

**БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ****ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ  
ИЗ КОРНЕЙ INULA GRANDIS****Дусматова Дилноза Эргашбоевна**

мл. науч. сотрудник Института химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова АН РУз,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [doctor.dusmatova@mail.ru](mailto:doctor.dusmatova@mail.ru)

**Маматханова Мунирахон Ахматхон қизи**

канд. техн. наук, старший научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории  
Института химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова АН РУз,  
Узбекистан, г. Ташкент.  
E-mail: [munir\\_05@mail.ru](mailto:munir_05@mail.ru)

**Ботиров Рузали Анварович**

PhD, младший научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории  
Института химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова АН РУз,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [botiroovr@mail.ru](mailto:botiroovr@mail.ru)

**Хажисбаев Темурбек Атаханович**

мл. науч. сотрудник экспериментально-технологической лаборатории  
Института химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова АН  
Узбекистан, г. Ташкент,  
E-mail: [hajibayev84@mail.ru](mailto:hajibayev84@mail.ru)

**Мухаматханова Римма Фаильевна**

PhD, старший научный сотрудник лаборатории химии кумаринов и терпеноидов  
Института химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова АН РУз,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [rimmaraya@rambler.ru](mailto:rimmaraya@rambler.ru)

**Шамьянов Ильдар Джамильевич**

Заведующий лабораторией химии кумаринов и терпеноидов  
Института химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова АН РУз,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [i.shatyanov@mail.ru](mailto:i.shatyanov@mail.ru)

**Халилов Равшанжон Муратджанович**

д-р техн. наук, старший научный сотрудник экспериментально-технологической лаборатории  
Института химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова АН РУз,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: [dr.khalilov@inbox.ru](mailto:dr.khalilov@inbox.ru)

**INVESTIGATION OF THE PROCESS OF EXTRACTION THE SESQUITERPENE LACTONES  
FROM ROOTS OF INULA GRANDIS****D. Dusmatova**

junior researcher of the laboratory of chemistry of coumarins and terpenoids,  
acad. S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances,  
Uzbekistan, Tashkent

**M. Mamatkhanova**

PhD, senior researcher of the experimental technological laboratory,  
acad. S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances,  
Uzbekistan, Tashkent

**R. Botirov**

*PhD, junior researcher of the experimental technological laboratory,  
acad. S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances,  
Uzbekistan, Tashkent*

**T. Khajibayev**

*junior researcher of the experimental technological laboratory,  
acad. S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances,  
Uzbekistan, Tashkent*

**R. Mukhamatkhanova**

*Head of the laboratory of chemistry of coumarins and terpenoids,  
acad. S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances,  
Uzbekistan, Tashkent*

**I. Shamyaynov**

*Head of the laboratory of chemistry of coumarins and terpenoids,  
acad. S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances,  
Uzbekistan, Tashkent*

**R. Khalilov**

*Doctor of sciences, senior researcher of the experimental technological laboratory,  
acad. S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances,  
Uzbekistan, Tashkent*

#### АННОТАЦИЯ

Для разработки технологии получения субстанции суммы сесквитерпеновых лактонов (СЛ) из корней *Inula grandis* определены основные факторы, влияющие на процесс экстракции. Установлено, что четырехкратная экстракция корней *Inula grandis* с размерами частиц не более 7 мм 80%-ным этиловым спиртом при температуре 60°C дает возможность выделить сумму СЛ с выходом более 95% от содержания в сырье.

#### ABSTRACT

For the development of technology for obtaining the substance of the sum of sesquiterpene lactones from the roots of *Inula grandis*, the main factors affecting from the extractions process were found. It was established, that foretime extraction of crushed plant materials with particle sizes of 7 mm by 80% ethanol at 60°C was possibility isolated of the sum of sesquiterpene lactones with the yield more 95% to the content of raw material.

**Ключевые слова:** девясил большой, сесквитерпеновые лактоны, технология, экстракция.

**Keywords:** *Inula grandis*, sesquiterpene lactones, technology, extraction.

#### ВВЕДЕНИЕ

Сесквитерпеновые лактоны (СЛ), обладая широким спектром биологической активности, являются перспективными объектами для разработки на их основе новых лекарственных препаратов. Эти соединения продуцируются растениями семейства астровых (сложноцветных), в частности, ими богаты растения рода *Inula* L. (девясил).

Девясил – род растений семейства *Астровые* (*Asteraceae*) *порядка Астроцветные* (*Asterales*), имеет около двадцати видов, девять из которых произрастают в Узбекистане. *Inula grandis* Schrenk. (девясил крупнолистный – синоним *Inula macrophylla* Kar. et Kir.) широко распространен в Средней Азии. В Узбекистане этот вид произрастает от предгорий до среднего пояса гор Угамского, Пскемского, Чаткальского, Кураминского, Ферганского, Туркестанского, Нурагинского и Гиссарского хребтов [1].

Девясил большой в народной медицине применяется при туберкулезе, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, бруцеллезе, и как противогельминтное средство [2]. При лечении отваром язвы желудка

и 12-перстной кишки, гастритов, дуоденитов, перидуоденитов, хронических запоров, в условиях клинических испытаний получены положительные результаты, особенно значительные улучшения, наблюдались при лечении рака желудка [3].

Применение растения в народной медицине обусловлено, вероятно, наличием в его составе биологически активных СЛ.

Ранними фитохимическими исследованиями было установлено, что корни *Inula grandis*, произрастающего в Средней Азии продуцирует углеводы и СЛ [2], такие как алантолактон, изоалантолактон, грандин, гранилин, игалан, игалин, ивалин, караброн [4-8]. Вышеуказанная сумма лактонов входит в состав комплексного антигельминтного препарата «Гельминтабс», разработанного в Институте химии растительных веществ АН РУз.

Для разработки технологии производства суммы СЛ из корней *Inula grandis* нами были изучены факторы, влияющие на процесс экстракции.

Экстрагирование биологически активных веществ из растительного сырья является одной из основных стадий переработки [9].

Эффективность процесса экстрагирования зависит от многих факторов, основными, из которых являются концентрация экстрагента, продолжительность процесса, температура, степень измельченности сырья. Поэтому, изучение процесса экстракции биологических активных веществ из растительного сырья является определяющей в технологическом процессе.

Для разработки технологии получения субстанции очищенной суммы СЛ из корней девясила большого необходимо изучить процесс экстракции и определить факторы, влияющие на данный процесс.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Известно, что экстрагирование природных соединений зависит от многих факторов, каждый из которых в большей или меньшей степени влияет на выход конечного продукта.

Исследования проводили на основе однофакторных экспериментов с целью сбора априорной информации, т.е. в каждом опыте изменяли параметры только одного из факторов, влияющих на процесс, остальные оставляли неизменными. Поэтому для оценки степени их влияния на экстракцию, а также определение условий максимального выхода суммы СЛ из корней девясила большого мы применяли метод математического планирования эксперимента по Боксу–Уилсону [10].

Согласно априорной информации, выбрали основные факторы, влияющие на процесс извлечения СЛ из сырья. Дальнейший поиск оптимальных условий ведения процесса проводили методом математического планирования эксперимента по Боксу–Уилсону. При этом варьировали следующими факторами: концентрация экстрагента ( $X_1$ ) от 60% до 80%; степень измельчения сырья ( $X_2$ ) от 3 до 7 мм; продолжительность экстракции ( $X_3$ ) от 4 до 8 час; температура экстракции ( $X_4$ ) от 20 до 60 °С. На основе априорной информации (в данном случае результатов однофакторных экспериментов) выбрали факторы, в наибольшей степени влияющие на экстракцию и установили для них следующие основные уровни и интервалы варьирования (табл. 1).

Параметром оптимизации служил выход экстрактивных веществ при первом контакте фаз. Во всех опытах количество сырья и метод выделения были идентичными. В опытах использовали 0,5 кг воздушно-сухого сырья в статических условиях с содержанием СЛ 1,2%.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Переменными факторами, влияющими на выход суммы СЛ, явились: концентрация экстрагента, степень измельчения сырья, продолжительность экстракции и температура настаивания (табл. 1).

Таблица 1.

Факторы и интервалы варьирования

Факторы	Уровни варьирования			Интервал варьирования	Единица измерения
	нижний	основной	верхний		
$X_1$	60	70	80	10	%
$X_2$	3	5	7	2	мм
$X_3$	4	6	8	2	ч
$X_4$	20	40	60	20	°С

Установлены два уровня четырех факторов, т.е. полный факторный эксперимент типа  $2^4$ . Нами использована дробная реплика 2, реплики от полного факторного эксперимента  $2^4$  с применением планирования типа  $2^{4-1}$  с генерирующими соотношениями  $X_4=X_1 \cdot X_2$ .

Матрица планирования экспериментов, их результаты и статистическая обработка данных приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Матрица планирования экспериментов и их результаты

№	Код фактора					$Y_1$	$Y_2$	$Y_{cp}$	$\Delta Y_i^2$	$S_i^2$	$Y_{i,рас}$	$(\Delta Y_i)^2$
	$X_0$	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$							
1	+	+	+	+	+	7,9	7,6	7,75	0,0225	0,045	8,056	0,094
2	+	+	-	+	-	5,8	6,2	6,00	0,04	0,08	6,256	0,066
3	+	-	+	+	-	6,7	6,1	6,40	0,09	0,18	6,231	0,028
4	+	-	-	+	+	7,2	6,5	6,85	0,1225	0,245	6,456	0,155
5	+	+	+	-	+	7,4	7,6	7,50	0,01	0,02	7,194	0,094
6	+	+	-	-	-	5,5	5,8	5,65	0,0225	0,045	5,394	0,066
7	+	-	+	-	-	4,8	5,6	5,20	0,16	0,32	5,369	0,028
8	+	-	-	-	+	5,3	5,1	5,20	0,01	0,02	5,594	0,155

Значения  $Y_{cp}$  и  $\Delta Y$  находили при помощи формул 1 и 2 (табл. 2).

$$\Delta Y = Y_i - Y_{cp} \quad (2)$$

$$Y_{cp} = \frac{Y_1 + Y_2}{2} \quad (1)$$

Значения  $\Delta Y^2$  находили при помощи формулы 3:

$$\Delta Y^2 = (Y_1 - Y_{cp})^2 \quad (3)$$

Результаты опытов представлены в виде уравнения регрессии:

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_4 X_4 \quad (4),$$

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

Пользуясь формулой, рассчитали значения коэффициентов регрессии:

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

**Подставляя рассчитанные значения «b» – коэффициентов в уравнение, получили следующее уравнение регрессии первого порядка:**

$$Y = 6,31875 + 0,40625 X_1 + 0,39375 X_2 + 0,43125 X_3 + 0,50625 X_4 \quad (6)$$

Чтобы убедиться в правильности проведения эксперимента, адекватности полученной модели, провели статистическую обработку полученных данных.

Для определения вариации значений повторных опытов использовали дисперсию, вычисленную по формуле:

$$S_i^2 = \frac{2\Delta Y^2}{1}, \quad (6)$$

Расчет однородности дисперсии проводили по критерию Кохрена:

$$G_{\text{экс}} = \frac{S_{\text{max}}^2}{\sum_{i=1}^N S_i^2} \leq G_{\text{кр}} \quad (7) \quad G_{\text{кр}} = 0,6798 [11] \\ G_{\text{экс}} = 0,3351$$

Полученный результат соответствует условиям формулы. Дисперсия однородна.

$$G = \frac{0,32}{0,96} = 0,333 = 0,3 \leq G_{\text{кр}} = 0,6798$$

Для проверки адекватности полученной модели определяли сначала дисперсию адекватности.

$$S_{\text{ад}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (\Delta Y_i^1)^2}{f}, \quad (8)$$

Для определения  $\Delta Y^1$  начали находили ( $Y_{\text{рас}}$ ).

$$Y = 6,31875 + 0,40625 X_1 + 0,39375 X_2 + 0,43125 X_3 + 0,50625 X_4$$

Используя полученные результаты находили  $\Delta Y^1$

$$\Delta Y^1 = Y_{cp} - Y_{\text{рас}} \quad (9)$$

Для двух повторяющихся экспериментов формула 8 принимает следующий вид:

$$S_y^2 = \frac{2 \sum_{i=1}^N (Y_{i1} - Y)^2}{N} = \frac{\sum_{i=1}^N S_i^2}{N}, \quad (10)$$

Пользуясь формулой 10, определили значение дисперсии.

$$S_y^2 = \frac{\sum_{i=1}^N S_i^2}{N} = \frac{0,955}{8} = 0,119375$$

Адекватность модели проверяли по критерию Фишера:

$$F_{\text{экс}} = \frac{S_{\text{ад}}^2}{S_y^2} = \frac{0,45727}{0,119375} = 3,83 \\ F_{\text{таб}}(2,8) = 4,5$$

В данном случае  $F_{\text{экс}} < F_{\text{таб}}$ ;  $3,83 < 4,5$ ; следовательно, модель адекватна.

Для проверки значимости коэффициентов регрессии найдена дисперсия коэффициентов регрессии:

$$S_{bi}^2 = \frac{S_y^2}{N} = \frac{0,12}{8} = 0,0015 \quad S_{bi} = \pm \sqrt{S_{bi}^2} = 1,37$$

Определен доверительный интервал  $\Delta b_i = t S_{bi}$  ( $\Delta b_i = 0,0015$ ).

где  $t$  – табличное значение критерия Стьюдента при числе степеней свободы, с которыми определялась  $S_y^2$  в выбранном уровне значимости ( $\Delta t_{\text{кр}} = 3,182$ );

$S_{bi}$  – квадратичная ошибка коэффициента регрессии.

Коэффициент значим, если его абсолютная величина больше доверительного интервала.

Одна из задач оптимизации экстракции методом математического планирования эксперимента – количественная оценка вклада каждого из выбранных факторов в результат экстракции. По количественному вкладу факторы располагаются в следующем порядке:  $X_4 > X_3 > X_1 > X_2$  (табл. 4).

Таблица 4.

## Значимости коэффициентов

$b_i$ – значения	Значки	$\Delta b_i$ – значения	Результаты
6,31875	>	0,015	Коэффициент значим
0,40625	>	0,015	Коэффициент значим
0,39375	>	0,015	Коэффициент значим
0,43125	>	0,015	Коэффициент значим
0,50625	>	0,015	Коэффициент значим

Как видно из табл. 4, значимыми оказались факторы  $X_1, X_2, X_3, X_4$ , что вполне объяснимо.

В опыте № 1 выход суммы экстрактивных веществ составил 7,75% к массе сырья, при этом в сухом экстракте содержится 0,35% СЛ. Это составляет выход СЛ 56,5% от содержания в сырье, что вполне приемлемо при первом контакте фаз.

С целью определения фазового равновесия исследовали кинетику экстракции СЛ из корней девясила большого. Для этого определяли выход СЛ во времени от содержания в сырье. Опыты проводили в следующих условиях: по 0,5 кг измельченного сырья

с размерами частиц не более 7 мм загружали в экстракторы ёмкостью 5 л, в качестве экстрагента использовали 80% этиловый спирт. Экстракцию проводили при температуре 60 °С.

Сливы производили последовательно с интервалом в 1 час. Так, в первом экстракторе длительность экстракции составила 1 час, во втором – 2 часа, в третьем экстракторе – 3 часа, четвертом – 4 часа, пятом – 5 часов, шестом – 6 часов, седьмом – 7 часов.

По истечении времени экстрагирования экстракты сливали и анализировали. Из результатов, приведенных на рис. 1, видно, что время необходимое для первого контакта фаз составило 6 часов.

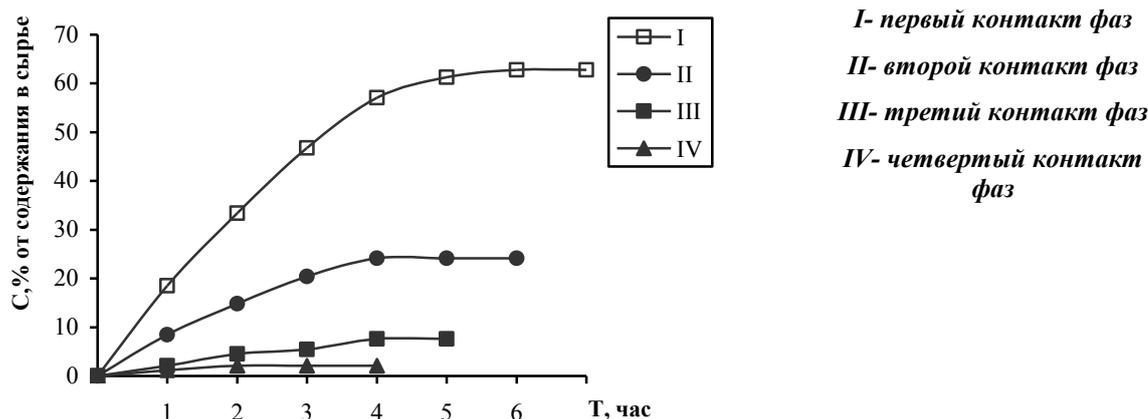


Рисунок 1. Выход СЛ во времени при экстракции 80%-этанолом

Для установления фазового равновесия при втором контакте фаз проводили опыты в следующих условиях: по 0,5 кг измельченного сырья экстрагировали в течение 6 часов. Экстракты сливали, в экстракторы заливали свежие порции растворителя. Через каждый 1 час сливали извлечение из соответствующего экстрактора и определяли выход СЛ. Из рис. 1 видно, что фазовое равновесие при втором контакте фаз достигается через 4 часа.

Для определения продолжительности процесса при третьем контакте фаз, такое же количество растительного сырья экстрагировали 6 часов, экстракты сливали, экстрагировали вторично 4 часа, извлечения сливали, в экстракторы заливали свежую порцию растворителя, и определяли время, необходимое для

достижения фазового равновесия в системе. Таким же образом определяли фазовое равновесие при четвертом контакте фаз.

Из рис. 1 видно, что основная сумма лактонов, содержащаяся в сырье, извлекается при первом – третьем контактах фаз. Исходя из этого, рекомендуем четырехкратную экстракцию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных результатов установлено, что четырехкратная экстракция корней *Inula grandis* с размерами частиц не более 7 мм 80%-ным этиловым спиртом при температуре 60 °С дает возможность выделить сумму СЛ с выходом более 95% от содержания в сырье.

## Список литературы:

1. Определитель растений Средней Азии. / Под ред. Т. А. Адылова, Т. И. Цукерваник. – Ташкент: Фан, 1993. – Т.10. – С. 450.

2. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. / Под ред. Соколова П.Д. – Санкт-Петербург: Наука, 1993. – Т. 7. – С. 134-135.
3. Выходцев И.В. Коноцефалом и его лечебное применение // Состояние и перспективы изучения растительных ресурсов СССР. – М., Л., 1958. – С. 365-367.
4. Коновалова О. А. Перспективы выявления растений на содержание сесквитерпеновых лактонов. Подтриба Inulinae O. Hoffm. сем. Asteraceae Dum. / О. А. Коновалова, К.С. Рыбалко, А.И. Шретер, Д.А. Пакали // Растит. ресурсы. – 1975. Т. 11. Вып 2. – С. 161-171.
5. Никонова Л.П., Никонов Г.К. Игалан – новый сесквитерпеновый лактон *Inula grandis* // Химия природ. соедин. – 1970. № 5. – С. 508-512.
6. Никонова Л.П., Никонов Г.К. Гранилин – новый лактон *Inula grandis* // Химия природ. соедин. – 1972. № 3. – С. 289-293.
7. Плеханова Н.В., Луговская С.А. Девясилы Киргизии, их состав и лекарственные свойства. – Фрунзе, 1981. – 43 с.
8. Seaman F. C. Sesquiterpene lactones as taxonomic characters in the Asteraceae // Botanical review. – 1982. Vol. 48, N 2. – P. 121-551.
9. Промышленная технология лекарств / Под ред. В.И. Чуешова. – Харьков: МТК-Книга: Изд-во НФАУ, 2002. – Т. 1. – 560 с.
10. Рузинов Л.П. Статистические методы оптимизации химических процессов. – М.: Химия, 1972. – 182 с.
11. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Гриновский В.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. – М.: Наука, 1971. – 286 с.