дубильных веществ из надземной части растения <i>R. confertus</i>	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	68
ВЫВОДЫ	70
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	82
ПРИЛОЖЕНИЯ	83

Введение

Актуальность и обоснование темы диссертации. Одним из распространенных и опасных заболеваний в нашей стране является диарея.

Диарея является одним из симптомов многих заболеваний, которая сопровождается неприятной болью в области живота, коликами, повышением температуры и слабостью. Диареей принято считать состояние, характеризующееся учащенным жидким стулом с изменением его параметров. При несвоевременном лечении диареи быстро наступает обезвоживание организма, которое приводит к очень серьезным осложнениям, вплоть до летального исхода [8,9,10].

В странах третьего мира диарея является частой причиной младенческой смертности: в 2016 году более 1,5 млн детей (возраста до 5 лет) умерли в результате данного патологического состояния. Различают острую и хроническую диарею. Острая диарея длится до двух недель, после чего ее можно классифицировать как продолжительную, а затем и хроническую. От острой диареи различного генеза страдают порядка 1,7 миллиардов человек в год. Хроническая диарея, по разным оценкам, встречается у 7-14% взрослого населения Земли [11,12,13].

На сегодняшний день существует множество противодиарейных средств как природного, так и синтетического происхождения.

В народной медицине для лечения диареи часто рекомендуются настои, отвары и растворы растительного происхождения. Одним из них является широко распространенное в Узбекистане растение щавель конский *R.confértus*.

Конский щавель является многолетним травянистым растением, относящийся к сем. *Polygonaceae*. *R.confértus* произрастает на заливных лугах, открытых полянах, вдоль дорог и на сорных местах [16,17,18].

Полезные свойства конского щавеля обусловлены химическим составом. В различных частях растения содержится антрахинон, дубильные вещества пирокатехиновой группы, флавоноиды, витамин К, органические кислоты, смолы, эфирное масло, железо, аскорбиновую кислоту, рутин, каротин и многие другие [33,34].

Щавель используется как антибактериальное, спазмолитическое, седативное, отхаркивающее, закрепляющее, кровоостанавливающее и даже как желчегонное средство. Во многих работах, описывается, что вяжущее действие *R.confertus* обуславливается содержащимися дубильными веществами [29,32].

Несмотря, на высокую активность соединений из конского щавеля, в традиционной медицине используются только отвары из растения. Хотя следовало бы уделить более пристальное внимание выделению суммы дубильных веществ из растения и созданию на основе их противодиарейного препарата.

Предмет и объект исследования. Предметом исследования является заболевание диарея, а объектом исследования – *R. confertus*.

Цель и задачи исследования. Целью нашего исследования является получение экстракта из растения *R.confertus*, обладающего закрепляющим свойством, его стандартизация и подбор готовой лекарственной формы.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи исследования:

- изучение химического состава растения щавеля конского;
- основываясь на литературных данных разработать рациональную технологию получения экстракта из растения *R.confertus*.;
- изучение основных закономерностей процесса экстракции дубильных веществ из растения щавеля конского, позволяющих обеспечить

максимальный выход целевых продуктов и сохранность биологически активных веществ;

- исследование процесса очистки дубильных веществ из полученных экстрактов;

- исследование процесса сушки дубильных веществ из полученных экстрактов;

- стандартизация целевых продуктов;

Научная новизна исследования. Научной новизной исследования является разработка сухого экстракта из конского щавеля, обладающим антидиарейным свойством.

Краткий литературный обзор по теме. Одним из распространенных и опасных заболеваний в нашей стране является диарея.

Диарея является одним из симптомов многих заболеваний, которая сопровождается неприятной болью в области живота, коликами, повышением температуры и слабостью. Диареей принято считать состояние, характеризующееся учащенным жидким стулом с изменением его параметров. При несвоевременном лечении диареи быстро наступает обезвоживание организма, которое приводит к очень серьезным осложнениям, вплоть до летального исхода.

В народной медицине для лечения диареи часто рекомендуются настои, отвары и растворы растительного происхождения. Одним из них является широко распространенное в Узбекистане растение щавель конский *R.confertus*.

В связи с этим, данная работа посвящена выделению дубильных веществ из растения *R.confertus*.

Краткая характеристика методологической основы исследования. Методологической основой данной работы является анализ литературных данных в области фитотерапии, фармакогнозии, технологии лекарств,

фармакологии и клинической фармакологии, которые явились основой разработки оптимальной технологии получения дубильных веществ из *R.confértus*.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Щавель используется как антибактериальное, спазмолитическое, седативное, отхаркивающее, закрепляющее, кровоостанавливающее и даже как желчегонное средство. Во многих работах, описывается, что вяжущее действие *R.confértus* обуславливается содержащимися дубильными веществами.

Так как на сегодняшний день политика Узбекистана направлена производство лекарственных средств на основе местного растительного сырья нами было уделено более пристальное внимание выделению суммы дубильных веществ из растения и созданию на основе их противодиарейного препарата [1,2,3,4,5,6,7].

Теоретическая значимость данной работы обусловлена разработкой технологии получения сухого экстракта, который в свою очередь является основой для получения других лекарственных форм.

Краткая характеристика содержание работы. Диссертация состоит из следующих глав и разделов: введение, литературный обзор, объекты и методы исследования, результаты и их анализ, заключение, выводы, список литературы.

Магистерская диссертация состоит из 106 страниц и включает в себя 15 таблиц и 11 рисунков. В результате проведенного исследования были опубликованы 2 статьи и 3 тезиса:

1. Бекназарова Н.С., Махмудов С.Д., Маматмусаева Н.Э., Сагдуллаев Б.Т. Заготовка лекарственного сырья из конского щавеля *Rúmex confértus*. Материалы научно-практической конференции «Фармация: Наука,

образование, инновации и производство»(с международным участием), Ташкент, 2017.

2. Бекназарова Н.С, Махмудов С.Д, Абрекова Н.Н, Маматмусаева Н.Э, Сагдуллаев Б.Т. // Выделение дубильных веществ из растения *Rúmex confértus*// Фармацевтический вестник Узбекистана №1, Ташкент, 2018, 44-49 с.

3. Бекназарова Н.С, Махмудов С.Д, Маматмусаева Н.Э, Сагдуллаев Б.Т // Стандартизация дубильных веществ, полученных из растения щавель конский (*Rúmex confértus*) // Фармацевтический вестник Узбекистана №1, Ташкент, 2018, 49-53 с.

4. Бекназарова Н.С, Абрекова Н.Н, Махмудов С.Д, Маматмусаева Н.Э, Сагдуллаев Б.Т. Подбор оптимальных условий извлечения дубильных веществ из растения *Rúmex confértus*. «Фаол тадбиркорлик, инновацион ғоялар ва технологияларни қўллаб-қувватлаш йили» га бағишланган талабалар илмий жамиятининг анъанавий 75-илмий анжуман материаллари, Ташкент, 2018, 85 с.

5. Бекназарова Н.С, Абрекова Н.Н, Махмудов С.Д, Маматмусаева Н.Э, Сагдуллаев Б.Т. Изучение острой токсичности дубильных веществ растения *Rúmex confértus*. «Фаол тадбиркорлик, инновацион ғоялар ва технологияларни қўллаб-қувватлаш йили» га бағишланган талабалар илмий жамиятининг анъанавий 75-илмий анжуман материаллари, Ташкент, 2018, 86-87 с.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1. Описание растения конский щавель *Rumex confertus*.

Щавель конский- многолетнее травянистое растение. Побеги прямостоящие, чаще одиночные, высотой 1,5 м. Стебли голые, бороздчатые, толщиной до 2 см. Розеточные и нижние стеблевые листья удлинненно-треугольно-яйцевидные с сердцевидным основанием, длиной до 25 см, шириной до 13 см, верхние стеблевые яйцевидно-ланцетовидной формы, меньшего размера. Все листья черешковые, при основании черешков образуется пленчатый раструб, охватывающий стебель. Пластинки листьев снизу, особенно по жилкам, короткоопушенные. Соцветия почти безлистное, узкоцилиндрическое, густое. Цветки с пленчатым зеленоватым шестираздельными околоцветниками, наружные листочки их мельче внутренних, тычинок - 6. Пестик с верхней связью и тремя столбиками. Плоды – коричневые орешки, овальные, длиной до 10 мм, заключенные в три доли околоцветника. На спинке одной из долей обычно развит бугорок (желвачок) [23,25].

Корневая система. Корневище короткое, толстое, многоглавое с толстым слабо разветвленным стержневым корнем [34,61].



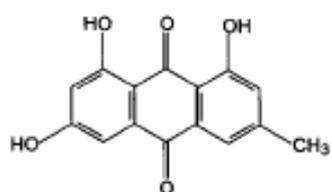
Рис.1. Растение конский щавель (Rumex confertus.)

2. Химический состав конского щавеля *Rumex confertus*

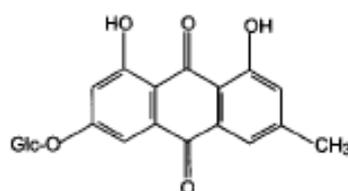
Лечебные свойства щавеля конского обусловлены высоким содержанием в сырье комплекса биологически активных соединений (БАС): антраценпроизводных, флавоноидов, дубильных веществ, смол, крахмала, макро- и микроэлементов.

Антраценпроизводные – группа природных соединений, в основе которых лежит ядро антрацена. О роли производных антрацена в растениях не существует единого мнения. Некоторые ученые считают, что гидроксиметилантрахиноны защищают растения от паразитов. По мнению других исследователей, они стимулируют накопление полисахаридов. Однако более вероятно предположение, что антрахиноны играют важную роль в окислительно-восстановительных процессах, протекающих в растительных организмах. По данным Куркина В.А., корни щавеля конского содержат антраценпроизводные реум-эмодин и хризофанол исоответствующие антрагликозиды на их основе – глюко-реум-эмодин, хризофанеин и другие около 4 %.

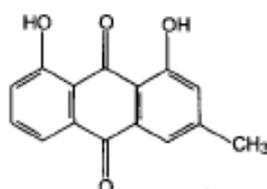
26



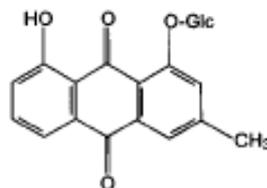
Реум-эмодин



Глюко-реум-эмодин

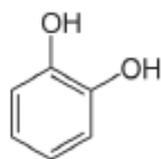


Хризофанол



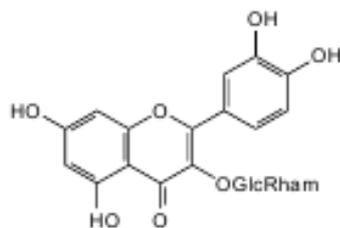
Хризофанеин

Вторая группа БАС представлена дубильными веществами пирокатехиновой группы (содержание: 12-15%).

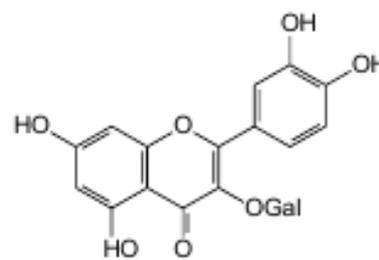


Пирокатехин

Сырье содержит в заметных количествах флавоноиды –гиперозид, рутин, катехины и лейкоантоцианидины.



Рутин



Гиперозид

К сопутствующим веществам относятся кофейная кислота, филлохинон, каротиноиды, аскорбиновая кислота, эфирное масло, смолы, органические соединения железа. Все части растения содержат в себе большое количество кальция[56,57,58,59].

3. Распространение конского щавеля *Rútex confértus*

Щавель конский относится к евро-азиатским видам, распространен повсеместно в Европейской части территории бывшего СССР, кроме северных районов. Северная граница ареала начинается от побережья Финского залива и далее проходит через Ярославль, Киров, верховья Вятки и пересекает Урал. Изолированные местонахождения находятся в юго-восточной, западной части Кольского полуострова, в низовьях Северной Двины.

Наблюдается в предгорных районах Азербайджана, Северного Кавказа и Грузии. В Закавказье граница ареала растения выходит к Черному морю южнее Сухуми[29,30,32,35].

4. Применение конского щавеля *Rumex confertus*

Щавель конский в медицине (научной и народной) используется в качестве отваров и порошков. Корень и корневища растения применяются народными целителями в качестве эффективного слабительного, вяжущего, противоглистного, кровоостанавливающего, ранозаживляющего, бактерицидного, противовоспалительного средства. Листья (свежие) являются действенным ранозаживляющим, противоглистным, нарывным средством. Плоды оказывают бактерицидное, противовоспалительное, вяжущее действие.

Внутреннее применение щавеля конского в виде порошка оказывает закрепляющее (при небольшой дозировке) и слабительное действие (при увеличении дозы порошка). Кроме того, порошки оказывают положительное воздействие на организм при малокровии, регулирует работу ЖКТ. Такое средство назначается для лечения желчного пузыря (прогонки желчи). В виде настоев и отваров растение рекомендуется для эффективного лечения колитов, гемоколитов, энтероколитов[46,47,50].

Щавель конский оказывает положительное воздействие при хроническом геморрое, а также при трещинах заднего прохода, геморроидальных, маточных и легочных кровотечениях. Настои назначаются в качестве противоглистного, противогнилостного и кровоостанавливающего средств. В виде порошка растение рекомендуется при малокровии, а также как средство налаживающее работу желудочно-кишечного тракта [57,58].

5. Диарея как симптом многих болезней ЖКТ.

Диарея это увеличение частоты дефекаций или уменьшения в объеме стула, обусловленных послаблением стула. Взаимоотношение частоты и характера стула могут постоянно меняться независимо друг от друга, но чаще бывает их сочетание в виде частого и жидкого стула.

При диарее происходит изменение характеристик стула, он становится более жидким, что естественным образом сказывается на частоте дефекаций и уменьшает произвольное участие сфинктеров прямой кишки в этом процессе. Изменение свойств стула может сильно варьировать от несколько размягченного стула до водянистого жидкого стула. Вызвано это изменением соотношения пищевые массы – жидкость в просвете кишечника, то есть, связано с увеличением объемной доли воды в каловых массах[8,9,11].

Увеличение объемного содержания воды в стуле может быть вызвано сразу несколькими разными причинами: 1) нарушается поглощение воды в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, в желудке и тонкой кишке; 2) нарушается всасывание воды из кишечника в нижних отделах тонкой кишки и толстой кишки; 3) происходит слишком быстрое перемещение пищевых масс по кишечнику, в результате чего кишечник просто не успевает поглощать воду из пищи и она в не переваренном виде оказывается в толстой кишке. Безусловно, что при диарее чаще всего происходит сочетание всех трех вариантов нарушения всасывания жидкости из просвета кишечника.

По характеру течения (во временном аспекте) диарея обычно делится на два варианта, острая и хроническая:

Острая диарея длится с нескольких дней до недели, именно это состояние чаще всего и называют поносом.

Хроническая диарея несколько разными авторами интерпретируется по-разному, но почти всегда основу беретса временной промежутков, когда понос длится более чем три недели.

На сегодняшний день, диарея является весьма распространенным среди населения расстройством пищеварения и является симптомом серьезных проктологических заболеваний, поэтому данная проблема имеет высокую степень социальной значимости [74].

6. Механизм действия биологически активных веществ из растения *R.confertus* на организм человека

Благодаря тому, что щавель содержит дубильные вещества, эфирные масла и минералы, он не только останавливает диарею, но и быстро улучшает состояние больного. Дубильные вещества в составе растения быстро связывают каловые массы, из-за чего жидкий стул останавливается. Эфирные масла, которыми богат конский щавель, являются сильным антибактериальным средством, позволяющим устранить болезнетворные микроорганизмы, которые и вызывают диарею, выделяя ряд токсинов. При пищевом отравлении, являющемся в подавляющем большинстве случаев причиной поноса, жидкий стул возникает не от самой испорченной еды, а от проникновения в организм бактерий, испортивших пищу.

Отдельно следует выделить способность растения восстанавливать баланс минералов в организме больного, благодаря чему легче снимается обезвоживание и за более короткое время происходит восстановление организма после диареи. Кроме этого, конский щавель способствует укреплению стенок кишечника, что позволяет предотвратить развитие кровотечений даже при очень сильном поносе. Противоспазматические свойства растения способствуют снятию боли в животе, которая при поносе может быть очень сильной [68,69].

7. Подготовка растительного сырья

При получении биологически активных веществ растительного происхождения одним из важных моментов являются своевременный сбор и правильная заготовка сырья. Своевременность проведения этих мероприятий оказывает огромное влияние на качество и рентабельность получаемых конечных продуктов. При этом также следует учитывать выделение биологически активных веществ из определенных частей растения и для этого необходимо изучить количественное соотношение отдельных частей растения и их обогащение дубильными веществами [15,48,49,72].

Поэтому, были проведены товароведческий анализ и разработка метода заготовки растения *R. confertus*.

Для проведения исследования были использованы, собранные в период полного созревания надземная часть и корни растения *R.confertus*. Надземная часть растения достигали около 1,2-1,4 м в высоту, семена трехгранные светло- коричневого цвета, листья продолговатые с волнистыми краями.

Щавель конский обладает рядом лечебных свойств. В медицине используют корни, корневища и надземную часть растения (листья с черешками, цветки, плоды).

Для проведения экспериментов надземная часть растения была собрана в июле месяце, а корни и корневища в сентябре 2016 г. на территории Ташкентской области.

Перед сушкой растения были отсортированы. Толстые корневища разрезали продольно, а длинные корни поперёк.

Сушку переработанных частей растений, разложенных тонким слоем (3-5 см), проводили естественным способом при комнатной температуре в

проветриваемом помещении и в сушильном шкафу ШС–80-01СПУ при температуре от 40-50 °С при периодическом переворачивании [15,72].

После сушки частей растения было проведено изучение фракционного состава и количественного соотношения отдельных частей растения *R.confertus*.

После переработки растения, распределение по массе составило: семена (22,7%), стебель (27,9%), листья (24,7%) и корень (24,6%).

В результате использования способа естественного высушивания и метода инфракрасной сушки были получены высушенные цельные растения.

8. Теоретические основы экстракции растительного сырья

Процесс экстракции – это извлечение одного или несколько биологически активных веществ из растительного сырья с помощью избирательных растворителей (экстрагентов). Для полного и быстрого истощения лекарственного растительного сырья биологически активными веществами необходимо изучение влияние ряда различных факторов. Эти факторы можно разделить на две группы: 1) факторы, определяемые технологическими свойствами сырья; 2) факторы, влияющие на процесс массопередачи внутри частиц сырья и в свободном экстрагенте.

Для проведения процесса экстрагирования и его расчета необходимо знать технологические свойства лекарственного сырья. К ним относятся: содержание в сырье влаги, основных действующих и экстрактивных веществ; скорость и величина набухания сырья; поглощаемость сырьем экстрагента; плотность, объемная и насыпная масса сырья, пористость; измельченность сырья; коэффициент вымывания; коэффициент диффузии веществ внутри сырья [86].

Путем определения содержания в сырье основных действующих и экстрактивных веществ можно выяснить количество получаемого экстракта

и оценить степень экстрагируемости сырья. Скорость набухания сырья определяет скорость поглощения экстракта сырьем, что оказывает влияние на константы массопередачи в начальный период экстрагирования. Поглощаемость сырьем экстрагента выявляет количество экстрагента, впитанного сырьем в период набухания и после него. Эта величина является вспомогательной при определении количества заливаемого в сырье экстрагента, концентрации внутреннего сока [88].

Плотность, объемная масса, насыпная масса и пористость сырья позволяют определить объем, занимаемый сухим и набухшим сырьем, внешним соком, что выявляет необходимые соотношения сырья и экстрагента, изменение объема внутреннего и внешнего сока при набухании сырья, концентрацию веществ во внутреннем и внешнем соке при изменении их объемов.

Измельченность характеризует размер частиц сырья. При помощи коэффициента вымывания производят расчет количества веществ, вымываемых из разрушенных клеток, на основании которого определяют интенсивность первой стадии процесса экстрагирования. Коэффициент диффузии веществ внутри сырья характеризует скорость процесса экстрагирования из сырья [86].

Для экономичного использования времени и количества экстрагента в процессе экстракции большую роль играет оптимальное измельчение сырья. Это способствует значительному увеличению поверхности соприкосновения между частицами сырья и экстрагентом. В технологических исследованиях измельченность устанавливается с помощью ситового анализа и выражается в количествах фракций разной степени измельченности. Согласно закону диффузии, количество извлеченного вещества увеличивается с повышением поверхности частиц сырья. Однако чрезмерно тонкий помол сырья приводит к затруднению

проведения процессов экстракции и фильтрации за счет появления взвешенных частиц[86].

Процесс экстракции лекарственного сырья проводят в два этапа – сначала протекает стадия замачивания и набухания сырья, а затем стадия экстрагирования. Во время набухания сырья происходит два процесса:

- продвижение экстрагента внутрь кусочков растительного материала;
- увеличение кусочков сырья в объеме вследствие явлений набухания.

Также особое значение в процессе набухания сырья имеют количество экстрагента, поглощенного сырьем, и динамика поглощения экстрагента. Количество внутреннего сока, образующегося за счет поглощения сырьем экстрагента, является важной константой для сырья различных степеней измельченности, и знание этой величины необходимо для проведения расчета экстрагирования, что было продемонстрировано при исследовании процесса извлечения биологически активных веществ [28].

Нужно отметить, что при повышении температуры скорость продвижения экстрагента внутрь растительного возрастает. В этом случае в 2-3 раза уменьшаются сроки набухания, что позволяет сократить время производственного процесса.

Разность концентраций является главным фактором диффузионного процесса. В связи с этим, во время экстракции необходимо достичь максимального перепада концентрации. В случае, когда экстрагент неподвижен вокруг частицы, накапливается высокая концентрация экстрагируемых веществ, что способствует резкому снижению разности концентрации и приводит к уменьшению движущей силы. Вместе с этим, перенос веществ в неподвижной жидкости, окружающей частицу, осуществляется очень медленной молекулярной диффузией [88].

Достаточно высокая разность концентраций на границе раздела фаз достигается при турбулизации экстрагента. При турбулентном движении диффузионный пограничный слой превращается в диффузионный подслой, толщина которого становится малой и перестает влиять на скорость массопередачи. В этом случае коэффициент массопередачи возрастает, становясь значительно больше коэффициентов молекулярной и внутренней диффузии.

Турбулизация потока экстрагента и образование диффузионного подслоя зависят от критического значения величины критерия Рейнольдса (R_e):

$$R_e = \frac{\omega \cdot r}{\nu} \quad (1)$$

где,

ω – скорость движения экстрагента;

ν – кинематическая вязкость;

r – диаметр сосуда.

Показано [86], что переход к диффузионному подслою происходит при скоростях жидкости более 0,5 см/сек. При этой же скорости происходит переход молекулярной диффузии в конвективную и процесс массопередачи определяется только коэффициентом внутренней диффузии.

При небольшом числе оборотов мешалки, до определенного предела, выход процесса зависит от величины критерия Рейнольдса. После образования диффузионного подслоя эта зависимость исчезает, и процесс экстрагирования становится автомодельным. Некоторые авторы считают [86], что с помощью гидродинамических условий можно ускорить и внутренний массоперенос. Большую роль в создании гидродинамической обстановки играет тип движения – ламинарный или турбулентный.

Существует множество способов экстрагирования такие как: перколяция, мацерация с перемешиванием, реперколяция, непрерывное экстрагирование. Во всех этих способах экстрагент движется относительно сырья. Кроме движения экстрагента, улучшение гидродинамических условий возможно с помощью перемешивания, вибраций (низко- и высокочастотной), циркуляции экстрагента, создания колебаний, воздействия центробежных сил, воздействия мощных вихрей, электрических разрядов, гидравлического удара и т. д.

Учеными доказано, за счет применения низкочастотной вибрации, колебаний и циркуляции экстрагента процесс экстрагирования ускоряется в 3 раза и резко сокращает время установления равновесия. При этом достаточно применить самые незначительные движения экстрагента, чтобы получить эффект [88].

Повышение температуры также ускоряет процесс извлечения и является одним из основных значимых факторов. При экстрагировании лекарственных веществ необходимо строго учитывать их термолабильность и другие особенности. Увеличение температуры особенно желательно при извлечении корней и корневищ, коры и кожистых листьев.

Продолжительность извлечения также играет определенную роль. Чрезмерно продолжительная экстракция иногда вредна и часто не оправдана по экономическим соображениям.

Так, учитывая вышесказанное, можно сказать, что процесс экстракции зависит от множества факторов (метода извлечения, природы экстрагента, величины гидромодуля и т.д.), которые непосредственно влияют на выход биологически активных веществ из растительного сырья.

9. Обоснование перспективности разработки сухого экстракта на основе корней и надземной части растения щавеля конского

В результате полученных данных по химическому составу корней и надземной части щавеля конского, по характеру фармакологической активности и безопасности, а также с учетом целесообразности расширения номенклатуры отечественных лекарственных средств растительного происхождения на современном фармацевтическом рынке, нами предпринята попытка разработки экстракционного лекарственного препарата, основными действующими веществами которого являлись бы дубильные вещества.

Выбор в пользу сухого экстракта сделан на том основании, что экономически невыгодно готовить настойку, жидкий или густой экстракты (из-за расхода экстрагента). В итоге было отдано предпочтение сухому экстракту, который позволяет наряду с экономическими преимуществами и достаточно длительным сроком хранения использовать его также в качестве лекарственной субстанции при получении таблетированных, дражжированных и капсулированных лекарственных форм [58,69].

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Объект исследования

Объектом исследования данной работы является растение *Rumex confertus*.

2. Методы исследования

Исследование проводилось следующими методами: технологические, физико-химические и аналитические.

3. Изучение остаточной влаги в сырье и проведение товароведческого анализа растения *R.confertus*.

В высушенном сырье в первую очередь было определено содержание остаточной влаги и установлено количественное соотношение отдельных частей растения (корни с корневищами, стебли, листья и семена).

Остаточную влажность образцов (корни с корневищами, стебли, листья и семена) определяли на анализаторе влажности Model-“SF-1”. Рабочая температура влагомера составляет 105°C. Продолжительность измерения составляет 10 мин до достижения образцом постоянной массы. Для определения влажности берется точная навеска массой не менее 5 г, результат испытания отображается на экране прибора.

4. Проведение стандартизации сырья

Качественные реакции на дубильные вещества можно разделить на две группы: реакции, основанные на осаждении и цветные реакции [66,67,68].

Принимая во внимание, что при извлечении дубильных веществ из сырья, чаще всего, используют метод экстракции горячей водой. Экстракцию воздушно-сухого сырья для проведения качественного анализа проводили при общем соотношении сырье:вода (гидромодуль) 1:10 согласно методике изложенной в ГФ XI [31].

К реакциям осаждения относятся взаимодействие дубильных веществ со следующими реактивами – с 1% раствором желатина, приготовленном на 10% растворе натрия хлорида, с солями алкалоидов, 5% раствором бихромата калия, с 10% раствором уксуснокислого свинца, с бромной водой

и со смесью 40% раствора формальдегида и концентрированной хлористоводородной кислоты, а к цветным реакциям - с железоммониевыми квасцами.

При взаимодействии дубильных веществ с 1% раствором желатина, приготовленном на 10% растворе натрия хлорида, образуется осадок или возникает помутнение раствора. При добавлении избытка желатина помутнение исчезает.

Осаждение дубильных веществ солями алкалоидов (сульфат хинина) образует белый осадок.

Танины при взаимодействии с 5% раствором бихромата калия образуют коричневый осадок или муть.

При взаимодействии с 10% раствором уксуснокислого свинца дубильные вещества гидролизуемой группы образуют хлопьевидный осадок.

Дубильные вещества конденсированной группы образуют хлопьевидный осадок в реакции с бромной водой при нагревании.

10% раствор ацетата свинца в уксуснокислом растворе (10%) осаждает гидролизуемые дубильные вещества, а конденсированные остаются в растворе, которые с железоммониевыми квасцами дают черно-зеленое окрашивание.

Смесь 40% раствора формальдегида и концентрированной хлористоводородной кислоты осаждает конденсированные дубильные вещества, а гидролизуемые остаются в растворе [31].

Для количественного определения дубильных веществ используют такие методы, как: гравиметрический (основаны на количественном осаждении дубильных веществ желатином, солями тяжелых металлов и т.п.), титриметрический (основаны на окислительных реакциях, прежде всего с перманганатом калия), фотоэлектроколориметрический (основаны

на способности дубильных веществ образовывать устойчивые окрашенные продукты реакции с солями окисного железа, фосфорновольфрамовой кислотой и т.д), спектрофотометрический (основаны на сравнительном анализе оптической плотности стандартного и исследуемого образцов) и другие [66,67].

Однако как следует из литературных данных [64], более приемлемым из используемых методов в виду экономичности и точности используется метод перманганатометрии. Этот метод основан на легкой окисляемости дубильных веществ калием марганцовокислым в кислой среде в присутствии индигосульфокислоты. В конечной точке титрования окраска раствора изменяется от синего до золотисто-желтого[67].

Согласно методике Государственной Фармакопеи СССР XI определение дубильных веществ методом перманганатометрии проводили следующим образом. Около 2 г (точная навеска) измельченного сырья щавеля конского, просеянного сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм, заливали 250 мл кипящей воды и нагревали на водяной бане в течение 30 минут при частом перемешивании. Затем в течение 30 минут извлечение отстаивали при комнатной температуре и фильтровали через бумажный складчатый фильтр в колбу емкостью 100мл и доводили водой до метки. 25 мл извлечения помещали в коническую колбу вместимостью 1 л, добавляли 750 мл воды и 25 мл раствора индигосульфокислоты и титровали при постоянном перемешивании 0,02 моль/л перманганатом калия до золотисто-желтого окрашивания.

Параллельно проводили контрольный опыт.

1 мл раствора перманганата калия (0,02 моль/л) соответствует 0,004157 г дубильных веществ в пересчете на танин.

Количественное содержание вычисляли по формуле 2:

$$X = \frac{(V - V_1) \times 0,004157 \times 250 \times 100 \times 100}{m \times 25 \times (100 - W)} \quad (2)$$

где,

V – объем раствора калия перманганата (0,02 моль/л), израсходованное на титрование извлечения, в мл;

V₁ – объем раствора калия перманганата (0,02 моль/л), израсходованное на титрование в контрольном опыте, в мл;

m – навеска сырья, г;

0.004157 – количество дубильных веществ, соответствующих 1 мл раствора калия перманганата (0,02 моль/л) (в пересчете на танин), в г;

W – потеря в массе при высушивании сырья, в % [24].

5. Исследование процессов извлечения дубильных веществ из корня и надземной части *R.confértus*.

Начальной стадией данного исследования стало изучение химического состава щавеля конского, так как полезные свойства данного растения обусловлены химическим составом. В различных частях растения содержится антрахинон, дубильные вещества пирокатехиновой группы, флавоноиды, витамин К, органические кислоты, смолы, эфирное масло, железо, аскорбиновую кислоту, рутин, каротин и многие другие.

Щавель используется как антибактериальное, спазмолитическое, седативное, отхаркивающее, закрепляющее, кровоостанавливающее и даже как желчегонное средство. Во многих работах, описывается, что вяжущее действие *R.confértus* обуславливается содержащимися дубильными веществами [58,63,68].

Несмотря, на высокую активность соединений из конского щавеля, в традиционной медицине используются только отвары из растения. Хотя следовало бы уделить более пристальное внимание выделению суммы дубильных веществ из растения и созданию на основе их противодиарейного препарата. Поэтому, целью данной работы было изучение выделения дубильных веществ из растения, поиск оптимальных условий извлечения их и проведение предварительной стандартизации.

Для начала процесса извлечения дубильных веществ была заготовлена надземная и подземная части растения *R.confertus*. Надземная часть растения была собрана в июле, а корни и корневища в сентябре 2016 г. на территории Ташкентской области. Перед сушкой растения отсортировывались. Толстые корневища разрезали продольно, а длинные корни поперёк. Сушку переработанных частей растений, разложенных тонким слоем (3-5 см), проводили двумя способами. Первый- естественным способом при комнатной температуре в хорошо проветриваемом помещении и второй- в сушильном шкафу ШС–80-01СПУ при температуре не более 50 °С при периодическом переворачивании [72].

В высушенном сырье было определено содержание дубильных веществ, остаточной влаги и установлено количественное соотношение отдельных частей растения (корни с корневищами, стебли, листья и семена).

Структурное строение отдельных частей растения определяли с помощью электронного микроскопа LeicaIsc 50 объективом 10x10/0.22. Для этого небольшое количество образцов со свежесрезанным слоем (не менее 5 мг) помещали на предметное стекло микроскопа. Затем предметное стекло устанавливали на штатив микроскопа, настраивали фокусировку микроскопа до получения четкого изображения и делали снимок с помощью цифровой камеры.

Извлечение дубильных веществ проводили методом мацерации в лабораторных перколяторах, вместимостью 3 л при комнатной температуре.

Экстракция велась следующим образом: точная навеска сырья была помещена в отдельные перколяторы. При первом контакте фаз экстрагент (спирт этиловый 50%) заливали до зеркального слоя и оставляли на 8 ч с последующим сливом полученного экстракта. При последующих двух экстракциях продолжительность экстракции составляла 4ч и 6ч соответственно. Извлечения далее сгущали на лабораторном роторном испарителе RE-2000А при температуре $40\pm 50^{\circ}\text{C}$ до получения густого экстракта.

В эксперименте были использованы различные части растения (корни и корневище, стебель с листьями и семена), которые измельчались до необходимого размера.

Сумму дубильных веществ получали обработкой густого экстракта 96% этиловым спиртом с последующим фильтрованием. Полученный продукт высушивали в сушильном шкафу при температуре от $40\pm 50^{\circ}\text{C}$.

Экспериментальная часть работы выполнена по традиционной схеме, начиная с установления технологических параметров ЛРС и заканчивая разработкой норм качества готового продукта.

К технологическим свойствам лекарственного сырья растительного происхождения относятся степень измельчения, фракционный состав, насыпная масса, коэффициент поглощения экстрагента и сыпучесть массы, продолжительность экстракции и количества контактов фаз сырья и экстрагента (кратность).

Выбор оптимальной степени измельчения определяли по количественному содержанию суммы дубильных веществ в извлечениях.

Полученные при эксперименте извлечения анализировались.

Технологическая схема получения дубильных веществ из растения *R.confertus* представлена на рис.2.

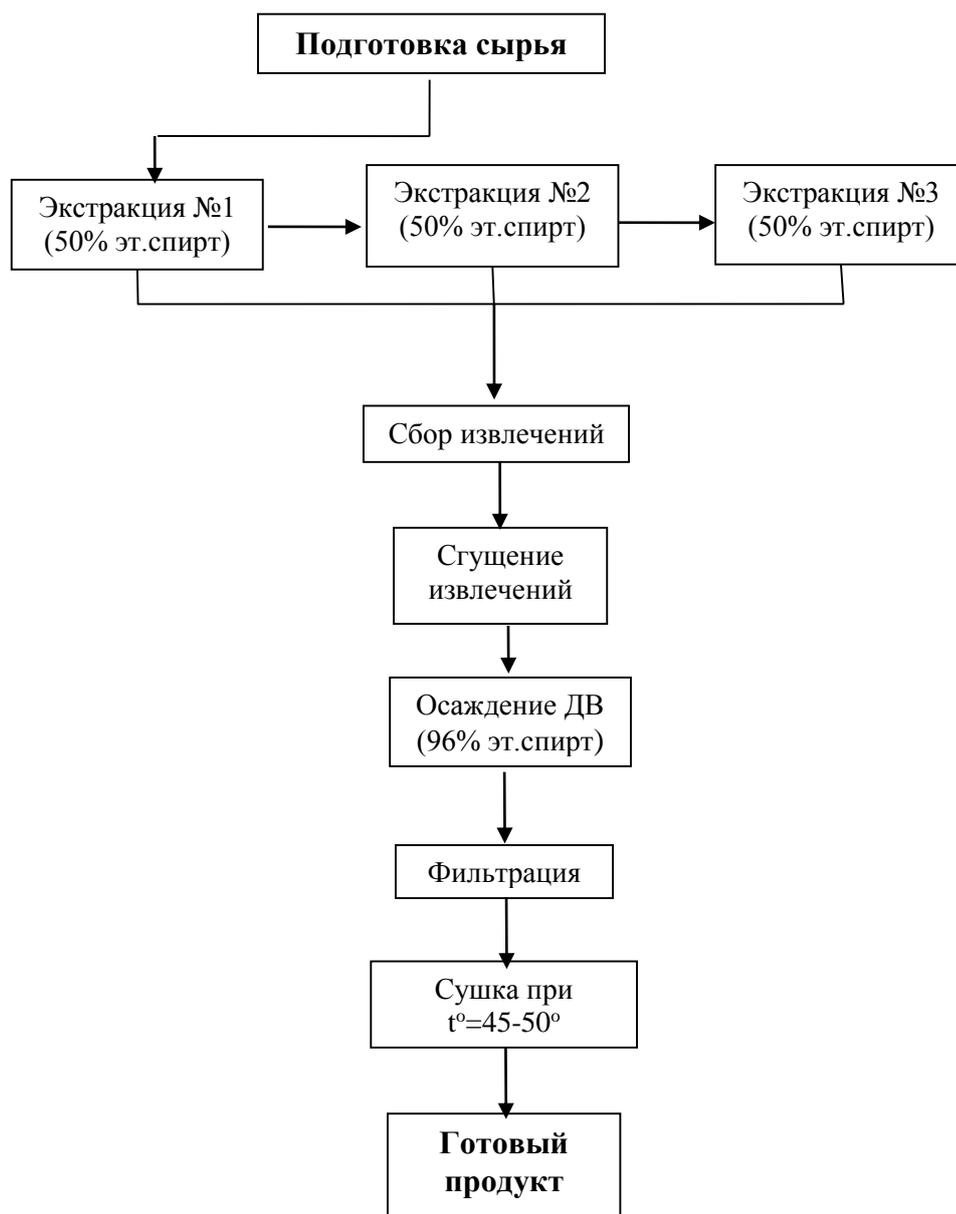


Рис.2. Технологическая схема получения сухого экстракта из корня и надземной части растения *R. confertus*

6. Подбор оптимального экстрагента

Основной задачей технолога при исследовании процесса экстракции является подбор наиболее селективного экстрагента и установление оптимальных параметров проведения процесса.

Вопрос подбора экстрагента главным образом зависит от свойств извлекаемого вещества, от стоимости экстрагента, соответствия условиям

безопасного ведения процесса и может решаться только экспериментальным путем: исследованием распределения ЭВ между различными видами возможных экстрагентов и сырьем в равновесных условиях.

Эксперимент проводили на трех образцах, подобранных на основе литературных данных. В качестве образцов мы выбрали 50% раствор этилового спирта, 70% раствор ацетона и этилацетат.

Экстрагирование корня и надземной части щавеля конского проводили из навесок одной и той же выборки сырья, при одинаковых условиях (при комнатной температуре, в течение 3 часов), соотношение сырьё – экстрагент 1:10. Извлечения представляли собой темную, мутную жидкость, а при отстаивания образовывался осадок [78].

7. Влияние степени измельчения сырья на выход дубильных веществ из растения *R.confértus*.

Полнота извлечения целевого вещества в значительной степени зависит от степени измельчения растительного сырья. При поиске оптимального значения степени измельчения сырья мы использовали надземную часть растения, корни и корневища, которые были измельчены до различной степени: крупнее 10 см, 5-10 см, 2,5-5 см, мельче 2,5 см.

Учитывая специфику семян растения их измельчение не проводилось, так как для полного извлечения действующих веществ достаточным было проведение их раздавливание.

Также было проведено микроскопическое исследование пористости строения отдельных частей растения.

8. Выбор гидромодуля (соотношение экстрагента и сырья)

При изучении взаимосвязи между количеством экстрагента и сырья массовую долю экстрагента выбирали так, чтобы обеспечивалось более

полное извлечение целевого продукта без неоправданных затрат экстрагента и увеличения продолжительности процесса и энергозатрат при сгущении экстракта. Экстракцию сырья со степенью измельчения корня 2,5-5 см и надземной части 5-10 см проводили при однократном гидромодуле 1:3; 1:5; 1:7; 1:10 с учетом коэффициента влагопоглощения.

9. Подбор оптимальной температуры

Повышение температуры значительно влияет на экстрагирование растительных веществ, так как с ее увеличением ускоряется процесс диффузии [88]. В связи с этим, мы изучили влияние температурного фактора на процесс экстракции. Опыты проводили с сырьем (корни и надземная часть растения *R.confertus*) при одинаковых условиях. Изучение влияния температуры на процесс экстракции дубильных веществ выполняли при комнатной температуре (18-20⁰С), при 30-40⁰С и при 40-50⁰С.

10. Исследование динамики экстракции

Для предотвращения необоснованных расходов при экстрагировании растительного сырья требуется изучение продолжительности процесса экстракции. Поэтому, для его определения и установления момента фазового равновесия, мы изучили динамику процесса экстракции. В экспериментах установили время, необходимое для наиболее полного истощения сырья при четырех контактах фаз. В литературе имеются данные об исследовании динамики процесса при различных способах экстрагирования [86]. Однако в первую очередь она зависит от вида используемого сырья.

Эксперименты по определению момента фазового равновесия проводили по методике изложенной в работе [86].

В процессе экстракции по истечению заданного времени из экстрактора брали пробу и анализировали на содержание в ней количества извлеченных дубильных веществ.

11. Проведение химической стандартизации готового продукта.

Для контрольной проверки качества сухого экстракта корней и надземной части растения щавеля конского *R. confertus* должны применяться методы испытаний, указанные ниже.

Определение внешнего вида.

Внешний вид определяют визуальным осмотром отобранного образца сухого экстракта. По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ XI, вып.2, с.160-161.

Определение подлинности.

Около 0,5 г сухого экстракта помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, наливают 20 мл дистиллированной воды и нагревают на водяной бане с обратным холодильником при температуре 40-50 °С в течение 1 ч. Полученный экстракт отфильтровывают.

5 мл фильтрата помещают в пробирку и добавляют 0,2 мл 10% раствор ацетата свинца в уксуснокислом растворе (10%) (осаждение гидролизуемых дубильных веществ), далее осадок отфильтровывают и к полученному раствору добавляют 0,5 г железоаммониевых квасцов.

Раствор приобретает черно-зеленое окрашивание.

***Примечание.** Приготовление раствора ацетата свинца: 15 г ацетата аммония поместить в колбу емкостью 100 мл и растворить в воде, добавить 0,5 мл ледяной уксусной кислоты и разбавить водой до метки [67].

Потеря в массе при высушивании.

Около 0,5 г сухого экстракта (точная навеска) сушат в сушильном шкафу при температуре 100-105 °С в течение 5 ч. Потеря в массе не должна превышать 5,0 % (ГФ XI, вып.1, с.176) [31].

Определение тяжелых металлов.

Определяют на оптико-эмиссионном спектрометре с индуктивно связанной аргонной плазмой Optima-2400DV(США). Не должны превышать 0,01 % в препарате [31].

Количественное определение.

Около 2 г (точная навеска) сухого экстракта, заливали 250 мл кипящей воды и нагревали на водяной бане в течение 30 минут при частом перемешивании. Затем в течение 30 минут извлечение отстаивали при комнатной температуре и фильтровали через бумажный складчатый фильтр в колбу емкостью 100 мл и доводили водой до метки. 25 мл извлечения помещали в коническую колбу вместимостью 1 л, добавляли 750 мл воды и 25 мл раствора индигосульфокислоты и титровали при постоянном перемешивании 0,02 моль/л перманганатом калия до золотисто-желтого окрашивания.

Параллельно проводили контрольный опыт.

1 мл раствора перманганата калия (0,02 моль/л) соответствует 0,004157 г дубильных веществ в пересчете на танин.

Количественное содержание вычисляли по формуле 3:

$$X = \frac{(V - V_1) \times 0,004157 \times 250 \times 100 \times 100}{m \times 25 \times (100 - W)} \quad (3)$$

где,

V – объем раствора калия перманганата (0,02 моль/л), израсходованное на титрование извлечения, в мл;

V1 – объем раствора калия перманганата (0,02 моль/л), израсходованное на титрование в контрольном опыте, в мл;

m – навеска сухого экстракта, г;

0.004157 – количество дубильных веществ, соответствующих 1 мл раствора калия перманганата (0,02 моль/л) (в пересчете на танин), в г;

W – потеря в массе при высушивании сухого экстракта, в % [31].

12. Фармакологическое исследование токсичности сухого экстракта корней и надземной части *R. confertus*.

Определение острой токсичности соединений №1 и №2 проводили по методу Литчфилда и Уилкоксона на белых мышах, самцах, массой $22 \pm 2,0$ г по 6 животных в каждой группе. Все фармакологические исследования проводили на здоровых половозрелых животных (мышах) прошедших карантин не менее 10-14 дней.

Испытуемые препараты вводили внутривентрикулярно, однократно специальным зондом в дозах от 1000 до 5000 мг/кг, в виде 10-18% раствора. За животными вели наблюдение ежечасно в течение первого дня эксперимента в условиях лаборатории, при этом в качестве показателей функционального состояния животных использовали выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные судороги и гибель. Далее ежедневно, в течение 2-х недель в условиях вивария, у животных всех групп вели наблюдения за общим состоянием и активностью, особенностями поведения, частотой и глубиной дыхательных движений, состоянием волосяного и кожного покрова, положением хвоста, количеством и консистенцией фекальных масс, частотой мочеиспускания, изменением массы тела и др. показателями. Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом

к воде и пище. В конце эксперимента вычисляли средне-смертельную дозу (ЛД₅₀) и определяли класс токсичности [89].

13. Фармакологическое исследование закрепляющего эффекта экстракта корней и надземной части *R.confertus*.

Для первичного фармакологического скрининга антидиарейной активности была выбрана модель касторовой диареи. Исследования проведены на 40 крысах самках массой 180-210 г, по 10 в каждой группе. Все фармакологические исследования проводили на здоровых половозрелых животных (крысах) прошедших карантин не менее 10-14 дней.

Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и предварительно за сутки до эксперимента находились на сухоедении со свободным доступом к воде [90].

В день исследования испытуемые соединения №1 и №2 вводили внутривентрикулярно, однократно специальным зондом в дозах 25 и 50 мг/кг, препаратом сравнения служил лоперамид в дозе 0,5 мг/кг. Контрольной группе вводили дистиллированную воду в эквивалентном количестве.

Через час после введения исследуемых соединений и препарата сравнения лоперамид животным всех групп ввели внутривентрикулярно касторовое масло в дозе 1 мл/крысу [89].

За животными вели наблюдение еже часно в течение четырех часов эксперимента в условиях лаборатории, при этом в качестве показателя регистрировали животных без диарейного стула.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ АНАЛИЗ

1. Результаты изучения остаточной влаги сырья и установление количественного соотношения отдельных частей растения *R.confertus*.

Количественное содержание остаточной влажности для изученных образцов составила 4,8; 4,5; 3,9; 4,2 соответственно. Результаты представлены в табл.1.

Таблица 1.

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

Части растения	Общая масса растения, г	Масса фракции, г	Влажность	Количественное соотношение фракций, %
Семена	79,8	18,11	4,2	22,7
Стебель		22,26	4,5	27,9
Листья		19,71	3,9	24,7
Корень		19,63	4,8	24,6

Из представленных данных в табл.1. мы можем видеть, что массовое распределение между различными органами растения почти одинаковое, но в тоже время по массовому распределению первое место занимают стебли.

2. Результаты проведения стандартизации сырья

В результате проведения качественных реакций всех частей растения установлено, что при взаимодействии:

- с 1% раствором желатина появлялась муть, исчезающая от избытка реактива;
- с сульфатом хинина образовался белый осадок;
- с 5% раствором бихромата калия возникала коричневая муть;
- с 10% раствором уксуснокислого свинца образовался хлопьевидный осадок;
- с бромной водой образовался хлопьевидный осадок;
- со смесью 40% раствора формальдегида и концентрированной хлористоводородной кислоты появился осадок;

➤ с 10% раствором ацетата свинца в уксуснокислом растворе (10%) образовался осадок, который был удален и дальнейшая реакция с железоммониевыми квасцами появилась черно-зеленая окраска раствора.

Результаты проведения качественного исследования представлены в сводной табл. 2.

На основании проведенных качественных реакций в исследуемых образцах выявлено, что появление осадка в реакции с 10% раствором уксуснокислого свинца доказывает наличие гидролизуемых дубильных веществ, а также при появлении осадка в реакциях со смесью 40% раствора формальдегида и концентрированной хлористоводородной кислоты, с бромной водой и с железоммониевыми квасцами характеризует наличие дубильных веществ конденсированной группы.

Поэтому можно утверждать, что корни, семена, листья и стебли растения *R.confertus* содержат смешанную группу дубильных веществ – гидролизуемые и конденсированные.

Таблица 2

**Результаты проведения качественных реакций на дубильные вещества
извлеченных из различных частей растения *R.confertus***

№	Реактив	Результаты в извлечении из:			
		корни	семена	листья	стебли
1.	1% раствор желатина	помутнение, исчезающее при добавлении реактива			
2.	Сульфат хинина	белый осадок	белый осадок	белый осадок	белый осадок
3.	5% раствор бихромата калия	коричневая муть	коричневая муть	коричневая муть	коричневая муть
4.	10% раствор уксуснокислого свинца	хлопьевидный осадок	хлопьевидный осадок	хлопьевидный осадок	хлопьевидный осадок
5.	Бромная вода	хлопьевидный осадок	хлопьевидный осадок	хлопьевидный осадок	хлопьевидный осадок
6.	1) 10% раствор ацетата свинца в уксуснокислом растворе (10%) 2) железоммониевые квасцы	осадок черно-зеленое окрашивание	осадок черно-зеленое окрашивание	осадок черно-зеленое окрашивание	осадок черно-зеленое окрашивание
7.	Смесь 40% раствора формальдегида и концентрированной хлористоводородной кислоты	осадок	осадок	осадок	осадок

Результаты количественного содержания суммы дубильных веществ представлены на рис.3.

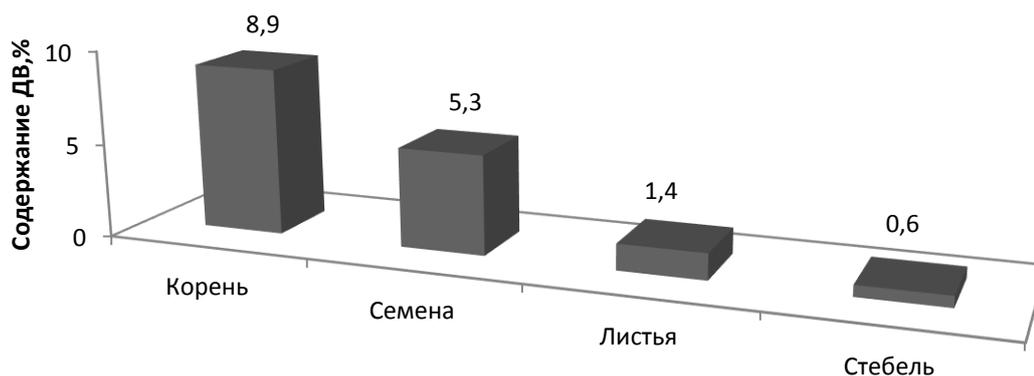


Рис.3. Результаты количественного анализа перманганатометрическим методом

На основе полученных данных (рис.3), видно что самое высокое содержание дубильных веществ в корнях *R.confertus*. Определение количественного содержания дубильных веществ в щавеле конском методом Левенталья-Курсанова проводилось быстро и точно за счет простоты выполнения анализа.

3. Результаты подбора оптимального экстрагента при извлечении дубильных веществ из растения *R.confertus*.

В результате эксперимента оптимальным экстрагентом был выбран 50% спирт этиловый, так как наибольший выход дубильных веществ был извлечен именно этим экстрагентом (табл.3). Также спирт этиловый в качестве экстрагента является доступным и менее токсичным по отношению с растворами 70% ацетона и этилацетата.

Результаты подбора оптимального экстрагента

№	Экстрагент	Выход дубильных веществ из корня, %	Выход дубильных веществ из надземной части, %
1.	50% этиловый спирт	4,3	2,0
2.	70% раствор ацетона	2,3	0,9
3.	Раствор этилацетата	1,9	0,5

4. Результаты влияния степени измельчения сырья на выход дубильных веществ из растения *R. confertus*.

Как и ожидалось (рис. 4), при более мелком измельчении сырья, выход дубильных веществ возрастал. Так, выход дубильных веществ из корней с корневищами при помоле сырья размером выше 10 см составил 3,7 %, при 5-10 см - 4,2 %, при 2,5 -5 см – 4,5%, а при менее 2,5 см – 4,7%. Из надземной части же, при использовании сырья размером выше 10 см достигнут выход– 1,2 %, при помоле 5-10 см – 1,9%, при 2,5-5 см – 2,1 % и при менее 2,5см – 2,2 %.

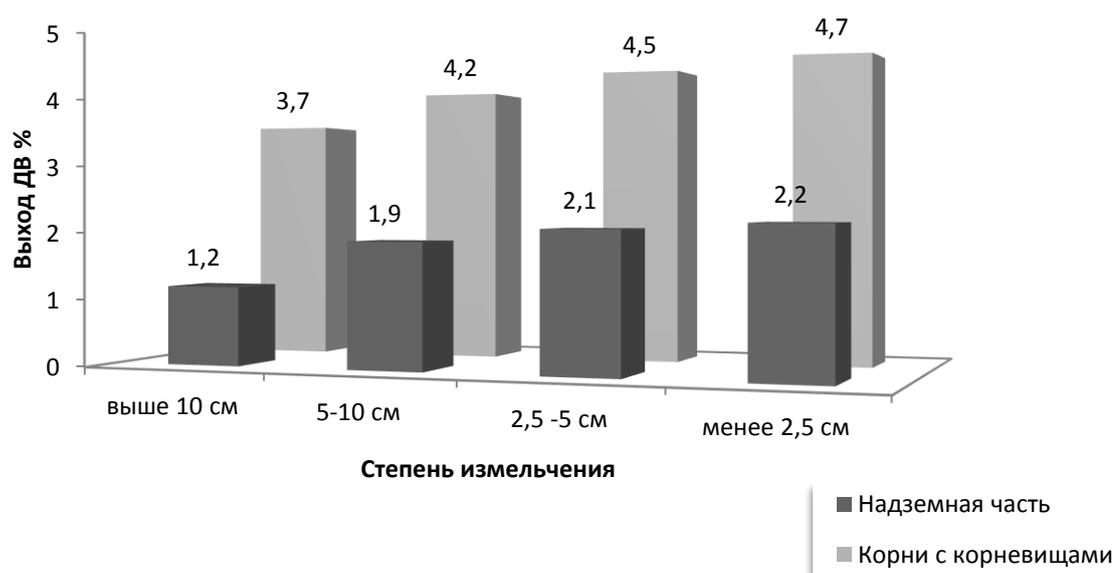


Рис 4. Результаты изучения степени измельчения сырья

Однако, учитывая, что чрезмерно тонкий помол сырья значительно усложняет фильтрацию полученного экстрагента и к тому же, выход дубильных веществ из надземной части измельченных менее 2,5 см изменяется незначительно, наш выбор остановился на 5-10 см, а для корней – 2,5-5см. Причиной того, что надземная часть сырья может быть менее измельченной, в сравнении с корнями, объясняется их более пористой структурой (рис.5,6,7 и 8).



Рис.5.Разрез корня под микроскопом Рис.6.Разрез стебля под микроскопом

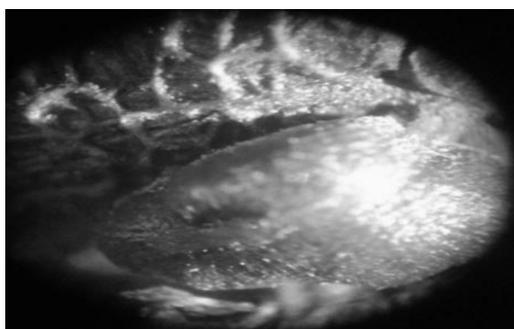


Рис.7.Разрез семени под микроскопом Рис.8. Разрез листа под микроскопом

5. Результаты выбора гидромодуля (соотношение экстрагента и сырья) при извлечении дубильных веществ из растения *R.confertus*.

Из результатов экспериментов (рис.9) видно, что при экстракции корня и надземной части с увеличением значения гидромодуля, благодаря росту концентрационного градиента, выход дубильных веществ возрастает. При увеличении общего гидромодуля до 1:5 происходит существенное увеличение выхода дубильных веществ (с 5,06 до 9,78% в корнях и 1,18 до

5,51% в надземной части щавеля конского). При дальнейшем повышении гидромодуля наблюдается небольшое повышение выхода целевого продукта до 9,96% и 6,11% соответственно, но со значительным увеличением расхода экстрагента. Основываясь на полученных данных, мы выбрали значение гидромодуля 1:5, так как при этих условиях наблюдается оптимальное извлечение целевых веществ при минимальных затратах экстрагента и энергоресурсов на последующих стадиях технологического процесса. Однако, проведение трехкратной экстракции при соотношении 1:3 (до зеркального слоя), 1:1 и 1:1 (общий гидромодуль 1:5) позволяет достигать выход дубильных веществ 10,16% в корнях и 5,94% в надземной части растения *R.confertus*.

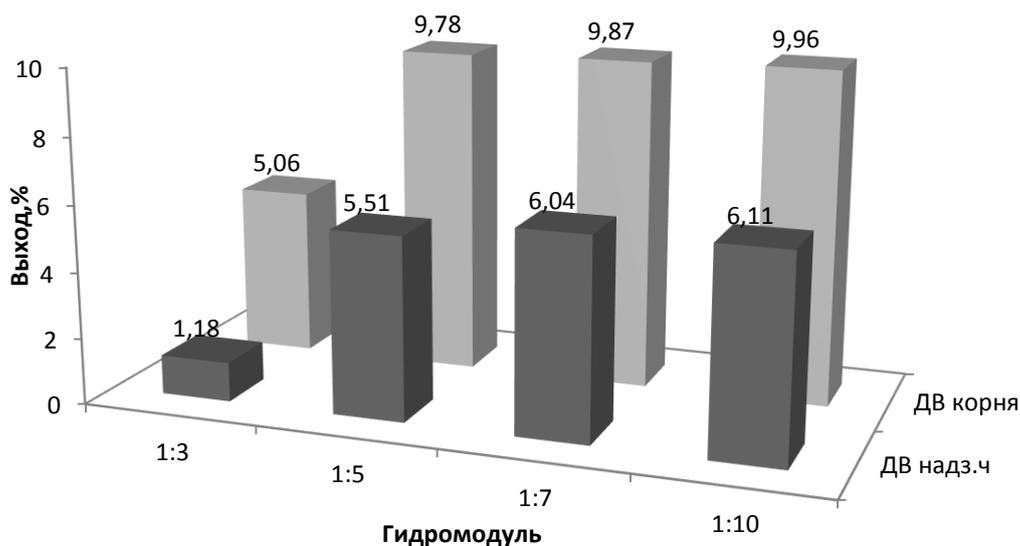


Рис. 9. Влияние гидромодуля на выход дубильных веществ.

6. Результаты влияния температуры на процесс экстракции при извлечении дубильных веществ из растения *R.confertus*.

Из полученных данных (рис.10) видно, что влияние температуры на выход дубильных веществ в корнях и надземной части растения *R.confertus* оказывает особого влияния.

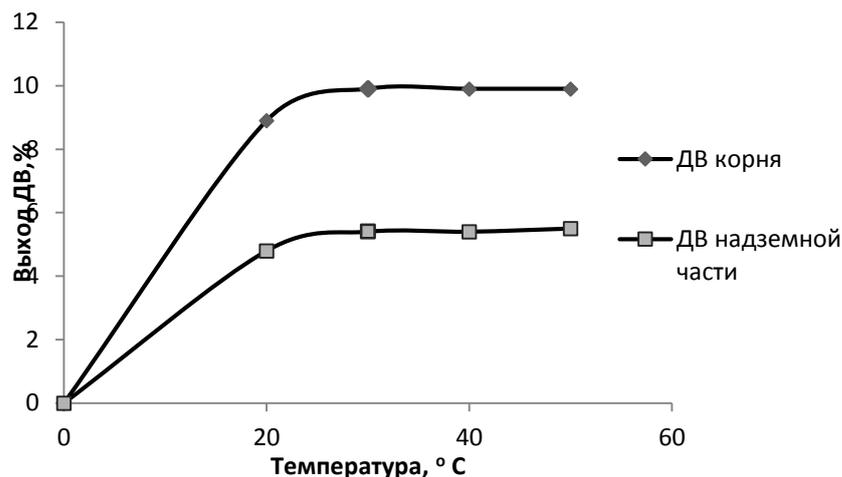


Рис.10. Влияние температуры на выход дубильных веществ

7. Результаты исследования динамики экстракции при извлечении дубильных веществ из растения *R.confertus*.

Изучение динамики экстракции показало, что равновесная концентрация дубильных веществ при первом контакте фаз достигается за – 8 ч, при втором – 6 ч, при третьем- 4 ч и при четвертом – 2 ч (табл.4).
 Общий выход дубильных веществ подземной части и надземной части составил 8,3% и 5,1%,при этом при первой экстракции наибольший выход составил 4,2% и 2,1%, при второй – 2,3% и 1,5%, при третьей – 1,2% и 1,0% и четвертой – 0,6% и 0,5% соответственно. Четвертую экстракцию проводить не целесообразно из-за низкого выхода веществ, однако полученное извлечение возможно использовать при экстракции новой порции сырья.

Таблица 4

Результаты исследования динамики экстракции

Контакт фаз	Время экстракции, ч	Выход, ДВ от содержания в сырье из корней, %	Выход, ДВ от содержания в сырье из надземной части, %
I	1,0	2,8	1,3
	2,0	3,5	1,6
	4,0	3,9	1,8
	6,0	4,1	2
	8,0	4,2	2,1
II	1,0	1,2	0,8
	2,0	1,8	1,2
	4,0	2,2	1,4
	6,0	2,3	1,5
III	1,0	0,9	0,5
	2,0	1,1	0,8
	4,0	1,2	1,0
IV	1,0	0,4	0,3
	2,0	0,6	0,5

На основе данных табл. 4, нами подготовлен рис. 11, на котором приведены кривые. На которых мы можем наблюдать, что с истощением сырья снижается относительная скорость экстракции, о чем свидетельствуют кривые.

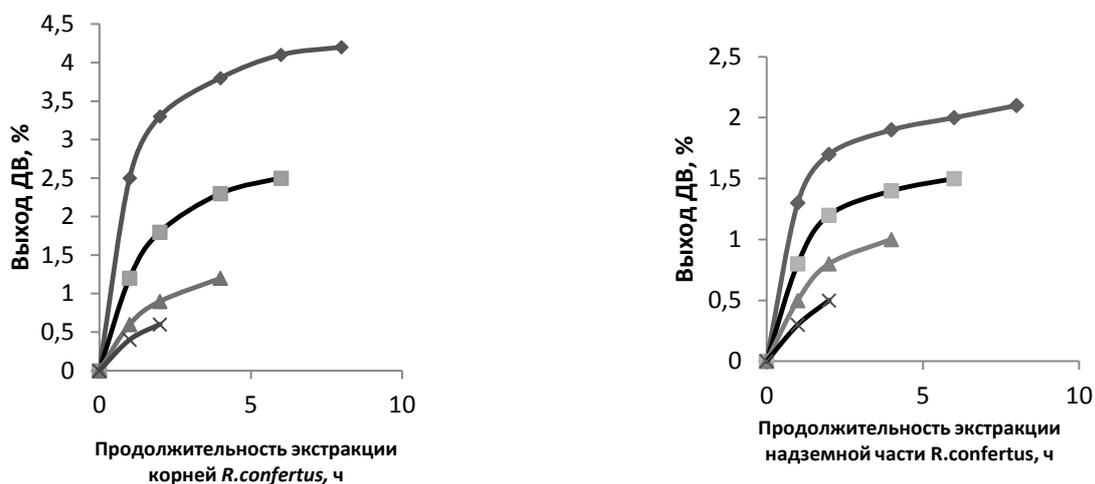


Рис. 11. Влияние продолжительности экстракции на выход ДВ

8. Результаты проведения химической стандартизации

Результаты, проведенной химической стандартизации приведены в табл.5.

Таблица 5

Результаты химической стандартизации готового продукта

№	Показатели сухого экстракта	Сухой экстракт корня	Сухой экстракт надземной части
1.	Внешний вид	Темно-коричневый порошок со специфическим запахом и вкусом, слегка гигроскопичный.	Темно-коричневый порошок со специфическим запахом и вкусом, слегка гигроскопичный.
2.	Определение подлинности	1)Появление осадка; (гидролизуемые ДВ с 10% раствором ацетата свинца в уксуснокислом растворе (10%)) 2)Раствор черного цвета; (конденсированные ДВ с железоммониевыми квасцами)	1)Появление осадка; (гидролизуемые ДВ с 10% раствором ацетата свинца в уксуснокислом растворе (10%)) 2)Раствор черного цвета; (конденсированные ДВ с железоммониевыми квасцами)
3.	Потеря в массе при высушивании	4,1%	4,4%
4.	Количественное определение	84,2%	80,6%

В табл.6 представлены результаты исследования количественного определения микро- и макроэлементов, согласно которому можно сказать, что содержание вредных веществ не превышало допустимых норм и не обнаружено наличие ртути, свинца и мышьяка.

Таблица 6

Количественное содержание тяжелых металлов и микроэлементов в *R.confertus*.

№	Показатели	Наименование образца			
		Подземная часть		Надземная часть	
		мг/кг	%	мг/кг	%
1.	Фосфор	11275,85	1,12	12742,61	1,26
2.	Свинец	н/о	н/о	н/о	н/о
3.	Кадмий	0,0121	0,000121	0,0174	0,000174
4.	Ртуть	н/о	н/о	н/о	н/о
5.	Медь	11,6312	0,0011	24,6964	0,0024
6.	Цинк	142,7025	0,0142	135,6552	0,0135
7.	Мышьяк	н/о	н/о	н/о	н/о
8.	Натрий	30059,41	3	49837,52	4,98
9.	Калий	44435,534	4,44	74713,623	7,47
10.	Железо	420,651	0,042	588,066	0,058

9. Результаты фармакологического исследования токсичности сухого экстракта корней и надземной части *R. confertus*.

Изучение общего действия соединений №1 и №2 показало, что при введении препаратов в дозах 1000, 2000, 2500 и 3000 мг/кг общее состояние животных не изменилось, частота и глубина дыхательных движений была в пределах нормы. При пероральном введении соединений №1 и №2 в дозах 4000, 5000 мг/кг в течение 20-25 минут наблюдали небольшую тахикардию.

Как видно из приведенных в табл.7 данных гибели животных в исследуемых дозах не происходило. Введение препаратов в более высоких дозах было технически невозможно.

Таблица 7

Результаты показателей «острой» токсичности при пероральном введении соединений №1 и №2 мышам

Препарат Вид животных Путь введения	пол	Дозы мг/кг	Число животных в группе/числ о погибших	ЛД ₁₀ -m+m мг/кг	ЛД ₁₆ -m+m мг/кг	ЛД ₅₀ -m+m мг/кг	ЛД ₈₄ -m+m мг/кг
Соед.№1 Мыши пероральны й	самц ы	1000	6/0	-	-	≥5000	-
		2000	6/0				
		2500	6/0				
		3000	6/0				
		4000	6/0				
		5000	6/0				
Соед.№2 Мыши пероральны й	самц ы	1000	6/0	-	-	≥5000	-
		2000	6/0				
		2500	6/0				
		3000	6/0				
		4000	6/0				
		5000	6/0				

Таким образом, препараты №1 и №2 относятся к IV классу малотоксичных соединений. ЛД₅₀ ≥5000 мг/кг.

10. Результаты фармакологического исследования закрепляющего эффекта готового продукта

Изучение антидиарейной активности соединения №1 и №2 в дозах 25 и 50 мг/кг показало, что наблюдаемый эффект был в обеих исследуемых группах (табл.8).

Как видно из приведенных в табл.8 данных в контрольной группе у всех животных (10 из 10 крыс) наблюдался диарейный синдром, в течении двух часов исследования. Снижение патологического эффекта в контрольной группе животных произошло незначительно на 3 час исследования на – 20% (8 из 10 животных) и на 4 час- на 50 % (5 из 10 животных).

При введении соединения №1 в дозе 25 мг/кг в первый час исследования наблюдался антидиарейный эффект у 7 крыс из 10, т. е. 70 % эффект, в дозе 50 мг/кг – у 5 животных из 10, т.е. - 50%.

Таблица 8

Антидиарейная активность на модели касторовой диареи дубильных веществ из растения *Rumex confertus* (соединение №1 и №2)

Препарат, Доза	Количество крыс без диарей			
	Время наблюдения, часы			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Контрольная группа	10/10	10/10	8/10	5/10
Соединение №1,25 мг/кг	7/10	5/10	4/10	4/10
Соединение №1,50 мг/кг	5/10	5/10	4/10	2/10
Соединение №2,25 мг/кг	6/10	5/10	4/10	3/10
Соединение №2,50 мг/кг	5/10	4/10	2/10	1/10
Лоперамид, 0,5 мг/кг	4/10	3/10	3/10	0/10

От слабительного действия касторового масла на 2 и 3 час исследования были защищены половина крыс (50%) при введении обеих доз соединения №1. На 4-ый час экспериментальных наблюдений данное соединение проявило в дозе 25 мг/кг - 60 % антидиарейный эффект и в дозе 50 мг/кг – 80%.

При исследовании соединения №2 при однократном введении дозы 25 и 50 мг/кг – 6 и 5 крыс были защищены от диарейного синдрома через час наблюдений (60 и 50%). Через 2 часа наблюдения был показан 60 % антидиарейного эффекта в обеих дозах.

В динамике на 3 и 4 час исследования соединения №2 получены следующие данные: в дозе 25 мг/кг у 4 крыс из 10 наблюдался антидиарейный эффект (60 %) и 3 из 10 – т.е. 70% соответственно, в дозе 50 мг/кг соединение №2 защищало от диарейного синдрома 80% и 90% животных.

Препарат сравнения лоперамид в терапевтической дозе 0,5 мг/кг в динамике наблюдений с 1 по 4 часы защитил от диарей 60%, 70%, 70% и 100% крыс.

11. Математическое описание и оптимизация параметров процесса экстракции при извлечении дубильных веществ из корней растения *R. confertus*.

Исследования, описанные выше, проводили на основе однофакторных экспериментов. Их проводили для сбора априорной информации, т.е. в каждом опыте изменяли параметры только одного из факторов, влияющих на процесс, а остальные оставляли неизменными.

Нужно отметить, что процесс экстракции зависит от многих факторов, каждый из которых в большей или меньшей степени влияет на производительность процесса. Оценка общей ситуации, является задачей весьма сложной и требует постановки большого количества опытов для определения граничных условий и некоторых параметров.

Многие задачи оптимизации химико-технологических процессов успешно решаются методами математического моделирования [86].

Поэтому для решения проблемы поиска оптимальных параметров процесса экстракции, мы решили получить модель исследуемого процесса и оптимизировать ее методом крутого восхождения Бокса-Уильсона [88].

Принимая во внимание результаты однофакторных экспериментов, были выбраны основные факторы, влияющие на процесс экстракции

X_1 – степень измельчения;

X_2 – гидромодуль;

X_3 – продолжительность экстракции;

X_4 – скорость перемешивания;

Уровни факторов и интервалы их варьирования были выбраны на основании априорной информации табл. 9.

Таблица 9.

Уровни факторов и интервалы варьирования

Факторы	Единица измерения	Основной уровень	Интервал варьирования	Нижний уровень (-1)	Верхний уровень (+1)
----------------	--------------------------	-------------------------	------------------------------	----------------------------	-----------------------------

X ₁	см	5	3	8	2
X ₂	кг/л	1:5	1:2	1:3	1:7
X ₃	ч	5	3	2	8
X ₄	об/мин	120	40	80	160

Ввиду того, что полный факторный эксперимент, потребовал бы постановки $2^4 = 16$ опытов, с учетом повторных опытов $16 \times 2 = 32$ опытов, для проведения оптимизации процесса экстракции мы использовали $\frac{1}{2}$ реплики от полного факторного эксперимента типа $Y=2^{4-1}$, заданную генерирующим соотношением: $X_4 = X_1 \cdot X_2 \cdot X_3$.

Каждый из 8 опытов проводили в соответствии с составленной матрицей, используя уровни каждого фактора, закодированные в матрице знаками + или - (соответственно верхний или нижний уровень варьирования) (табл. 10).

Так, например, в опыте 1 экстракцию проводили с корнями щавеля конского со степенью измельчения 2 см при гидромодуле 1:7 и скорости вращения центробежного вала 160 об/мин в течение 8 ч.

Результаты опытов представляли в виде уравнения регрессии:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 \quad (4),$$

где: b_0, b_1, b_2, b_3, b_4 – коэффициенты регрессии неполного квадратного уравнения.

Таблица 10

Матрица планирования эксперимента 2^{4-1}

	Код фактора	Y ₁ ,	Y ₂ ,	Y _{ср} ,
--	-------------	------------------	------------------	-------------------

Номер опыта	X ₀	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	л/м ² час	л/м ² час	л/м ² час
1.	+	+	+	+	+	81,8	75,4	78,6
2.	+	-	-	+	+	18,3	16,9	17,6
3.	+	-	+	-	+	44,7	45,9	45,3
4.	+	+	-	-	+	56,4	54,6	55,5
5.	+	+	-	+	+	75,7	69,3	72,5
6.	+	+	+	-	-	64,6	62,8	63,2
7.	+	-	+	+	-	36,9	35,5	36,2
8.	+	+	-	-	-	30,2	27,3	28,7

Постулируя, что изучаемый процесс в заданных интервалах варьирования переменных может быть описан линейной зависимостью, пользуясь методом наименьших квадратов, вычисляли коэффициенты регрессии:

$$b_j = \frac{\sum_{i=1}^N X_{ij} Y_j}{N} \quad (5),$$

где: i – номер опыта ($i = 1, 2, \dots, 8$);

j – номер факторов ($j = 1, 2, \dots, 8$);

N – число опытов в матрице;

X_{ij} – кодированное число факторов.

$$b_0 = \frac{78,6 + 17,6 + 45,3 + 55,5 + 72,5 + 63,2 + 36,2 + 28,7}{8} = 49,7$$

$$b_1 = \frac{78,6 - 17,6 - 45,3 + 55,5 + 72,5 + 63,2 - 36,2 + 28,7}{8} = 24,9$$

$$b_2 = \frac{78,6 - 17,6 + 45,3 - 55,5 - 72,5 + 63,2 + 36,2 - 28,7}{8} = 6,125$$

$$b_3 = \frac{78,6 + 17,6 - 45,3 - 55,5 + 72,5 - 63,2 + 36,2 - 28,7}{8} = 1,525$$

$$b_4 = \frac{78,6 + 17,6 + 45,3 + 55,5 + 72,5 - 63,2 - 36,2 - 28,7}{8} = 17,675$$

Подставляя подсчитанные значения «*b*»- коэффициентов в уравнение (1), получили математическую модель процесса, представляющую собой уравнение регрессии первого порядка:

$$Y = 49,7 + 24,9X_1 + 6,125X_2 + 1,525X_3 + 17,675X_4, \quad (6)$$

Чтобы убедиться, в правильности проведения эксперимента, адекватна ли полученная модель, провели статистическую обработку полученных данных (табл. 10).

Таблица 11

Статистический анализ

Номер опыта	$ \Delta Y $	ΔY^2	S_i^2	Y_p	$ Y_{pac} - Y_i $	$(Y_{pac} - Y_i)^2$
1.	3,2	10,24	20,48	99,95	21,35	455,82
2.	0,7	0,49	0,98	37,85	20,25	410,06
3.	0,6	0,36	0,72	47,05	1,75	3,06
4.	0,9	0,81	1,62	84,65	29,15	849,72
5.	3,2	10,24	20,48	87,70	15,20	231,04
6.	1,4	1,96	3,92	61,55	1,65	2,72
7.	1,7	0,49	0,98	14,75	21,45	460,10
8.	1,5	2,25	4,5	49,30	20,60	424,36
			$\sum S_i^2 = 53,68$	$\sum (Y_{pac} - Y_i)^2 = 2836,90$		

Для определения вариации значений повторных опытов использовали дисперсию опыта, рассчитанную с помощью формулы:

$$S_i^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{g=1}^n (Y_g - Y)^2 \quad (7),$$

где: Y_g – результат отдельного опыта;

Y – среднеарифметическое значение опыта;

$(n-1)$ – число степеней свободы, равное количеству опытов минус единица.

Для двух повторных опытов формула приобретает следующий вид:

$$S_i^2 = \frac{2 \times \Delta Y^2}{1} \quad (8)$$

$$S_1^2 = 2 \times \Delta Y_1^2 = 2 \times 10,24 = 20,48$$

$$S_2^2 = 2 \times \Delta Y_2^2 = 2 \times 0,49 = 0,98$$

$$S_3^2 = 2 \times \Delta Y_3^2 = 2 \times 0,36 = 0,72$$

$$S_4^2 = 2 \times \Delta Y_4^2 = 2 \times 0,81 = 1,62$$

$$S_5^2 = 2 \times \Delta Y_5^2 = 2 \times 10,24 = 20,48$$

$$S_6^2 = 2 \times \Delta Y_6^2 = 2 \times 1,96 = 3,92$$

$$S_7^2 = 2 \times \Delta Y_7^2 = 2 \times 0,49 = 0,98$$

$$S_8^2 = 2 \times \Delta Y_8^2 = 2 \times 2,25 = 4,5$$

$$\sum_1^8 S_i^2 = 53,68$$

Расчет однородности дисперсии проводили по критерию Кохрена:

$$G = \frac{S_{\max}^2}{\sum_1^N S_i^2} \langle G_{кр} \quad (9)$$

$$G_{кр} = 0,6798$$

$$G_{\text{ýñ}} = \frac{20,48}{53,68} = 0,3815$$

$$G_{\text{ýñ}} < G_{кр}$$

Полученный результат соответствует условиям формулы (7).
Дисперсия однородна.

Для проверки адекватности полученной модели определяли сначала дисперсию адекватности.

$$S_{\text{ад}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (\Delta Y)^2}{f} \quad (10)$$

Затем находили $Y_{\text{расч}}$

$$Y_{\text{расч1}} = 49,7 + 24,9 + 6,125 + 1,525 + 17,675 = 99,925$$

$$Y_{\text{расч2}} = 49,7 - 24,9 - 6,125 + 1,525 + 17,675 = 19,2$$

$$Y_{pac3} = 49,7 - 24,9 + 6,125 - 1,525 + 17,675 = 47,075$$

$$Y_{pac4} = 49,7 + 24,9 - 6,125 - 1,525 + 17,675 = 84,625$$

$$Y_{pac5} = 49,7 + 24,9 - 6,125 + 1,525 + 17,675 = 87,675$$

$$Y_{pac6} = 49,7 + 24,9 + 6,125 - 1,525 - 17,675 = 61,525$$

$$Y_{pac7} = 49,7 - 24,9 + 6,125 + 1,525 - 17,675 = 14,775$$

$$Y_{pac8} = 49,7 + 24,9 - 6,125 - 1,525 - 17,675 = 49,275$$

$$|\Delta Y_{pac}| = |Y_{pac} - Y_i| \quad (11)$$

$$|\Delta Y_{pac1}| = |99,925 - 78,6| = 21,325$$

$$|\Delta Y_{pac2}| = |19,2 - 17,6| = 1,6$$

$$|\Delta Y_{pac3}| = |47,075 - 45,3| = 1,775$$

$$|\Delta Y_{pac4}| = |84,625 - 55,5| = 29,125$$

$$|\Delta Y_{pac5}| = |87,675 - 72,5| = 15,175$$

$$|\Delta Y_{pac6}| = |61,525 - 63,2| = 1,675$$

$$|\Delta Y_{pac7}| = |14,775 - 36,2| = 21,425$$

$$|\Delta Y_{pac8}| = |49,275 - 28,7| = 20,575$$

Затем определяли дисперсию воспроизводимости по формуле:

$$S_y^2 = \frac{\sum_1^N \sum_1^n (Y_{ig} - Y)^2}{N \times (n - 1)} \quad (12)$$

где: $i = 1, 2, \dots, N$

$q = 1, 2, \dots, n$

Для двух повторных опытов формула принимала вид:

$$S_y^2 = \frac{2 \times \sum_1^N (Y_{ig} - Y)^2}{N} = \frac{S_i}{N} \quad (13)$$

$$S_y^2 = \frac{53,68}{8} = 6,71$$

Находим дисперсию адекватности

$$S_{\text{ад}}^2 = \frac{n \times (Y - Y_{\text{рас}})^2}{N - q} \quad (14),$$

где: $q = k + 1$

k – число коэффициентов регрессии

$$S_{\text{ад}}^2 = \frac{2 \times 73,5}{8 - (4 + 1)} = 29,4$$

Адекватность модели проверяли по критерию Фишера

$$F_{\text{факт}} = \frac{S_{\text{ад}}^2}{S_y^2} = \frac{29,4}{6,71} = 4,38 \quad (15)$$

$$F_{\text{табл}} = 4,8$$

$$F_{\text{экс}} < F_{\text{табл}}; 4,38 < 4,8$$

Модель адекватна.

Проверим значимость коэффициентов регрессии. Для этого необходимо найти дисперсию коэффициентов регрессии $S_{b_i}^2$ по формуле:

$$S_{b_i}^2 = \frac{S_y^2}{N} \quad (16)$$

$$S_{b_i}^2 = \frac{S_y^2}{N} = \frac{6,71}{8} = 0,84$$

$$\sqrt{S_{b_i}^2} = 0,92$$

Затем строили доверительный интервал $\Delta b_i = \pm t_{кр} S_{b_i}$, где $t_{кр}$ – табличное значение критерия Стьюдента при числе степеней свободы, с которым определялась S_y^2 и выбранном уровне значимости (обычно 0,05).

S_{b_i} – квадратичная ошибка коэффициента регрессии.

$$t_{кр} = 3,182$$

$$\Delta b_i = 3,182 \times 0,92 = 2,91$$

Коэффициент значим, если его абсолютная величина больше доверительного интервала.

Таблица 12

Значимость коэффициентов регрессии

№	b_j		Δb_j	Результат
1.	b_0	49,70	2,91	<i>Коэффициент значим</i>
2.	b_1	24,93		<i>Коэффициент значим</i>
3.	b_2	6,13		<i>Коэффициент значим</i>
4.	b_3	1,53		<i>Коэффициент не значим</i>
5.	b_4	17,68		<i>Коэффициент значим</i>

Таким образом, значимыми факторами оказались факторы X_0 , X_1 , X_2 , X_4 , X_5 , что является вполне объяснимым. Увеличение степени измельчения, тангенциальной скорости раствора в модуле и уменьшение степени концентрирования экстракта, естественно, должны повышать Y .

Продолжительность экстракции менее значим, так как за счет остальных факторов можно повысить выход дубильных веществ.

12. Математическое описание и оптимизация параметров процесса экстракции при извлечении дубильных веществ из надземной части растения *R. confertus*.

Факторы, влияющие на процесс экстракции:

X_1 – степень измельчения;

X_2 – гидромодуль;

X_3 – продолжительность экстракции;

X_4 – скорость перемешивания;

Уровни факторов и интервалы их варьирования были выбраны на основании априорной информации табл. 13.

Таблица 13

Матрица планирования эксперимента 2^{4-1}

Номер опыта	Код фактора					Y_1 , л/м ² час	Y_2 , л/м ² час	$Y_{ср}$, л/м ² час
	X_0	X_1	X_2	X_3	X_4			
1.	+	+	+	+	+	68,9	65,3	67,1
2.	+	-	-	+	+	24,8	26,4	25,6
3.	+	-	+	-	+	49,4	47,8	48,6
4.	+	+	-	-	+	55,2	53,2	54,2
5.	+	+	-	+	+	62,9	64,7	63,8
6.	+	+	+	-	-	60,0	52,6	56,3
7.	+	-	+	+	-	42,7	40,1	41,4
8.	+	+	-	-	-	32,9	26,5	29,7

Коэффициенты регрессии:

$$b_0 = \frac{67,1 + 25,6 + 48,6 + 54,2 + 63,8 + 56,3 + 41,4 + 29,7}{8} = 48,3375$$

$$b_1 = \frac{67,1 - 25,6 - 48,6 + 54,2 + 63,8 + 56,3 - 41,4 + 29,7}{8} = 19,4375$$

$$b_2 = \frac{67,1 - 25,6 + 48,6 - 54,2 - 63,8 + 56,3 + 41,4 - 29,7}{8} = 5,0125$$

$$b_3 = \frac{67,1 + 25,6 - 48,6 - 54,2 + 63,8 - 56,3 + 41,4 - 29,7}{8} = 1,1375$$

$$b_4 = \frac{67,1 + 25,6 + 48,6 + 54,2 + 63,8 - 56,3 - 41,4 - 29,7}{8} = 16,4875$$

Математическая модель процесса, представляющую собой уравнение регрессии первого порядка:

$$Y = 48,3375 + 19,4375X_1 + 5,0125X_2 + 1,1375X_3 + 16,4875X_4,$$

Статистическая обработка полученных данных представлены в табл.14.

Таблица 14

Статистический анализ

Номер опыта	$ \Delta Y $	ΔY^2	S_i^2	Y_p	$ Y_{pac} - Y_i $	$(Y_{pac} - Y_i)^2$
1.	1,8	3,24	6,48	90,41	23,31	543,47
2.	0,8	0,64	1,28	41,51	15,91	253,21
3.	0,8	0,64	1,28	49,26	0,66	0,44
4.	1,0	1,0	2,0	78,11	23,91	571,81
5.	0,9	0,81	1,62	80,39	16,59	275,15
6.	3,7	13,69	27,38	55,16	1,14	1,29
7.	1,3	1,69	3,38	18,56	22,84	521,55
8.	3,2	10,24	20,48	45,14	15,44	238,32

$$\sum S_i^2 = 63,90$$

$$\sum (Y_{pac} - Y_i)^2 = 2405,23$$

$$S_1^2 = 2 \times \Delta Y_1^2 = 2 \times 3,24 = 6,48$$

$$S_2^2 = 2 \times \Delta Y_2^2 = 2 \times 0,64 = 1,28$$

$$S_3^2 = 2 \times \Delta Y_3^2 = 2 \times 0,64 = 1,28$$

$$S_4^2 = 2 \times \Delta Y_4^2 = 2 \times 1,0 = 2,00$$

$$S_5^2 = 2 \times \Delta Y_5^2 = 2 \times 0,81 = 1,62$$

$$S_6^2 = 2 \times \Delta Y_6^2 = 2 \times 13,69 = 27,38$$

$$S_7^2 = 2 \times \Delta Y_7^2 = 2 \times 1,69 = 3,38$$

$$S_8^2 = 2 \times \Delta Y_8^2 = 2 \times 10,24 = 20,48$$

$$\sum_{i=1}^8 S_i^2 = 63,9$$

Расчет однородности дисперсии:

$$G_{кр} = 0,6798$$

$$G_{э} = \frac{27,38}{63,9} = 0,4285$$

$$G_{экс} < G_{кр}$$

Полученный результат соответствует условиям формулы (9).

Дисперсия однородна.

Определение дисперсии адекватности.

$$Y_{pac1} = 48,3375 + 19,4375 + 5,0125 + 1,1375 + 16,4875 = 90,41$$

$$Y_{pac2} = 48,3375 - 19,4375 - 5,0125 + 1,1375 + 16,4875 = 41,51$$

$$Y_{pac3} = 48,3375 - 19,4375 + 5,0125 - 1,1375 + 16,4875 = 49,26$$

$$Y_{pac4} = 48,3375 + 19,4375 - 5,0125 - 1,1375 + 16,4875 = 78,11$$

$$Y_{pac5} = 48,3375 + 19,4375 - 5,0125 + 1,1375 + 16,4875 = 80,39$$

$$Y_{pac6} = 48,3375 + 19,4375 + 5,0125 - 1,1375 - 16,4875 = 55,16$$

$$Y_{pac7} = 48,3375 - 19,4375 + 5,0125 + 1,1375 - 16,4875 = 18,56$$

$$Y_{pac8} = 48,3375 + 19,4375 - 5,0125 - 1,1375 - 16,4875 = 45,14$$

$$|\Delta Y_{pac}| = |Y_{pac} - Y_i| \quad (8)$$

$$|\Delta Y_{pac1}| = |90,41 - 67,1| = 23,31$$

$$|\Delta Y_{pac2}| = |41,51 - 25,6| = 15,91$$

$$|\Delta Y_{pac3}| = |49,26 - 48,6| = 0,66$$

$$|\Delta Y_{pac4}| = |78,11 - 54,2| = 23,91$$

$$|\Delta Y_{pac5}| = |80,39 - 63,8| = 16,59$$

$$|\Delta Y_{pac6}| = |55,16 - 56,3| = 1,14$$

$$|\Delta Y_{pac7}| = |18,56 - 41,4| = 22,84$$

$$|\Delta Y_{pac8}| = |45,14 - 29,7| = 15,44$$

Определение дисперсии воспроизводимости:

$$S_y^2 = \frac{63,9}{8} = 7,99$$

Находим дисперсию адекватности

$$S_{aa}^2 = \frac{2 \times 73,5}{8 - (4 + 1)} = 29,4$$

Адекватность модели проверяли по критерию Фишера

$$F_{y\hat{e}\bar{n}} = \frac{S_{\hat{a}\hat{a}}^2}{S_y^2} = \frac{29,4}{7,99} = 3,68 \quad (12)$$

$$F_{\text{табл}} = 4,8$$

$$F_{\text{экс}} < F_{\text{табл}}; 3,68 < 4,8$$

Модель адекватна.

Проверим значимость коэффициентов регрессии.

$$S_{b_i}^2 = \frac{S_y^2}{N} = \frac{7,99}{8} = 1,0$$

$$\sqrt{S_{b_i}^2} = 1,0$$

Затем строили доверительный интервал $\Delta b_i = \pm t_{кр} S_{b_i}$, где $t_{кр}$ – табличное значение критерия Стьюдента при числе степеней свободы, с которым определялась S_y^2 и выбранном уровне значимости (обычно 0,05).

S_{b_i} – квадратичная ошибка коэффициента регрессии.

$$t_{кр} = 3,182$$

$$\Delta b_i = 3,182 \times 1 = 3,182$$

Коэффициент значим, если его абсолютная величина больше доверительного интервала.

Таблица 15

Значимость коэффициентов регрессии

№	b_j		Δb_j	Результат
1.	b_0	49,70	3,18	<i>Коэффициент значим</i>
2.	b_1	24,93		<i>Коэффициент значим</i>
3.	b_2	6,13		<i>Коэффициент значим</i>
4.	b_3	1,53		<i>Коэффициент не значим</i>
5.	b_4	17,68		<i>Коэффициент значим</i>

Таким образом, значимыми факторами также как и в экстракции с корнем растения *R. Confertus* оказались факторы X_0 , X_1 , X_2 , X_3 , X_5 , что является вполне объяснимым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая литературные данные и результаты собственных исследований, нами сформулированы основные принципы получения дубильных веществ из корней и надземной части конского щавеля.

На первом этапе был проведен литературный обзор по изучению оптимальной технологии получения дубильных веществ из корней и надземной частей *R. confertus* в архивах и информационных ресурсах Ташкентского фармацевтического института, в Институте биоорганической химии им. О.А.Садыкова АН РУз, а также в Национальной библиотеке Узбекистана имени Алишера Навои. Проведен сбор и заготовка растительного сырья. Также был проведен их товароведческий анализ и химическая стандартизация сырья.

Вторым этапом была разработка технологии получения дубильных веществ из корней и надземной части растения *R. confertus*. Подобраны оптимальные условия процесса извлечения целевых продуктов из корней и надземной части конского щавеля. С этой целью проведен подбор экстрагентов, а также изучено влияние различных физических факторов (гидромодуль, температура и продолжительность экстракции) на их выход. Экспериментально показано, что использование динамической экстракции позволяет интенсифицировать процесс экстракции.

Методом математического моделирования по Боксу-Уилсону выявлены оптимальные условия ведения процесса экстракции и влияние ряда факторов на выход целевого продукта.

На третьем этапе были проведены химическая и биологическая стандартизация готовых продуктов. Химическая стандартизация сухих экстрактов из корня и надземной части растения *R. confertus* была проведена по следующим показателям: внешний вид, подлинность, количественное содержание микроэлементов и тяжелых металлов, потеря в массе при высушивании и количественное определение дубильных

веществ. Было проведено токсикологическое исследование готового продукта.

Заключительным этапом получения явилась проведение сушки целевых продуктов.

На основе проведенного исследования, нами предложен принципиально новая технология получения сухого экстракта из корней и надземной части растения конский щавель (*R. confertus*), обладающая противодиарейным свойством.

Было установлено, что получение сухого экстракта из корней и надземной части конского щавеля зависит от множества факторов начиная с заготовки сырья заканчивая правильной сушкой готового продукта.

Цели и задачи диссертационной работы решены полностью. В основе рациональной переработки растительных источников биологически активных соединений заложен детальный химический анализ сырья, изучение физико-химических свойств целевых продуктов, а также исследование факторов, влияющих на процессы экстракции, очистки и сушки биологически активных веществ, с подтверждением активности получаемых соединений путем их последующей химической идентификации и исследованием фармакологических свойств.

Достоверность научных положений и выводов данного исследования подтверждена результатами химических анализов, фармакологических исследований и клинических испытаний.

ВЫВОДЫ

1. Проведен сбор, заготовка и товароведческий анализ. В результате было выявлено, что масса каждого растения в среднем составляет 79,8 г, в котором массовое распределение между различными органами растения почти одинаковое, но в тоже время по массовому распределению первое место занимают стебли.

2. Подобраны оптимальные условия процесса извлечения целевых продуктов из корней и надземной части конского щавеля. Установлено, что оптимальными условиями при извлечении дубильных веществ из корней и надземной части растения *R. confertus* явились трехкратная экстракция корней растения со степенью измельчения 2-5 см и надземной части растения со степенью измельчения 5-10 см при общем гидромодуле 1:5 и комнатной температуре.

3. Были проведены химическая и биологическая стандартизация готовых продуктов. В результате химической стандартизации готовых продуктов было установлено наличие дубильных веществ гидролизуемой и конденсированной группы в корнях и надземной части растения, также установилось что содержание дубильных веществ составил 84,2%, 80,6% и остаточной влажности составил 4,1% и 4,4% соответственно, содержание вредных веществ не установлено. Изучение токсичности установило, что сухие экстракты корня и надземной части *R. confertus* относятся к IV классу малотоксичных соединений ($LD_{50} \geq 5000$ мг/кг).

4. Разработана технология получения дубильных веществ из корней и надземной части растения *R. confertus*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Закон Республики Узбекистан ст. 2. «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности» от 25.04. 1997 г.
2. Ўзбекистон Республикасининг Қонуни «Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида» ги Ўзбекистон Республикаси Қонунига ўзгартиш ва қўшимчалар киритиш ҳақида. Қонунчилик палатаси томонидан 2015 йил 2 октябрда қабул қилинган.- «Халқ сўзи» газетаси.- 2016 йил 5 январдаги 2 (6437)-сони.
3. Ўзбекистон Республикасининг Қонуни «Дори воситалари ва фармацевтика фаолияти тўғрисида (янги таҳрири)».- ЎРҚ-399-сон.- «Халқ сўзи» газетаси.- 2016 йил 5 январдаги 2 (6437)-сони.- LexUZ шарҳи.
4. Положение «О порядке проведения сертификации продукции», утверждённая Постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан от 06.7.2004 г. №318 «О дополнительных мерах по упрощению процедуры сертификации продукции и для упорядочения государственной регистрации биологически активных добавок к пище».
5. Ўзбекистон Республикаси Президентининг Қарори “Дори воситалар ва тиббий ашёларни ишлаб чиқувчи маҳаллий ишлаб чиқарувчиларни қўллаб қуватлаш чора тадбирлари” ҳақида ПҚ. 416 // Фармацевтик журнал. – Тошкент, 2006. –№3.Б 3-4
6. Постановление президента Республики Узбекистан «О мерах по поддержке отечественных производителей лекарственных средств и изделий медицинского назначения» (Собрание законодательства Республики Узбекистан, 2006 г., № 28-29, ст. 267).
7. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “О’збекистон Республикасини янада ривожлантириш бо’йича ҳаракатлар стратегияси то’ғрисида” ги ПФ-4947-сонли Фармони. О’збекистон Республикаси қонун ҳужжатлари то’плами, 2017 й., 6-сон, 70-модда

8. Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению. — 2008.
9. UNICEF / WHO. Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done. — 2009. — 68 с. — ISBN 978-92-4-159841-5.
10. Baldi F., Bianco M.A., Nardone G., Pilotto A., Zamparo E. Focus on acute diarrhoeal disease // *World J Gastroenterol.* — 2009. — Т. 15(27). — С. 3341-8. — PMID 19610134.
11. Перейтик:^{1 2} WHO. Diarrhoeal disease. Factsheet N°330 (April 2013). (англ.)
12. Перейтик:^{1 2} Thomas P.D., Forbes A., Green J., Howdle P., Long R., Playford R., Sheridan M., Stevens R., Valori R., Walters J., Addison G.M., Hill P., Brydon G. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition // *Gut.* — 2003. — Т. 52 Suppl 5. — С. v1-15. — PMID 12801941.
13. Lim M.L., Wallace M.R. Infectious diarrhea in history // *Infect Dis Clin North Am.* — 2004. — Т. 18(2). — С. 261-74. — PMID 15145380.
14. George C. Kohn. Encyclopedia of Plague and Pestilence: From Ancient Times to the Present. — 2007. — 529 с. — ISBN 9781438129235.
15. Агафонов, А.Д. Организация заготовок дикорастущих плодов, ягод, грибов и лекарственных трав / А.Д. Агафонов, Б.В. Андрест. - М., 1975. - С. 82-83.
16. Андреев, С.З. Дикорастущие лекарственные растения Смоленской области / С.З. Андреев, В.А. Баринов // *Московский рабочий.* - 1974. - С. 40-41.
17. Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР. - М., 1980. - С. 239.
18. Атлас лекарственных растений России / под ред. В. А. Быкова. - М., 2006. - 345 с.

19. Арзамасцев, А.П. Основные аспекты совершенствования фармакопейного анализа / А.П. Арзамасцев, В.Л. Багирова, Н.П. Садчикова // Хим.- фарм. журн. - 2000. – Т.34, № 5. - С.47-48.
20. Арзамасцев, А.П. Валидация фармакопейных методов (проект общей фармакопейной статьи) / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Ю.Я. Харитонов// Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств. - 2001. – № 1. – С. 28-29.
21. Астахова, А.В. Лекарственные травы и биологически активные добавки / А.В. Астахова // Безопасность лекарств. – 2000. - № 1. – С. 83-95.
22. Багирова, В.Л. О стандартизации лекарственных средств на современном этапе / В.Л.Багирова, Е.Л. Ковалева, Н.П.Садчикова// Хим.-фарм. журнал. – 2000. – Т. 34, № 5. – С. 47-48.
23. Баранов, П.А.Атлас по описательной морфологии высших растений. Стебель и корень/П.А.Баранов. – Москва-Ленинград: Издательство академии наук СССР, 1962. – 353 с.
24. Березовская, Т.П. Методы микроскопического анализа ботанических объектов / Т.П. Березовская, Н.В. Дощинская, Е.А. Серых. – Томск, 1978. – 113 с.
25. Гаммерман, А.Ф. Лекарственные растения (растения-целители): Справочник пособие. – 3-е изд., переработка и дополнение / А.Ф. Гаммерман, Г.Н. Кадаев, А.А. Яценко-Хмелевский. – М: Высшая школа, 1984. - 400 с.
26. Гаммерман, А.Ф. Дикорастущие лекарственные растения СССР / А.Ф. Гаммерман, И.И. Гром. - М., 1976. – 288 с.

27. Георгиевский, В.П. Биологически активные вещества лекарственных растений / В.П. Георгиевский, Н.Ф. Комисаренко, С.Е.Дмитрук. - Новосибирск: Наука, Сибирское отд., 1990. – 333 с.

28. Головкин, Б.И. Биологически активные вещества растительного происхождения: в 3 т. / Б.И. Головкин, Р.Н. Руденская, И.А. Трофимова / отв. ред. В.Ф. Семихов. – М.: Наука, 2001. – 350 с.

29. Голышенков, П.П. Лекарственные растения и их использование. / П.П. Голышенков. – Саранск: Мордовское книжное издательство, 1982. – 312 с.

30. Голышенков, П.П. Лекарственные растения и их использование / П.П. Голышенков. – Саранск: Мордов. кн. изд. Управление по печати при Совете Министров МАССР, 1971. – 380 с.

31. Государственная Фармакопея СССР. Одиннадцатое издание / МЗ СССР. – Вып.2. – М.: Медицина, 1990. - 400 с.

32. Замятина, Н. Лекарственные растения / Н. Замятина – М.: АБФ, 1998. – 493 с.

33. Землинский, С.Е. Лекарственные растения СССР / С.Е.Землинский. – Москва: Государственное издательство медицинской литературы, 1958. - С. 126-127; С. 164-166.

34. Зюзук, Б.М. Щавель густой. *Rumex confertus* Willd. (аналитический обзор) / Б.М. Зюзук, Р.В. Куцик, Н.К. Федущак // Провизор. – 2004. - № 1. - С. 32-35.

35. Зюзук, Б.М. Щавель густой. *Rumex confertus* Willd. (Аналитический обзор) / Б.М.Зюзук, Р.В. Куцик, Н.К. Федущак // Провизор. – 2004. - № 2. - С. 25-29.

36. Кемертелидзе, Э.П. Физико-химические методы анализа некоторых биологически активных веществ растительного происхождения / Э.П. Кемертелидзе, В.П. Георгиевский.– Тбилиси: Мецниереба, 1976. – 222 с.
37. Киселева, Т.Л. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества / Т.Л. Киселева, Ю.А. Смирнова. – М., 2009. – 295 с.
38. Куркин, В.А. Антрахиноны и производные нафталина Rumexconfertus / В.А. Куркин, Н.В. Зайцева, Е.В. Авдеева, Е.Д. Даева, В.И. Каденцев // Химия природных соединений. – 2013. - № 1. – С. 118-119.
39. Куркин, В.А. Зверобой: итоги и перспективы создания лекарственных средств: монография / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева. – Самара: ООО «Офорт» ГОУ ВПО «СамГМУ», 2008. - 128 с.
40. Курочкин, Е. И. Лекарственные растения. – 4-е изд., испр. и доп. / Е. И. Курочкин. – Самара: Парус, 1998. – 510 с.
41. Кучеров, Е.В. Дикорастущие пищевые растения и их использование / Е.В. Кучеров. – Уфа: РИО Госкомиздата БССР, 1990. – 160 с.
42. Кожечкин С.Н. Несовместимость лекарственных средств / С.Н. Кожечкин // Медико-фармацевтический вестник. – 1966. - № 4-5. – С. 10-
43. Кьосев, П.А. Полный справочник лекарственных растений / П.А. Кьосев. - М.: «Эксмо-Пресс», 2000. - 288 с.
44. Лавренов, В.К. Современная энциклопедия лекарственных растений / В.К. Лавренов, Г.В. Лавренова. – С.-Петербург: «Нева», 2006. – 272 с.

45. Лавренов, В.К. Важнейшие лекарственные растения / В.К. Лавренов, Г.В. Лавренова. – М.: «Издательство АСТ», 2004. – 510 с.
46. Лекарственные препараты, разрешенные к применению в СССР / М.А. Клюев [и др.] – М.: Медицина, 1979. – 352 с.
47. Лесиовская, Е.Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии: Учебное пособие для вузов. - 2-е изд. / Е.Е. Лесиовская, Л. В. Пастушенков. - М.: Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2003. – с. 592.
48. Минина, С.А. Химия и технология фитопрепаратов: Учебное пособие. – 2-е изд., перераб. и доп./ С.А.Минина, И.Е.Каухова.– М.: Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2009. – 560 с.
49. Муравьева, Д.А. Фармакогнозия: Учебник / Д.А. Муравьева, И.А. Самылина, Г.П. Яковлев. - М.: Медицина, 2002. – 656 с.
50. Носов, А.М. Лекарственные растения / А.М. Носов. – М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. – 348 с.
51. Новицкий, В.В. Разработка фармакопейной статьи «Щавеля конского корня» / В.В. Новицкий, Л. М. Огородова. – Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2011. – 430 с.
52. *Губанов И. А., Киселёва К. В., Новиков В. С., Тихомиров В. Н.* Иллюстрированный определитель растений Средней России. Том 2: Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные). — М.: Т-во научных изданий КМК, Ин-т технологических исследований, 2003. — С. 61
53. *Еленевский А. Г., Радыгина В. И., Буланый Ю. И.* Растения Саратовского Правобережья (конспект флоры). — Саратов: Изд-во Саратов. педин-та, 2000. — ISBN 5-87077-047-5. — С. 23
54. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / Сост. И. Путырский, В. Прохоров. — Мн.: Книжный дом; М.: Махаон, 2000. — С. 347—348

55. Флора средней полосы России: Атлас-определитель / Киселёва К. В., Майоров С. Р., Новиков В. С. Под ред. проф. В. С. Новикова. — М.: ЗАО «Фитон+», 2010. — С. 195
56. Зайцева, Н.В. Сравнительное исследование химического состава различных органов щавеля конского / Н.В. Зайцева // Аспирантский вестник Поволжья. -2012. - № 5-6. - С. 279-281.
57. Зайцева, Н.В. Перспективы комплексного использования щавеля конского / Н.В. Зайцева, В.А. Куркин, Е.В. Авдеева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2012. — Том 14. - № 1 (9). - С. 2222-2225.
58. Зайцева, Н.В. Научное обоснование целесообразности применения в медицине различных органов щавеля конского (*Rumexconfertus*Willd.) / Н.В. Зайцева, В.А. Куркин, Е.В. Авдеева // Традиционная медицина. -2012,-№5.-С. 244-247.
59. Куркин, В.А. Определение антраценпроизводных в корнях щавеля конского / В.А. Куркин, Н.В. Зайцева, Е.В. Авдеева // Фармация. - 2013. - № 1. — С. 8-10.
60. Куркин, В.А. Антрахиноны и производные нафталина *Rumexconfertus* / В.А. Куркин, Н.В. Зайцева, Е.В. Авдеева, Е.Д. Даева, В.И. Каденцев // Химия природных соединений.-2013. - № 1.-С. 118-119.
61. Куркин, В.А. Анатомо-морфологическое исследование корней щавеля конского (*Rumexconfertus*Willd.) / В.А. Куркин, Н.В. Зайцева, Е.В. Авдеева, В.М. Рыжов, Л.В. Тарасенко // Медицинский альманах. —2013.-№ 1.-С. 196-198.
62. Зайцева, Н.В. Исследование химического состава *Rumexconfertus* / Н.В. Зайцева // Бюллетень Северного государственного медицинского университета (выпуск XXIX). - Архангельск, 2012. - № 2. - С. 68-69.

63. Зайцева, Н.В. Фитохимическое исследование различных сырьевых органов щавеля конского / Н.В. Зайцева // Санкт-Петербургские научные чтения - 2011: тезисы IV Международного молодежного медицинского конгресса. — Санкт-Петербург, 2011. - С.364.

64. Зайцева, Н.В. Современные подходы к стандартизации корней щавеля конского / Н.В. Зайцева // Молодые ученые — медицине: материалы Всероссийской конференции с международным участием. - Самара, 2012.- С. 211-213.

65. Зайцева, Н.В. Изучение диагностических признаков корней щавеля конского / Н.В. Зайцева, Н.А. Язрикова, К.Н. Серикова // Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны: тезисы II Международной научно-практической конференции. — Пенза, 2012. — С. 251-255.

66. Зайцева, Н.В. Новые подходы к качественному и количественному анализу антраценпроизводных в корнях щавеля конского / Н.В. Зайцева // Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств: материалы IV Всероссийской научно-практической семинара молодых ученых с международным участием. -Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2012 . — С. 31.

67. Зайцева, Н.В. Качественное и количественное определение антраценпроизводных в корнях щавеля конского / Н.В. Зайцева // Биоматериалы и нанобиоматериалы: Актуальные проблемы и вопросы безопасности: тезисы Всероссийской молодежной научной школы. - Самара, 2012.-С. 86-87.

68. Зайцева, Н.В. Изучение комплекса биологически активных соединений в корнях *Rumex confertus* / Н.В. Зайцева // Молодые ученые - медицине: материалы Всероссийской конференции с международным участием. -Самара, 2013. - С. 277-280.

69. Зайцева, Н.В. Сравнительное изучение надземных и подземных органов щавеля конского {*Rumexconfertus*Willd.) / Н.В. Зайцева, В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, Н.А. Язрикова, К.Н. Серикова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов 68-й научной конференции по фармации и фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ. — Волгоград, 2013. - С. 50 - 51.

70. Зайцева, Н.В. Изучение слабительного действия корней щавеля конского / Н.В. Зайцева // Биотехнология. Взгляд в будущее. [Текст]: III Международная научная Интернет-конференция: материалы конф. (Казань, 25 - 26 марта 2014 г.) / Сервис виртуальных конференций RaXGrid; сост. Синяев Д. Н. - Казань: ИП Синяев Д.Н., 2014. - ISBN том 1 978-5-906217-49-3.

71. Kurkin, V.A .Anthraquinones and naphthalene derivatives of *Rumexconfertus* / V. A. Kurkin, N. V. Zaitseva, E. V. Avdeeva, E. D. Daeva, V. I. Kadentsev // Chemistry of Natural Compounds. - 2013.-№ 1.-pp. 135-136.

72. Правила сбора и сушки лекарственных растений (сборник инструкций). М.: Медицина, 1985. – С. 299-302.

73. Растения для нас: Справочное издание / Г.П. Яковлев [и др.] – С.-Пб.: Учебная книга, 1996. – 654 с.

74. Справочник по гастроэнтерологии / Под ред. В.Х. Василенко, - М.: Медицина, 1976. – 384 с.

75. Турова, А.Д.Лекарственные растения СССР и их применение / А.Д. Турова. – М.: Медицина, 1974. – 424 с.

76. Химический анализ лекарственных растений: Учебное пособие для фармацевтических вузов / Е.Я. Ладыгина [и др.] - М.: Высш. школа, 1983. - С. 67-81.

77. British herbal Pharmacopeia, 1996.

78. Bruneton, J. Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants / J. Bruneton. - Paris, Lavoisier, 1995. - P. 125.
79. Converse, Carmen K. 1984. Element stewardship abstract: *Rhamnus cathartica*, *Rhamnus frangula* (syn. *Frangula alnus*)-buckthorns, [Online]. In: Control methods--plants. In: Invasives on the web: The global invasive species team. Davis, CA: The Nature Conservancy (Producer).
80. Demirezen, L.O. Records of Natural Products / L.O. Demirezen, N. Karahan, E. Ucakurk, A. Kuruuzum – Uz, Z. Guven alp, C. Kazaz, - 2011. - No 4. – P. 261.
81. European pharmacopoeia 4-th Ed., 2008.
82. German Homeopathic Pharmacopoeia 5th supplement, 1991
83. Leung, AY. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics, 2-nd ed. / AY. Leung, S. Foster. - New York, NY, John Wiley & Sons, 1996. – P. 330.
84. Youngken, HW. Textbook of pharmacognosy, 6th ed. Philadelphia /Youngken, HW. - PA, Blakiston, 1950.
85. Бриллинджер Д. Временные ряды. Обработка данных и теория; [не указано] - М., 2015. - 130 с.
86. Сагдуллаев Б.Т. Технология получения субстанций из растений *Alhagi pseudalhagi Desv.*, *Codonopsis clematidea schrenk*, *Althaea armeniaca Ten.*, *Plantago major L.* докт.диссер.- Ташкент, 2015 – 198 с.
87. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований: моногр. ; Издательство Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С. М. Кирова - М., 2012. - 320 с.

88. Утурин Н. Н., Экстрагирование, экстракция // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона : в 86 т. (82 т. и 4 доп.). — СПб., 1890—1907.

89. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая //Под редакцией Миронова А.Н., С 13-41.

90. Методические рекомендации по изучению антидиарейной активности действия лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть вторая //Под редакцией Миронова А.Н., С 625-631.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан	КТУТ буйича 02005094 ХХТУТ буйича 915131 СТИР 20555364
Медико - Санитарное Объединение Санитарно Эпидемиологическая Станция	Форма медицинской документации-343 ч.ф Утвержден №287-приказом от 26.06.2006 г.

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 3682/1 ИССЛЕДОВАНИЕ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ 2017 год «25» декабря

Название организации, адрес: По заданию

Наименование образца: порошки субстанции - 2 образца

Дата отбора: 21.12.2017 г. Дополнительные сведения: по направлению

Количественное определение содержания микро и макроэлементов методом ОЭС ИСП
РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ

№	Показатели	НАИМЕНОВАНИЕ ОБРАЗЦА			
		Подземная часть		Наземная часть	
		мг/кг	%	мг/кг	%
1	Фосфор	11275,85	1,12	12742,61	
2	Свинец	н/о	н/о	н/о	н/о
3	Кадмий	0,0121	$1,21 \times 10^{-3}$	0,0174	$1,74 \times 10^{-3}$
4	Ртуть	н/о	н/о	н/о	н/о
5	Мель	11,6312	0,0011	24,6964	0,0024
6	Цинк	142,7025	0,0142	135,6552	0,0135
7	Мышьяк	н/о	н/о	н/о	н/о
8	Натрий	30059,41	3,00	49837,52	4,98
9	Калий	44435,534	4,44	74713,623	7,47
10	Железо	420,651	0,042	588,066	0,058

Ф.И.О. и подпись проводившего испытания


Матчанов А.Д.

Акт
о проведении токсикологического исследования полифенольных соединений из растения *Rumex confertus* №1 и №2.

Целью данного исследования является изучение общей токсикологии полифенольных соединений из растения *Rumex confertus* №1 и №2.

В задачу исследования входило определение острой токсичности полученных соединений №1 и №2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение острой токсичности соединений №1 и №2 проводили по методу Литчфилда и Уилкоксона на белых мышах, самцах, массой $22 \pm 2,0$ г по 6 животных в каждой группе. Все фармакологические исследования проводили на здоровых половозрелых животных (мышах) прошедших карантин не менее 10-14 дней.

Испытуемые препараты вводили внутривентрикулярно, однократно специальным зондом в дозах от 1000 до 5000 мг/кг, в виде 10-18% раствора. За животными вели наблюдение ежечасно в течение первого дня эксперимента в условиях лаборатории, при этом в качестве показателей функционального состояния животных использовали выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные судороги и гибель. Далее ежедневно, в течение 2-х недель в условиях вивария, у животных всех групп вели наблюдения за общим состоянием и активностью, особенностями поведения, частотой и глубиной дыхательных движений, состоянием волосяного и кожного покрова, положением хвоста, количеством и консистенцией фекальных масс, частотой мочеиспускания, изменением массы тела и др. показателями. Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище. В конце эксперимента вычисляли средне-смертельную дозу (LD_{50}) и определяли класс токсичности.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение острой токсичности и общего действия полифенольных соединений из растения *Rumex confertus* №1 и №2

Изучение общего действия соединений №1 и №2 показало, что при введении препаратов в дозах 1000, 2000, 2500 и 3000 мг/кг общее состояние животных не изменилось, частота, и глубина дыхательных движений была в пределах нормы. При пероральном введении соединений №1 и №2 в дозах 4000, 5000 мг/кг в течение 20-25 минут наблюдали небольшую тахикардию.

Как видно из приведенных в таблице 1 данных гибели животных в исследуемых дозах не происходило. Введение препаратов в более высоких дозах было технически невозможно.

Таблица 1

Результаты показателей «острой» токсичности при пероральном введении соединений №1 и №2 мышам

Препарат Вид животных х Путь введения	пол	Дозы мг/кг	Число животных в группе/чис ло погибших	ЛД ₁₀ -m+m мг/кг	ЛД ₁₆ -m+m мг/кг	ЛД ₅₀ -m+m мг/кг	ЛД ₈₄ -m+m мг/кг
Соед.№1 Мыши перораль ный	самцы	1000	6/0	-	-	≥5000	-
		2000	6/0				
		2500	6/0				
		3000	6/0				
		4000	6/0				
		5000	6/0				
Соед.№2 Мыши перораль ный	самцы	1000	6/0	-	-	≥5000	-
		2000	6/0				
		2500	6/0				
		3000	6/0				
		4000	6/0				
		5000	6/0				

Таким образом, препараты №1 и №2 относятся к IV классу малотоксичных соединений. ЛД₅₀ ≥5000 мг/кг.

Исполнитель:

м.н.с лаб. фармакологии

ИБОХ АН РУз



Абрекова Н.Н.

Акт
о проведении фармакологического исследования полифенольных соединений из растения *Rumex confertus* (№1 и №2) на исследование антидиарейной активности

Целью данного исследования является первичный фармакологический скрининг антидиарейной активности полифенольных соединений из растения *Rumex confertus* (соединение №1 и №2).

В задачу исследования входило исследование антидиарейной активности полученных соединений №1 и №2 на модели касторовой диареи у крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для первичного фармакологического скрининга антидиарейной активности была выбрана модель касторовой диареи. Исследования проведены на 40 крысах самках массой 180-210 г, по 10 в каждой группе. Все фармакологические исследования проводили на здоровых половозрелых животных (крысах) прошедших карантин не менее 10-14 дней.

Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и предварительно за сутки до эксперимента находились на сухоедении со свободным доступом к воде [2].

В день исследования испытуемые соединения №1 и №2 вводили внутривентрикулярно, однократно специальным зондом в дозах 25 и 50 мг/кг, препаратом сравнения служил лоперамид в дозе 0,5 мг/кг. Контрольной группе вводили дистиллированную воду в эквивалентном количестве.

Через час после введения исследуемых соединений и препарата сравнения лоперамид животным всех групп ввели внутривентрикулярно касторовое масло в дозе 1 мл/крысу [1].

За животными вели наблюдение еже часно в течение четырех часов эксперимента в условиях лаборатории, при этом в качестве показателя регистрировали животных без диарейного стула.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что полифенольные соединения из растения *Rumex confertus* (соединение №1 и №2) обладают выраженной антидиарейной активностью.

Таблица 1

Антидиарейная активность дубильных веществ из растения *Rumex confertus* (соединение №1 и №2) на модели касторовой диареи у крыс

Препарат, Доза	Количество крыс без диареи/всего			
	Время наблюдения, часы			
	1	2	3	4
Контрольная группа	10/10	10/10	8/10	5/10
Соединение №1, 25 мг/кг	7/10	5/10	4/10	4/10
Соединение №1, 50 мг/кг	5/10	5/10	4/10	2/10
Соединение №2, 25 мг/кг	6/10	5/10	4/10	3/10
Соединение №2, 50 мг/кг	5/10	4/10	2/10	1/10
Лоперамид, 0,5 мг/кг	4/10	3/10	3/10	0/10

Как видно из приведенных в таблице 1 данных в контрольной группе у всех животных (10 из 10 крыс) наблюдался диарейный синдром, в течении двух часов исследования. Снижение патологического эффекта в контрольной группе животных произошло незначительно через 3 часа исследования на – 20% (8 из 10 животных) и через 4 часа- на 50 % (5 из 10 животных).

При введении соединения №1 в дозе 25 мг/кг в первый час исследования наблюдался антидиарейный эффект у 7 крыс из 10, т. е. 70 % эффект, в дозе 50 мг/кг – у 5 животных из 10, т.е. - 50%.

От слабительного действия касторового масла на 2 и 3 час исследования были защищены половина крыс (50%) при введении обеих доз соединения №1. На 4-ый час экспериментальных наблюдений данное соединение проявило в дозе 25 мг/кг - 60 % антидиарейный эффект и в дозе 50 мг/кг – 80%.

При исследовании соединения №2 при однократном введении дозы 25 и 50 мг/кг – 6 и 5 крыс были защищены от диарейного синдрома через час наблюдений (60 и 50%). Через 2 часа наблюдения был показан 60 % антидиарейный эффект в обеих дозах.

В динамике через 3 и 4 часа исследования соединения №2 были получены следующие данные: в дозе 25 мг/кг у 4 крыс из 10 наблюдался антидиарейный эффект (60 %) и 3 из 10 – т.е. 70% соответственно, в дозе 50 мг/кг соединение №2 защищало от диарейного синдрома 80% и 90% животных.

Препарат сравнения лоперамид в терапевтической дозе 0,5 мг/кг в динамике наблюдений с 1 по 4 часы защитил от диарей 60%, 70%, 70% и 100% крыс.

Выводы:

1. Полифенольные соединения из растения *Rumex confertus* обладают антидиарейной активностью сопоставимой с активностью лоперамида.
2. Максимальный антидиарейный эффект наблюдался при введении соединения №2 в дозе 50 мг/кг (90%).

Литература:

1. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // Под редакцией Миронова А.Н, С 13-41.
2. Методические рекомендации по изучению антидиарейной активности действия лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть вторая // Под редакцией Миронова А.Н, С 625-631.

Исполнители:

к.б.н., с.н.с. лаб. фармакологии
ИБОХ АН РУз

м.н.с. лаб. фармакологии
ИБОХ АН РУз



Выпова Н.Л.

Абрекова Н.Н.

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**“ФАРМАЦИЯ: ФАН, ТАЪЛИМ, ИННОВАЦИЯ ВА ИШЛАБ
ЧИҚАРИШ” РЕСПУБЛИКА ИЛМИЙ-АМАЛИЙ АНЖУМАНИ
(ХАЛҚАРО ИШТИРОҚДА) МАТЕРИАЛЛАРИ**

**МАТЕРИАЛЫ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО
ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ФАРМАЦИЯ: НАУКА,
ОБРАЗОВАНИЕ, ИННОВАЦИИ И ПРОИЗВОДСТВО»
(С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ)**

**ТОШКЕНТ
2017**

ўсадиган *Ajuga turkestanica* Rgl. ўсимлиги Ўзбекистон флорасининг эндемик тури ҳисобланади. Ушбу ўсимлик таркибида туркестерон ва экдистерон моддалари мавжуд бўлиб, аюстан ва эксеумид дори препаратларини ишлаб чиқарилмоқда. Шуларни инобатга олиб ушбу ўсимликни экиб ўстиришни мақсад қилдик.

Тадқиқот услуги ва материаллари: Тадқиқотларимиз Тошкент фармацевтика институтининг иссиқхонасида, ўсимликнинг ўсиши ва ривожланиши (Т.А.Работнов) услуги бўйича олиб борилди.

Натижалар: Аюга ўсимлиги Lamiaceae оиласига мансуб кўп йиллик чала бута бўлиб, новда ва барглари сертукли, бироз кулрангли, қуритилганда қорайиш хусусиятига эга. Ушбу ўсимликни вегетатив усулда кўпайтиришни мақсад қилиб, октябр ойида ўсимликни новдалари ва илдизпояли қисмидан Сурхондарё вилояти, Бойсун тумани, Дарбанд қишлоғидан олиб келинди. Ўсимликнинг илдиз системаси ёғочлашган бўлиб, унинг устки қисмидаги новдалари кўчатларга бўлиниб, институт иссиқхонасига экилди. Аюга ўсимлиги табиий яшаш шароити тоғли ҳудуд бўлганлиги сабабли, экишга мўлжалланган тупроқ 5-6 гр суперфосфат, оҳақ тош билан аралаштирилди ва юмшатилади. 10 октябрда эгатларга тўрт тўп ўсимлик кўчатлари ўтказилди. Илдиз кўчатларини 20-25 см оралиғида экилди. Шу ўсимликларда биометрик ўлчашлар олиб борилди. Эгатларга ўтказилган кўчатлар парвариш қилиб, ҳар 10 кунда биринчи тартибли новдалар баландлиги, барглари сони, барг ўлчами, бўғим оралиғи, ўсимликнинг умумий диаметри кузатилиб борилди. Ўсимликнинг учки куртаклари тупроқдан 0,5- 1 см баландикда қолдирилди. Эгатларга ўтказилган кўчатларнинг ўсиши учун, намликни саклаб туриши натижасида, 7-10 кундан кейин биринчи тартибли новдаларининг ўсиш куртаклари ривожланаётганлиги кузатилади. Демак, бу вақтга келиб, ўсимликнинг илдиз тизими тупроқдаги сувда эриган озик моддалар билан меърида озиклана бошлаган. Ўсимликнинг умумий баландлиги 10-15 см ни ташкил этди. Ноябрь ойининг охирида биринчи тартибли новдаларнинг баландлиги 20,5±1,2 см бўлиб, бўғимдан бир жуфтдан яна барг чиқарди. Декабр ойида барглари сони 14 тага етганди, биринчи тартибли новдаларнинг бўғимларидан 4-6 та иккинчи тартибли новдалар ўса бошлади. Ўсимликнинг биринчи тартибли новдаларнинг баландлиги 25 см ни барг ўлчами 3,5, эни 1,5 см га етди. Бу даврда ўсимлик ер устки қисмлари ҳамда иккинчи тартибли новдалар тез ўсди. Илдиз тизимининг узунлиги 18 см га етганди. Март ойининг охири ва май ойларининг бошида ўсимликларнинг баландлиги 29-30 см га етиб қолди. Бу вақтда ўсимликнинг бўғим оралиғи 4,5-5 см, энг калта бўғим 0,5-1,0 см ни ташкил этди.

Хулоса: Олиб борилган кузатишлар шуни кўрсатдики Тошкент шароитида ўсган ўсимликнинг умумий баландлиги 29-30 см ни ташкил этди. Ўсимликнинг кўчат илдизлари тупроққа мосланиш хусусиятларини ҳосил қила олди. Ўсимликни экиш даврида тупроққа минерал ўғитлар билан бойитиш тавсия этилади. Хулоса қилиб айтиладиган бўлса аюга ўсимлигини вегетатив усулда кўпайтириш имконияти борлиги аниқланди.

Адабиётлар:

1. Холматов Ҳ.Х., Қосимов А. И. Доривор ўсимликлар: (Маълумотнома). – Т: Ибн Сино номидаги нашриёт-матбаа бирлашмаси, 1994. -368 б.
2. Белолипов И.В. Интродукция травянистых растений природной флоры Средней Азии (эколого-интродукционный анализ). – Ташкент: Фан, 1989. -152 с.

Бекназарова Н.С., Махмудов С.Д., Маматмусаева Н.Э., Сагдуллаев Б.Т. ЗАГОТОВКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ ИЗ КОНСКОГО ЩАВЕЛЯ RUMEX CONFERTUS

¹Институт биоорганической химии им А.С.Садыкова, г. Ташкент, Республика Узбекистан.

²Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент, Республика Узбекистан

E-mail: princessa_nury@mail.ru

При получении биологически активных веществ растительного происхождения одним из важных моментов являются своевременный сбор и правильная заготовка сырья.

Своевременность проведения этих мероприятий оказывает огромное влияние на качество и рентабельность получаемых конечных продуктов. При этом также следует учитывать из какой части растения выделяются биологически активные вещества и для этого необходимо изучить количественное соотношение отдельных частей растения и их химический состав.

Цель: данной работы было проведение товароведческого анализа и разработка метода заготовки растения *Rumex confertus*.

Материалы и методы исследования: для проведения исследования были использованы, собранные в период полного созревания надземная часть и корни растения *Rumex confertus*. Надземная часть растения достигала около 1,2-1,4 м в высоту, семена трехгранные светло-коричневого цвета, листья продолговатые с волнистыми краями.

Щавель конский обладает рядом лечебных свойств. В медицине используют корни, корневища и надземную часть растения (листья с черешками, цветки, плоды).

Данное растение применяют в качестве эффективного слабительного, вяжущего, противоглистного, кровоостанавливающего, ранозаживляющего, бактерицидного, противовоспалительного средства [1,2]. Данное исследование было посвящено изучению дубильных веществ в составе растения *Rumex confertus*, которые обеспечивают вяжущее и закрепляющее свойства при лечении заболеваний ЖКТ [3].

Для проведения экспериментов надземная часть растения была собрана в июле месяце, а корни корневища в сентябре 2016 г. на территории Ташкентской области. Перед сушкой растения были отсортированы. Толстые корневища разрезали продольно, а длинные корни поперёк. Сушку переработанных частей растений, разложенных тонким слоем (3-5 см), проводили естественным способом при комнатной температуре в проветриваемом помещении и в сушильном шкафу ШС-80-01СПУ при температуре от 40-50 °С при периодическом переворачивании. После сушки частей растения было проведено изучение фракционного состава и количественного соотношения отдельных частей растения *Rumex confertus*. Полученные результаты по изучению фракционного состава растения конского щавеля представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Результаты изучения фракционного состава растения *Rumex confertus*

Фракция растения	Длина растения, см	Масса фракции, г	Общая масса растения, г	Количественное распределение по фракциям, %
Семена	132,5	18,11	79,8	22,7
Стебель		22,26		27,9
Листья		19,71		24,7
Корень		19,63		24,6

После переработки растения, распределение по массе составило: семена (22,7%), стебель (27,9%), листья (24,7%) и корень (24,6%).

В результате использования способа естественного высушивания и метода инфракрасной сушки были получены высушенные цельные растения.

Выводы: Были разработаны оптимальные методы и условия сушки растения *Rumex confertus*, в результате чего было получено качественное сырье для получения биологически активной добавки.

Литература

1. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Федущак Н.К. «Щавель густой. *Rumex confertus* Wild»/ «Провизор» №1, №2, №3, 2004.
2. Чиков П.С. «Лекарственные растения», М.: Медицина, 2002.
3. Носов А.М. «Лекарственные растения в официальной и народной медицине». М: Изд-во Эксмо, 2005.

ЎЗБЕКИСТОН ФАРМАСЕВТИК ХАВАРНОМАСИ

1
2018

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

FARMASEVTIKA ISHINI TASHKIL ETISH
VA DORI VOSITALARI TEXNOLOGIYASI

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

FARMAKOGNOZIYA VA
FARMASEVTIK KIMYO

КОНТРОЛЬ

DORI VOSITALARNING
NOJO'YA TA'SIRLARI

РЕГИСТРАЦИЯ

FARMIN SPEKSIYA
MA'LUMOTLARI

FARMAKOLOGIYA

ISSN 2181-0311

Г.М. Дусчанова¹, Б.А. Нигматуллаев², Б.А. Абдурахмонов², Г.Б. Сатимов², Т. Рахимова¹
Анатомическое строение вегетативных и генеративных органов *Silybum marianum* (L.)
Gaertn. (сем. Asteraceae)

В статье приведены сведения об анатомическом строении вегетативных и генеративных органов *Silybum marianum* выращенного в условиях Ташкента, выявлены структурные особенности: лист мезоморфный, тип мезофилла дорсивентральный характерный для двудольных растений; основание стебля пучкового типа. Сравнительный анализ анатомического строения показал, что семенная кожура имеет общий план строения с другими представителями семейства *Asteraceae*.

G.M. Duschanova¹, B.A. Nigmatullaev², B.A. Abdurahmanov², G. Satimov², T. Rahimova¹
Anatomical structure of vegetative and generative organs *Silybum marianum* (L.)
Gaertn. (Asteraceae)

The article presents information on the anatomical structure of vegetative and generative organs *Silybum marianum* grown in conditions of Tashkent, structural features are revealed: a mesomorphic sheet, a type of mesophyll dorsiventral characteristic for dicotyledons; the base of the stem is of the beam type. A comparative analysis of the anatomical structure showed that the seminal peel has a general structure plan with other members of the *Asteraceae* family.

УДК 615.322

Н.С. Бекназарова¹, С.Д. Махмудов², Н.Н. Абрекова², Н.Э. Маматмусаева¹, Б.Т. Сагдуллаев².

ВЫДЕЛЕНИЕ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТЕНИЯ *RUMEX CONFERTUS*
RUMEX CONFERTUS ЁСИМЛИГИДАН ОШЛОВЧИ МОДДАЛАРНИ АЖРАТИШ

1. Ташкентский фармацевтический институт
2. Институт биоорганической химии АН РУз

R. confertus ёсимлигининг товаршунослик тахлили ўтказилди. Ёсимликиннинг турли орган ва тўқималаридан ошловчи моддаларни ажратишнинг оптимал шароитлари танланди. Тадқиқот натижаларига кўра, ошловчи моддаларнинг микдори ёсимликиннинг илдиз системасида кўпроқлиги, яъни 8,3% экалиги аниқланди. Шунингдек, захарли моддаларнинг микдори рухсат этилган меъёрдан ошмаслиги аниқланди. Бундан ташқари, симоб, кўргошин ва мишьякларнинг мутлақо мавжуд эмаслиги топилди.

Диарея является одним из симптомов многих заболеваний, которая сопровождается неприятной болью в области живота, коликами, повышением температуры и слабостью. Диареей принято считать состояние, характеризующееся учащенным жидким стулом с изменением его параметров. При несвоевременном лечении диарей быстро наступает обезвоживание организма, которое приводит к очень серьезным осложнениям, вплоть до летального исхода [1].

На сегодняшний день существует множество противодиарейных средств как природного, так и синтетического происхождения.

В народной медицине для лечения диарей часто рекомендуются настои, отвары и

растворы растительного происхождения. Одним из них является широко распространенное в Узбекистане растение - щавель конский *Rumex confertus*.

Конский щавель является многолетним травянистым растением, относящийся к сем. *Polygonaceae*. *R.confertus* произрастает на заливных лугах, открытых полянах, вдоль дорог и на сорных местах [2].

Полезные свойства конского щавеля обусловлены химическим составом. В различных частях растения содержится антрахинон, дубильные вещества пирокатехиновой группы, флавоноиды, витамин К, органические кислоты, смолы, эфирное масло, железо, аскорбиновую кислоту, рутин, каротин и многие другие.

Щавель используется как антибактериальное, спазмолитическое, седативное, отхаркивающее, закрепляющее, кровоостанавливающее и даже как желчегонное средство. Во многих работах, описывается, что вяжущее действие *R.confertus* обуславливается содержащимися дубильными веществами [3].

Несмотря, на высокую активность соединений из конского щавеля, в традиционной медицине используются только отвары из растения. Хотя следовало бы уделить более пристальное внимание выделению суммы дубильных веществ из растения и созданию на основе их противодиарейного препарата. Поэтому, целью данной работы было изучение выделения дубильных веществ из растения, поиск оптимальных условий извлечения их и проведение предварительной стандартизации.

Материалы и методы исследования. Для проведения данного исследования была заготовлена надземная и подземная части растения *R.confertus*. Надземная часть растения была собрана в июле, а корни и корневища в сентябре 2016 г. на территории Ташкентской области. Перед сушкой растения отсортировывались. Толстые корневища разрезали продольно, а длинные корни поперёк. Сушку переработанных частей растений, разложенных тонким слоем (3-5 см), проводили двумя способами. Первый- естественным способом при комнатной температуре в хорошо проветриваемом помещении и второй- в сушильном шкафу ШС-80-01СПУ при температуре не более 50⁰С при периодическом переворачивании [4].

В высушенном сырье было определено содержание дубильных веществ, остаточной влаги и установлено количественное соотношение отдельных частей растения (корни с корневищами, стебли, листья и семена).

Структурное строение корня и стебля растения определяли с помощью электронного микроскопа Leica Icc 50 объективом 10x10/0.22. Для этого небольшое количество образцов со свежесрезанным слоем (не менее 5 мг) помещали на предметное стекло микроскопа. Затем предметное стекло устанавливали на штатив микроскопа, настраивали фокусировку микроскопа до получения четкого изображения и делали снимок с помощью цифровой камеры.

Выделение дубильных веществ проводили методом мацерации в лабораторных перколяторах, вместимостью 3 л при комнатной температуре. Экстракция велась следующим образом: точная навеска сырья были помещены в отдельные перколяторы. При первом контакте

фаз экстрагент (спирт этиловый 50%) заливали до зеркального слоя и оставляли на 8 часов с последующим сливом полученного экстракта. При последующих двух экстракциях продолжительность экстракции составляла 4 ч и 6 ч соответственно. Извлечения далее сгущали на лабораторном ротаторном испарителе RE-2000A при температуре 40±50⁰С до получения густого экстракта.

В эксперименте были использованы различные части растения (корни и корневище, стебель с листьями и семенами), которые измельчались до необходимого размера.

Сумму дубильных веществ получали обработкой густого экстракта 96% этиловым спиртом с последующим фильтрованием. Полученный продукт высушивали в сушильном шкафу при температуре от 40±50⁰С.

Для подбора оптимальных условий выделения дубильных веществ мы исследовали влияние различных факторов, таких как: степень измельчения сырья, продолжительность экстракции и количества контактов фаз сырья и экстрагента (кратность) на процесс выделения дубильных веществ.

Для исключения использования необоснованно большого количества экстрагента, сокращения продолжительности экстракции и установления момента фазового равновесия была изучена динамика процесса, согласно методике [5].

Полученные при эксперименте извлечения анализировались. Содержание суммы дубильных веществ в сырье и извлечениях определяли титриметрическим методом, согласно ГФ XI, ч.1, стр. 286.

В полученных образцах также определялось количественное содержание тяжелых металлов и микроэлементов. Для этого использовался оптико-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной аргоновой плазмой Optima-2400DV(США).

Обсуждение результатов исследований. Остаточную влажность образцов (корни с корневищами, стебли, листья и семена) определяли на анализаторе влажности Model-“SF-1”. Рабочая температура влагомера составляет 105⁰С. Продолжительность измерения составляет 10 мин до достижения образцом постоянной массы. Для определения влажности берется точная навеска массой не менее 5 г, результат испытания отображается на экране прибора. Количественное содержание остаточной влажности для изученных образцов составила 4,8; 4,5; 3,9; 4,2 соответственно. Результаты представлены в табл.1.

Таблица 1

Результаты изучения количественного соотношения отдельных частей растения *Rumex confertus*

Части растения	Общая масса растения, г	Масса фракции, г	Влажность	Количественное соотношение фракций, %
Семена	79,8	18,11	4,2	22,7
Стебель		22,26	4,5	27,9
Листья		19,71	3,9	24,7
Корень		19,63	4,8	24,6

Из представленных данных в табл.1, мы можем видеть, что массовое распределение между различными органами растения почти одинаковое, но в тоже время по массовому распределению первое место занимают стебли.

Полнота извлечения целевого вещества в значительной степени зависит от степени измельчения растительного сырья. При поиске оптимального значения степени измельчения сырья мы использовали надземную часть растения, корни и корневища, которые были измельчены до различной степени: крупнее 10 см, 5-10 см, 2,5-5 см, мельче 2,5 см.

Учитывая специфику семян растения их измельчение не проводилось, так как для

полного извлечения действующих веществ достаточным было проведение их раздавливание.

Как и ожидалось (рис. 1), при более мелком измельчении сырья, выход дубильных веществ возрастал. Так, выход дубильных веществ из корней с корневищами при помоле сырья размером выше 10 см составил 3,7%, при 5-10 см – 4,2%, при 2,5 -5 см – 4,5%, а при менее 2,5 см – 4,7%. Из надземной части же, при использовании сырья размером выше 10 см достигнут выход– 1,2%, при помоле 5-10 см – 1,9%, при 2,5-5 см – 2,1% и при менее 2,5 см – 2,2%.

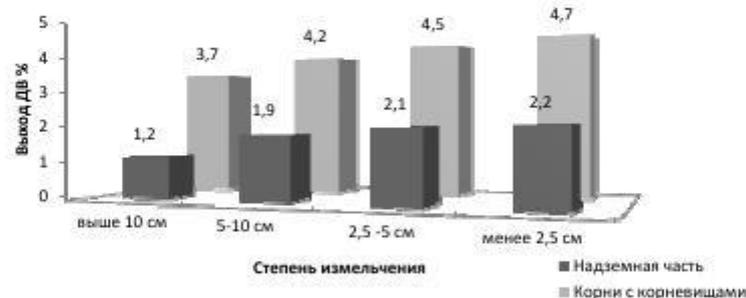


Рис 1. Результаты изучения степени измельчения сырья

Однако, учитывая, что чрезмерно тонкий помол сырья значительно усложняет фильтрацию полученного экстракта и к тому же, выход дубильных веществ из надземной части измельченных менее 2,5 см изменяется незначительно, наш выбор остановился на 5-10 см, а для корней – 2,5-5 см. Причиной того, что надземная часть сырья может быть менее измельченной, в сравнении с корнями, объясняется более пористой структурой стебля (рис. 2 и 3). Изучение динамики экстракции показало, что равновесная концентрация дубильных веществ при первом контакте фаз

достигается за – 8 ч, при втором – 6 ч, при третьем- 4 ч и при четвертом – 2 ч (табл. 2). Общий выход дубильных веществ подземной части и надземной части составил 8,3% и 5,1%, при этом при первой экстракции наибольший выход составил 4,2% и 2,1%, при второй – 2,3% и 1,5%, при третьей – 1,2% и 1,0% и четвертой – 0,6% и 0,5% соответственно. Четвертую экстракцию проводить не целесообразно из-за низкого выхода веществ, однако полученное извлечение возможно использовать при экстракции новой порции сырья.

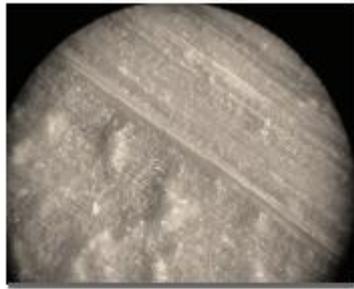


Рис. 2. Разрез корня под микроскопом



Рис. 3. Разрез стебля под микроскопом

Таблица 2

Результаты изучения динамики процесса экстракции

Контакт фаз	Время экстракции, ч	Выход, ДВ от содержания в сырье из корней, %	Выход, ДВ от содержания в сырье из надземной части, %
I	1	2,8	1,3
	2	3,5	1,6
	4	3,9	1,8
	6	4,1	2
	8	4,2	2,1
II	1	1,2	0,8
	2	1,8	1,2
	4	2,2	1,4
	6	2,3	1,5
III	1	0,9	0,5
	2	1,1	0,8
	4	1,2	1,0
IV	1	0,4	0,3
	2	0,6	0,5

На основе данных табл. 2, нами подготовлен рис. 3, на котором приведены кривые. На которых мы можем наблюдать, что с

истощением сырья снижается относительная скорость экстракции, о чем свидетельствует кривые.



Рис. 3. Влияние продолжительности экстракции на выход ДВ из *R. confertus*

В результате исследования количественного содержания дубильных веществ в полученных извлечениях показало, что при трехкратной экстракции в корнях растения шавеля конского содержится 8,3%, а в надземной части - 5,1%.

В табл.3 представлены результаты исследования количественного определения микро- и макроэлементов, согласно которому можно сказать, что содержание вредных веществ не превышало допустимых норм и не обнаружено наличие ртути, свинца и мышьяка.

Таблица 3

Количественное содержание тяжелых металлов и микроэлементов в *R.confertus*

№	Показатели	Наименование образца			
		Подземная часть		Надземная часть	
		мг/кг	%	мг/кг	%
1.	Фосфор	11275,85	1,12	12742,61	1,26
2.	Свинец	н/о	н/о	н/о	н/о
3.	Кадмий	0,0121	0,000121	0,0174	0,000174
4.	Ртуть	н/о	н/о	н/о	н/о
5.	Медь	11,6312	0,0011	24,6964	0,0024
6.	Цинк	142,7025	0,0142	135,6552	0,0135
7.	Мышьяк	н/о	н/о	н/о	н/о
8.	Натрий	30059,41	3	49837,52	4,98
9.	Калий	44435,534	4,44	74713,623	7,47
10.	Железо	420,651	0,042	588,066	0,058

Выводы

1. Установлено количественное распределение отдельных частей растения *R.confertus* и их структурное строение, что позволило выявить перспективность дальнейшего использования растения и структурное отличие сырья.

2. Выявлены оптимальные условия выделения дубильных веществ из конского щавеля, количественное определение суммы дубильных веществ и содержание микро- и макроэлементов в сырье. Наибольшее количество дубильных веществ содержится в

корнях растения (8,3%). При трехкратной экстракции корней растения со степенью измельчения 2-5 см и надземной части растения со степенью измельчения 5-10 см извлечение дубильных веществ: при первом контакте фаз за 8 часов 4,2% и 2,1%, при втором – за 6 ч 2,3% и 1,5% и при третьем – за 4 ч 1,2% и 1,0% соответственно.

3. Изучено количественное содержание тяжелых металлов и микроэлементов в сырье. Содержание токсичных веществ не превышало допустимых норм, а наличие ртути, свинца и мышьяка не обнаружено.

Литература

1. Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению. — 2008.
2. Блинова К.Ф. и др. Ботанико-фармакогностический словарь: Справ.пособие/ Под ред. К.Ф.Блиновой, Г.П.Яковлева.-М.:Высш.шк., 1990.
3. Зузук Б.М., Щавельгустой. *Rumexconfertus*Willd. (аналитический обзор) / Б.М. Зузук, Р.В. Куцук, Н.К.Федушак // Провизор. –2004. -№1.
4. Бекназарова Н.С., Махмудов С.Д., Маматмусаева Н.Э., Сагдуллаев Б.Т. Заготовка лекарственного сырья из конского щавеля *Rumex confertus*. Материалы научно-практической конференции «Фармация: Наука, образование, инновации и производство» (с международным участием), Ташкент, 2017.
5. Сагдуллаев Б.Т. Технология получения субстанций из растений *Alhagi pseudalhagi* Desv., *Codonopsis clematidea schrenk*, *Althaea armeniaca* Ten., *Plantago major* L. докт.диссер.- Ташкент, 2015 – 198 с.
6. Государственная Фармакопея СССР XI, выпуск 1, стр. 286.

Н.С. Бекназарова¹, С.Д. Махмудов², Н.Н. Абрекова², Н.Э. Маматмусаева¹, Б.Т. Сагдуллаев².
Выделение дубильных веществ из растения *rútex confértus*

Был проведен товароведческий анализ растения конский щавель *R.confértus*. Найдены оптимальные условия выделения дубильных веществ из различных частей растения. В результате исследования установлено, что наибольшее количество дубильных веществ содержится в корнях растения 8,3%. Также определено, что содержание токсичных веществ не превышало допустимых норм, а наличие ртути, свинца и мышьяка не обнаружено.

N.S. Beknazarova¹, S.D. Mahmudov², N.N. Abrekova², N.E. Mamatmusaeva¹, B.T. Sagdullaev²
Obtaining of tannins from horse sorrel *R. Confertus*

A commodity analysis of the horse sorrel *R. confertus* was conducted. Optimal conditions for the separation of tannins from various parts of the plant are found. As a result of the study, it was found that the greatest amount of tannins is contained in the roots of the plant 8.3%. It was also determined that the content of toxic substances did not exceed the permissible standards, and the presence of mercury, lead and arsenic was not detected.

УДК 615.074

С.Д. Махмудов², Н.С. Бекназарова¹, Н.Э. Маматмусаева¹, Б.Т. Сагдуллаев²

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАСТЕНИЯ
ЩАВЕЛЯ КОНСКОГО (*RÚMEX CONFÉRTUS*)

ОТҚУЛОҚ (*R. CONFERTUS*) ЎСИМЛИГИДАН АЖРАТИЛГАН ОШЛОВЧИ
МОДДАЛАРНИ СТАНДАРТЛАШ

1. Ташкентский фармацевтический институт
2. Институт биоорганической химии АН РУз

Отқулоқ (*R. confertus*) ўсимлиги пояси, илдизи, уруғи ва баргидан ажратилган ошловчи моддаларга сифат реакциялари ўтказилди. Олинган натижаларга кўра, ажратилган ошловчи моддалар аралаш – гидролизланувчи ва конденсацияланувчи ошловчи моддалардан иборат эканлиги аниқланди. Хом ашёдаги ошловчи моддаларнинг микдорий таҳлили перманганатометрия усулида ўтказилди. Микдорий таҳлил асосида ўсимлиқнинг алоҳида қисмларидаги ошловчи моддаларнинг микдори аниқланди. Ошловчи моддаларнинг микдори отқулоқ ўсимлиги илдизиди 8,9%, уруғида 5,3%, баргида 1,4%, поясида эса 0,6% эканлиги маълум бўлди. Ошловчи моддаларни ажратишнинг оптимал шароитларини танлаш мақсадида отқулоқ ўсимлигининг алоҳида органлари (илдизи, уруғи, барги ва пояси) микроскопик текширувдан ўтказилди.

Дубильными веществами называются растительные полифенольные соединения с варьирующей молекулярной массой от 500 до 3000, обладающие вяжущим вкусом. Дубильные вещества делятся на две большие группы: гидролизуемые и конденсированные. Гидролизуемые дубильные вещества, распадающиеся в условиях кислотного или энзиматического гидролиза на простейшие составные части, включают галлотанины, эллаготанины и несакхаридные эфиры карбоновых кислот. Конденсированные дубильные вещества, не распадающиеся под действием кислот, а образующие продукты конденсации- флюбафены, подразделяют на производные флаван-3-олов, флаван-3,4-диолов, окситильбенов [1].

Дубильные вещества находят широкое применение в фармации, они обладают вяжущим, противовоспалительным, бактерицидным и кровоостанавливающим действием, которое основано на способности связываться с белками с образованием плотных альбуминатов. Кроме того, они способны образовывать осадки с алкалоидами, сердечными гликозидами, солями тяжелых металлов, что позволяет использовать их в качестве антидотов при отравлении этими веществами. Многогранность медицинского применения делает эту группу биологически активных веществ интересной для поиска и изучения новых источников сырья содержащего дубильные вещества [1].

Дубильные вещества можно обнаружить в различных частях растения – корнях, плодах, листьях и семенах. Дубильные вещества содержатся во многих продуктах питания, имеющих растительное происхождение – чае, кофе, хурме, чернике, айве, гранате, винограде, орехах и других продуктах. Среди деревьев больше всего дубильные вещества содержат ива, сосна, осина, вереск, бук.

На способность растения накапливать дубильные вещества оказывают влияние биологические факторы: количество солнца, влажность почвы, время суток и т.д. Причем для каждого растения существуют свои закономерности, определяющие индивидуальный уровень дубильных веществ. А специфическая закономерность состоит в том, что молодые растения более богаты дубильными веществами, чем старые.

В растении щавель конского (*R.confertus* сем.Polygonaceae), являющимся многолетним травянистым растением, содержание дубильных веществ варьирует в зависимости от органа растения и периода вегетации. В корнях содержание дубильных веществ составляет около 8-15%, в стеблях – до 1%, в листьях – 1-2% и в семенах – 3-5%. Согласно литературным данным [3], в надземной части растения высокое содержание дубильных веществ достигается в период созревания семян, а в корнях и корневищах – после отмирания надземной части.

Ранее нами проведено исследование растения щавель конского и были извлечены дубильные вещества. Предварительные результаты показали, что полученная сумма веществ обладает вяжущим свойством, что свидетельствует о перспективности создания нового лекарственного препарата для лечения диарей.

Поэтому, целью данной работы является стандартизация полученных продуктов из растения щавель конский (*R.confertus*).

Материалы и методы исследования. Объектами исследования были корни, семена, листья и стебли растения щавель конский, собранные на территории Ташкентской области.

Для проведения стандартизации дубильных веществ щавеля конского проведены качественный и количественный анализ этих соединений в растительном сырье (корни, семена, листья и стебли) и полученных извлечениях. Качественные реакции на дубильные вещества можно разделить на две группы: реакции, основанные на осаждении, и цветные реакции [3].

Для проведения качественных реакций использовали извлечения дубильных веществ из сырья, полученные методом экстракции горячей водой при общем соотношении сырья и воды (гидромодуль) 1:10 согласно методике изложенной в ГФ XI.

К реакциям осаждения относятся взаимодействие дубильных веществ со следующими реактивами – с 1% раствором желатина, приготовленном на 10% растворе натрия хлорида, с солями алкалоидов, 5% раствором бихромата калия, с 10% раствором уксуснокислого свинца, с бромной водой и со смесью 40% раствора формальдегида и концентрированной хлористоводородной кислоты, а к цветным реакциям – с железоаммониевыми квасцами.[1, 2, 4].

Для количественного определения дубильных веществ используют такие методы, как гравиметрия (основанная на количественном осаждении дубильных веществ желатином, солями тяжелых металлов и т.п.), титриметрия (основанная на окислительных реакциях, прежде всего с перманганатом калия), фотоэлектроколориметрия (основанная на способности дубильных веществ образовывать устойчивые окрашенные продукты реакции с солями окисного железа, фосфорновольфрамовой кислотой и т.д), спектрофотометрия (основанная на сравнительном анализе оптической плотности стандартного и исследуемого образцов) и другие [5, 7].

Однако как следует из литературных данных [6], наиболее приемлемым из используемых методов в виду экономичности, точности и простоте выполнения используется метод перманганатометрии. Этот метод основан на легкой окисляемости дубильных веществ калием марганцовокислым в кислой среде в присутствии индигосульфокислоты. В конечной точке титрования окраска раствора изменяется от синего до золотисто-желтого цвета [4].

Количественное определение дубильных веществ методом перманганатометрии проводили следующим образом: около 2,0 г (точная навеска) измельченного сырья щавеля конского, просеянного сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм, заливали 250 мл кипящей воды и нагревали на водяной бане в течение 30 минут при частом перемешивании. Затем в течение 30 минут извлечение отстаивали при комнатной температуре и фильтровали через бумажный складчатый фильтр в колбу емкостью 100 мл и доводили объем раствора водой до метки. 25 мл извлечения помещали в коническую колбу вместимостью 1 л, добавляли 750 мл воды,

25 мл раствора индигосульфоновой кислоты и титровали при постоянном перемешивании 0,02 моль/л перманганатом калия до золотисто-желтого окрашивания.

Параллельно проводили контрольный опыт. 1 мл раствора перманганата калия (0,02 моль/л) соответствует 0,004157 г дубильных веществ в пересчете на танин. Количественное содержание суммы дубильных веществ в пересчете на танин (X), в процентах, вычисляли по формуле 1:

$$X = \frac{(V - V1) \times 0,004157 \times 250 \times 100 \times 100}{m \times 25 \times (100 - W)} \quad (1)$$

где, V – объем раствора калия перманганата (0,02 моль/л), израсходованный на титрование извлечения, в мл;

V1 – объем раствора калия перманганата (0,02 моль/л), израсходованный на титрование в контрольном опыте, в мл;

m – навеска сырья, г;

0,004157 – количество дубильных веществ, соответствующих 1 мл раствора калия перманганата (0,02 моль/л) (в пересчете на танин), в г;

W – потеря в массе при высушивании сырья, в % [8].

Также было изучено структурное строение отдельных частей растения щавеля конского. Подготовку микропрепарата вели путем предварительного нагревания сырья (корни, семена, листья и стебли) в воде. В термостойкую колбу вместимостью 50 мл помещали до 10 г сырья, заливали «до зеркального слоя» водой очищенной и кипятили на водяной бане в течение 10 мин. Затем колбу охлаждали и сырье переносили в чашку Петри, заливали спирто-водно-глицериновой смесью (1:1:1). Далее выдерживали сырье при комнатной температуре в течение 2 ч для набухания.

Просветление микропрепарата проводили следующим образом: кусочки сырья кипятили в растворе хлоралгидрата, разведенного водой (1:1), в течение 5-10 мин. Просветленные кусочки сырья помещали на предметное стекло в каплю раствора хлоралгидрата или глицерина. Объекты для микроскопии накрывали покровным стеклом и рассматривали под микроскопом Leica 50 объективом при увеличении 10x10/0.22 [3].

Обсуждение результатов исследований. Результаты проведения качественного исследования представлены в сводной табл. 1.

Таблица 1

Результаты проведения качественных реакций на дубильные вещества извлеченных из различных частей растения *R.confertus*

№	Реактив	Результаты в извлечении из:			
		корни	семена	листья	стебли
1.	1% раствор желатина	помутнение, исчезающее при добавлении реактива			
2.	Сульфат хинина	белый осадок	белый осадок	белый осадок	белый осадок
3.	5% раствор бихромата калия	коричневая муть	коричневая муть	коричневая муть	коричневая муть
4.	10% раствор уксуснокислого свинца	хлопьевидный осадок белого цвета			
5.	Бромная вода	хлопьевидный осадок белого цвета			
6.	1) 10% раствор уксуснокислого свинца 2) железоммониевые квасцы	белый осадок черно-зеленое окрашивание	белый осадок черно-зеленое окрашивание	белый осадок черно-зеленое окрашивание	белый осадок черно-зеленое окрашивание
7.	Смесь 40% раствора формальдегида и концентрированной хлористоводородной кислоты	белый осадок	белый осадок	белый осадок	белый осадок

На основании проведенных качественных реакций в исследуемых образцах выявлено, что появление осадка после реакции с 10% раствором уксуснокислого свинца доказывает наличие гидролизуемых дубильных веществ во всех частях растения, а также при появлении осадка в реакциях со смесью 40% раствора

формальдегида и концентрированной хлористоводородной кислоты, с бромной водой и с железоммониевыми квасцами характеризует наличие дубильных веществ конденсированной группы.

Поэтому можно утверждать, что корни, семена, листья и стебли растения щавеля

конского (*R.confertus*) содержат смешанную группу дубильных веществ - гидролизуемые и конденсированные.

Результаты количественного содержания суммы дубильных веществ методом перманганатометрии представлены на рис.1.

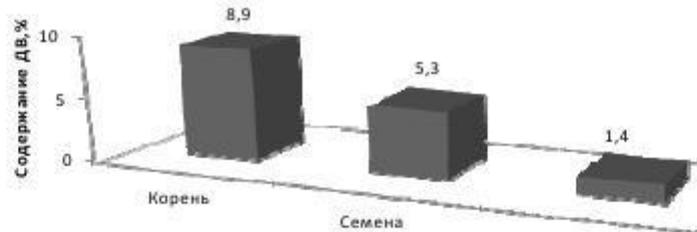


Рис.1. Результаты количественного анализа перманганатометрическим методом

На основе полученных данных (рис.1), видно что самое высокое содержание дубильных веществ находится в корнях шавеля конского. Как следовало ожидать содержание дубильных веществ в корне, семени, листьях и стебле составило 8,9%, 5,3%, 1,4% и 0,6% соответственно, что в свою очередь соответствует данным литературных источников [3].

Результаты проведенного микроскопического исследования показали, убывание

пористости при визуальном осмотре структуры отдельных частей растения шавеля конского в следующей последовательности: стебель, листья, семена и корень (рис. 2, 3, 4 и 5). Пористость сырья влияет на поглощаемость экстрагента и позволяет подобрать оптимальное их количество в процессе экстракции. Эти данные будут использованы в будущем при подборе оптимальных условий получения целевых продуктов из различных частей растения шавеля конского.



Рис.2. Разрез корня под микроскопом



Рис.3. Разрез стебля под микроскопом

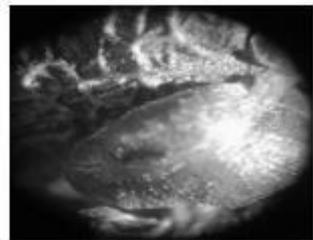


Рис.4. Разрез семени под микроскопом

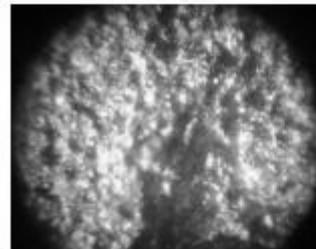


Рис.5. Разрез листа под микроскопом

Выводы. 1. Проведены качественные реакции на дубильные вещества в извлечениях, полученных из корней, семени, листьев и стебля растения шавель конский (*R.confertus*).

Полученные результаты показали присутствие смешанной группы дубильных веществ, состоящих из гидролизуемых и конденсированных.

2. Проведен количественный анализ дубильных веществ в сырье методом перманганатометрии. На основании полученных данных определено количественное содержание дубильных веществ в отдельных частях растения щавеля конского, которое в корнях, семенах, листьях и стебле составляет 8,9%, 5,3%, 1,4% и 0,6% соответственно.
3. Проведено микроскопическое исследование отдельных частей растения щавеля конского для дальнейшего подбора оптимальных условий получения дубильных веществ из них.

Литература

1. Исламбеков Ш.Ю., Каримджанов А.К., Мавлянов С.М. Растительные дубильные вещества//Химия природных соединений. 1990. №3. С. 293–307.
2. Запрометов М.Н. Фенольные соединения. М., 1993. 358 с.
3. Зузук. Б.М., Щавельгустой. *Rumex confertus* Willd. (аналитический обзор)/Б.М. Зузук, Р.В. Кузник, Н.К.Федушак // Провизор. –2004. -№1.
4. Химический анализ лекарственных растений/Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронич. М., 1983. 175 с.
5. Кемертелидзе Э.П., Явич П.А., Сарабунович А.Г. Количественное определение танина//Фармация. 1984. №4. С. 34–37.
6. Федосеева Л.М. Расчет эффективности процесса экстракции бурых листьев бадана толстолистного // Химия
7. Хворост О.П., Беликов В.В., Сербин А.Г., Комиссаренко Н.Ф. Сравнительная количественная оценка содержания дубильных веществ у *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn.//Растительные ресурсы. 1986. Т. 22. Вып. 2. С. 258–262.
8. Государственная фармакопея СССР XI издания. Вып. 1. М., 1987.

С.Д. Махмудов², Н.С. Бекназарова¹, Н.Э. Маматмусаева¹, Б.Т. Сагдуллаев².
Стандартизация дубильных веществ, полученных из растения щавеля конского
(*Rumex confertus*)

Проведены качественные реакции на дубильные вещества в извлечениях, полученных из корней, семян, листьев и стебля растения щавеля конского (*R. confertus*). Полученные результаты показали присутствие смешанной группы дубильных веществ, состоящих из гидролизуемых и конденсированных. Проведен количественный анализ дубильных веществ в растительном сырье методом перманганатометрии. На основании данного анализа определено количественное содержание дубильных веществ в отдельных частях растения, которое составило в корнях, семенах, листьях и стебле 8,9%, 5,3%, 1,4% и 0,6% соответственно. Проведено микроскопическое исследование отдельных частей растения щавеля конского для дальнейшего подбора оптимальных условий получения дубильных веществ из них.

S.D. Mahmudov², N.S. Beknazarova¹, N.E. Mamatmusaeva¹, B.T. Sagdullaev²
Standardization of substituted substances from sorrel horse (*Rumex confertus*)

Qualitative reactions to tannins in extracts obtained from the roots, seeds, leaves and stems of the sorrel horse (*R. confertus*) were carried out. The obtained results showed the presence of a mixed group of tannins, consisting of hydrolyzed and condensed. Quantitative analysis of tannins in raw materials by the method of permanganometry was carried out. On the basis of this analysis, the quantitative content of tannins in some parts of the plant, sorrel horse was revealed. The content of tannins in roots, seeds, leaves and stems was 8.9%, 5.3%, 1.4% and 0.6%, respectively. A microscopic examination of individual parts of the plant was carried out with sorrel horse for further selection of optimal conditions for obtaining tannins from individual parts of the sorrel horse (roots, seeds, leaves and stems).

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

**“ФАОЛ ТАДБИРКОРЛИК, ИННОВАЦИОН ҲОЯЛАР ВА
ТЕХНОЛОГИЯЛАРНИ ҚўЛЛАБ-ҚУВВАТЛАШ йили”
ГА БАҒИШЛАНГАН
ТАЛАБАЛАР ИЛМИЙ ЖАМИЯТИНИНГ АНЪАНАВИЙ
75-ИЛМИЙ АНЖУМАН
МАТЕРИАЛЛАРИ**

**23-24 май, 2018 йил
Тошкент, Ўзбекистон**

ПОДБОР ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТЕНИЯ *RUMEX CONFERTUS*

Бекназарова Н.С.², Абрекова Н.Н.¹, Махмудов С.Д.¹, Маматмусаева Н.Э.², Сагдуллаев Б.Т.¹.

¹ Институт биоорганической химии им А.С. Садыкова, г. Ташкент, Республика Узбекистан.

² Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан.

E-mail: princessa_nury@mail.ru, тел. +998913850399

Щавель конский *R.confertus*. являясь весьма распространенным в нашей стране, обладает множествами полезными свойствами. Щавель используется как антибактериальное, спазмолитическое, седативное, отхаркивающее, закрепляющее, кровоостанавливающее и даже как желчегонное средство. Во многих работах, описывается, что вяжущее действие *R.confertus* обуславливается содержащимися дубильными веществами.

Ранее нами были получены сухие экстракты из корней и надземной части растения *Rumex confertus*, обладающие закрепляющим эффектом.

В связи с вышеизложенным, была разработана технология получения сухого экстракта из корня и надземной части растения *R. confertus*, обладающего закрепляющим эффектом[1].

Цель работы: Поиск оптимальных условий извлечения дубильных веществ из растения *Rumex confertus*.

Материалы и методы исследования: При подборе оптимальных условий выделения дубильных веществ мы исследовали влияние следующих факторов: степень измельчения сырья, гидромодуль, температура, а также была изучена динамика процесса экстракции для предотвращения необоснованной траты времени и экстрагента.

При поиске оптимального значения степени измельчения сырья мы проводили экстракцию с корнем и надземной частью растения, которые были измельчены до различной степени: крупнее 10 см, 5-10 см, 2,5-5 см, мельче 2,5 см [2].

При подборе оптимального гидромодуля экстракцию проводили с сырьем со степенью измельчения корня 2,5-5 см и надземной части 5-10 см проводили при однократном гидромодуле 1:3; 1:5; 1:7; 1:10 с учетом коэффициента влагопоглощения [3].

Изучение влияния температуры на процессе экстракции дубильных веществ выполняли при комнатной температуре (18-20⁰С), при 30-40⁰С и при 40-50⁰С.

Динамику экстракции изучали при периодическом замене насыщенного экстрагента до полного истощения сырья [2].

Полученные результаты: Таким образом, в результате подбора оптимального степени измельчения сырья выход дубильных веществ из корней с корневищами при помоле размером выше 10 см составил 3,7 %, при 5-10 см – 4,2 %, при 2,5 -5 см – 4,5% и при менее 2,5 см – 4,7%, а из надземной части же, размером выше 10 см достигнут выход– 1,2 %, при помоле 5-10 см – 1,9%, при 2,5-5 см – 2,1 % и при менее 2,5см – 2,2 %. Однако, при чрезмерном тонком помоле сырья значительно усложняет фильтрацию полученного экстрагента и выход дубильных веществ из надземной части измельченных менее 2,5 см изменяется незначительно, оптимальными размерами частиц явились - 5-10 см, а для корней – 2,5-5см.

При увеличении общего гидромодуля до 1:5 происходит существенное увеличение выхода дубильных веществ (с 5,06 до 9,78% в корнях и 1,18 до 5,51% в надземной части щавеля конского). При дальнейшем повышении гидромодуля наблюдается небольшое повышение выхода целевого продукта до 9,96% и 6,11% соответственно, но со значительным увеличением расхода экстрагента.

Влияние температуры на выход дубильных веществ в корнях и надземной части растения *R.confertus* не оказывает особого влияния, в связи с этим оптимальной температурой процесса экстракции является 18-20 °С.

Изучение динамики экстракции показало, что равновесная концентрация дубильных веществ при первом контакте фаз достигается за – 8 ч, при втором – 6 ч, при третьем- 4 ч и при четвертом – 2 ч. В результате общий выход дубильных веществ подземной части и надземной части составил 8,3% и 5,1%.

Выводы: Установлено, что при трехкратной экстракции корней растения со степенью измельчения 2-5 см и надземной части растения со степенью измельчения 5-10 см при общем гидромодуле 1:5 и комнатной температуре общий выход дубильных веществ составил 10,9 % и 5,8 % соответственно.

Литература: 1.Зайцева, Н.В. Научное обоснование целесообразности применения в медицине различных органов шавеля конского (*Rumex confertus Willd.*) / Н.В. Зайцева, В.А. Куркин, Е.В. Авдеева // Традиционная медицина.- 2012.- №5.- С. 244-247. 2. Утурин Н. Н... Экстрагирование, экстракция // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона : в 86 т. (82 т. и 4 доп.). — С Пб., 1890—1907. 3. Сагдуллаев Б.Т. Технология получения субстанций из растений *Alhagi pseudalhagi Desv., Codonopsis clematidea schrenk, Althaea armeniaca Ten., Plantago major L.* докт.диссер.- Ташкент, 2015 – 198 с.

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТЕНИЯ *RUMEX CONFERTUS*

Бекназарова Н.С.², Абрекова Н.Н.¹, Махмудов С.Д.¹, Маматмусаева Н.Э.²,
Сагдуллаев Б.Т.¹.

¹Институт биоорганической химии им А.С. Садькова, г. Ташкент, Республика Узбекистан.

²Ташкентский фармацевтический институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан.

E-mail: princessa_nury@mail.ru, тел. +998913850399

Актуальность работы. На сегодняшний день существует множество противодиарейных средств как природного, так и синтетического происхождения.

В народной медицине для лечения диареи часто рекомендуются настои, отвары и растворы растительного происхождения. Одним из них является широко распространенное в Узбекистане растение шавель конский *R.confertus*. На высокую активность соединений из конского шавеля, в традиционной медицине используются только отвары из растения. Хотя следовало бы уделить более пристальное внимание выделению суммы дубильных веществ из растения и созданию на основе их противодиарейного препарата.

Ранее нами были получены сухие экстракты из корней и надземной части растения *Rumex confertus*., обладающие закрепляющим эффектом.

Цель: Изучение общей токсикологии дубильных веществ, полученных из корней и надземной части растения *Rumex confertus* (№1 и №2 соответственно).

Методы: Определение острой токсичности образцов №1 и №2 проводили по методу Литчфила и Уилкоксона на белых мышах, самцах, массой 22±2,0 г по 6 животных в каждой группе. Все фармакологические исследования проводили на здоровых половозрелых животных (мышях) прошедших карантин не менее 10-14 дней.

Испытуемые препараты вводили внутривентрально, однократно специальным зондом в дозах от 1000 до 5000 мг/кг, в виде 10-18% раствора. За животными вели наблюдение ежедневно в течение первого дня эксперимента в условиях лаборатории, при этом в качестве показателей функционального состояния животных использовали выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные

судороги и гибель. Далее ежедневно, в течение 2-х недель в условиях вивария, у животных всех групп вели наблюдения за общим состоянием и активностью, особенностями поведения, частотой и глубиной дыхательных движений, состоянием волосяного и кожного покрова, положением хвоста, количеством и консистенцией фекальных масс, частотой мочеиспускания, изменением массы тела и др. показателями. Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище. В конце эксперимента вычисляли среднесмертельную дозу (ЛД₅₀) и определяли класс токсичности.

Результаты: Изучение общего действия образцов №1 и №2 показало, что при введении препаратов в дозах 1000, 2000, 2500 и 3000 мг/кг общее состояние животных не изменилось, частота, и глубина дыхательных движений была в пределах нормы. При пероральном введении соединений №1 и №2 в дозах 4000, 5000 мг/кг в течение 20-25 минут наблюдали небольшую тахикардию.

В результате проведенных исследований, гибели животных в исследуемых дозах не произошло. Введение препаратов в более высоких дозах было технически невозможно.

Таким образом, препараты №1 и №2 относятся к IV классу малотоксичных соединений. ЛД₅₀ ≥ 5000 мг/кг.

Выводы: Была изучена общая токсикология дубильных веществ, полученных из корней и надземной части растения *Rimex confertus.*, в результате чего выяснилось, что оба образца относятся к IV классу малотоксичных соединений.

Литература: 1. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных веществ. Москва, 2008.- С.27-30. 2. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта // Л. «Медгиз», 1963. 3. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // Под редакцией Миронова А.Н., С. 13-41.