

УДК 661.123:615.322

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКЦИИ КОРНЕЙ *PEGANUM HARMALA L.*

© С.М. Адекенов, И.А. Хабаров*, А. Искаков

Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,
ул. М. Газалиева, 4, Караганда, 100009 (Казахстан),
e-mail: i.khabarov@phyto.kz

Цель данной работы – разработка эффективной и рациональной технологии извлечения суммы экстрактивных веществ из сырья корней *Peganum harmala L.* методом перколяции.

Растительное сырье – корни *Peganum harmala L.*, собрано в октябре 2017 г. в окрестностях пос. Акши (Алматинская область, Казахстан). Мацерацию проводили на пилотной установке ЭРСНД-1 (Караганда, Казахстан). Перколяцию проводили на экстракторе П-250 (Томск, Россия). Количественный анализ на содержание гармина в сумме экстрактивных веществ определяли методом ВЭЖХ с УФ-детектором.

В работе рассмотрены и сопоставлены различные факторы, влияющие на эффективность извлечения суммы алкалоидов из корней *Peganum harmala L.* методом мацерации и перколяции. Установлено, что предпочтительным методом экстракции суммы экстрактивных веществ обыкновенной является перколяция, позволяющая сократить процесс экстракции в 5 раз по сравнению с мацерацией. Установлены оптимальные параметры обработки и измельчения сырья корней гармалы обыкновенной, а также технологические параметры экстракции, обеспечивающие количественный выход суммы алкалоидов.

Проведенные исследования свидетельствуют о перспективности применения метода перколяции и необходимости внедрения разработанной технологии извлечения алкалоидов *Peganum harmala L.* в производство субстанции нейротропного препарата «Гармина гидрохлорид».

Ключевые слова: гармала обыкновенная, гармин, технология, перколяция, оптимизация.

Введение

Алкалоиды как перспективный класс природных соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности, являются действующими веществами более 100 лекарственных препаратов [1]. В частности, индольные алкалоиды раувольфии змеиной аймалин и резерпин проявляют успокаивающее, гипотензивное (резерпин), противоритмическое (аймалин) действия, на их основе выпускается препарат «Раунатин» (ЗАО «Вифитех» (Россия), «Здоровье» (Украина)). Технология производства препарата «Раунатин» основана на экстракции сырья водным раствором уксусной кислоты на батарее перколяторов методом противоточной периодической экстракции. Антиаритмический препарат «Аймалин» получают экстракцией методом перколяции 50%-ным этиловым спиртом [2–4].

Гармала обыкновенная является перспективным сырьем для создания лекарственных препаратов, проявляющих антиоксидантную, противоопухолевую, противовоспалительную, антибактериальную, анти-вирусную активности [5–12].

На основе индольного алкалоида β-карболинового типа гармина (*I*), проявляющего цитостатическую и стимулирующую нервную систему активности, а также обладающего нейротропным действием [13], раз-

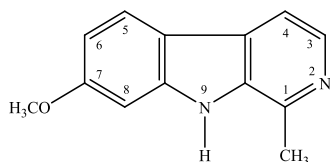
Адекенов Сергазы Мынжасарович – академик НАН РК, доктор химических наук, профессор, генеральный директор, e-mail: aglabin@phyto.kz

Хабаров Илья Анатольевич – кандидат фармацевтических наук, заведующий лабораторией технологии фитопрепаратов, e-mail: i.khabarov@phyto.kz

Искаков Адайбек – исследователь, e-mail: info@phyto.kz

работана субстанция «Гармина гидрохлорид». Сырьем для производства субстанции «Гармина гидрохлорид» являются корни *Peganum harmala L.* (*Zygophyllaceae*), содержание гармина в которых должно быть не менее 0.5% [14].

* Автор, с которым следует вести переписку.



1

Peganum harmala L., помимо гармина, содержит еще около 20 алкалоидов: пеганин, вазицинон, гармалин, гарман, дезоксипеганин, дезокси-вазицинон и др. [15–17].

В литературе опубликован ряд работ по извлечению алкалоидов из *Peganum harmala* L., при этом в качестве сырья используют надземные органы [18], корни [19], и семена [20, 21]. Извлечение алкалоидов из сырья *Peganum harmala* L. основано на экстракции методом мацерации органическими растворителями (метанол, этанол и их водные растворы) с последующей обработкой экстракта и получением очищенной суммы алкалоидов [18, 20, 22]. Также находят применение методы микроволновой и ультразвуковой экстракции [19, 21].

Цель работы – разработка эффективной и экономичной технологии извлечения суммы экстрактивных веществ из сырья корней *Peganum harmala* L. методом перколяции.

Экспериментальная часть

Растительный материал. Объектом исследования служили корни *Peganum harmala* L. Образцы представляют собой измельченную подземную часть растений, собранных в октябре 2017 г. в окрестностях пос. Акши (Алматинская область, Казахстан). Гербарные образцы хранятся в коллекциях АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия». Сырье корней *Peganum harmala* L. сушили воздушно-теневым способом и измельчали. Степень измельчения – 2–5 мм, 7–10 мм. Содержание гармина – 1.3%. Влажность сырья – 9.45%.

Для подщелачивания воздушно-сухое сырье корней *Peganum harmala* L. вымачивали в 5% растворе кальцинированной соды в течение 3 ч, затем отжимали и высушивали.

Методы исследования. Мацерацию проводили на пилотной установке ЭРСНД-1 (Караганда, Казахстан). Воздушно-сухие, измельченные корни *Peganum harmala* L. после подщелачивания массой 6 кг трехкратно экстрагировали 96% этиловым спиртом в течение 3 ч с последующим 12 часовым настаиванием. Жидкие экстракты объединяли, упаривали на ротационном испарителе.

Перколяцию проводили на экстракторе П-250 (Томск, Россия). Воздушно-сухие измельченные корни *Peganum harmala* L. до (после) подщелачивания одно-, двух-, трехкратно экстрагировали 96% этиловым спиртом в течение 3 ч при перемешивании. Скорость перколирования – 20 л/ч. Жидкие экстракты объединяли, упаривали на ротационном испарителе.

Переменными факторами, влияющими на выход экстрактивных и действующих веществ, явились: соотношение сырья и экстрагента, продолжительность одной экстракции, число экстракций и температура экстракции, для которых исходя из теоретических основ экстракции в равновесных условиях задали следующие ограничения на уровни: соотношение сырья и экстрагента (X_1) от 1 : 10 до 1 : 20; температура (X_2) от 55 до 65 °С; число экстракций (X_3) от 1 до 3; степени измельчения сырья от 2 до 10 мм (X_4), предварительное подщелачивание сырья (X_5) (табл. 1).

Диапазон варьирования факторов процесса экстракции выбирали на основании предварительных экспериментов. Критерием оптимизации (Y) являлся выход суммы экстрактивных веществ. Матрица планирования и результаты эксперимента приведены в таблице 2.

Количественное определение гармина в экстрактах проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе «Agilent 1100» в изократическом режиме при следующих условиях: колонка размером 4.6×150 мм, заполненная сорбентом «Zorbax SB-C18», с размером частиц 5 мкм, подвижная фаза: ацетонитрил – 0.1 М водный раствор аммиака (1 : 1), скорость потока подвижной фазы: 0.5 мл/мин, детектирование при длине волны: 301 нм, температура колонки: комнатная, объем вводимой пробы: 20 мкл.

Таблица 1. Уровни переменных факторов экстракционного процесса сбора

Показатель	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
Нулевой уровень	1 : 15	60	2	5	–
Шаг варьирования	1 : 5	5	1	2–3	Подщелачивание
+1	1 : 20	65	3	7–8	Подщелачивание
-1	1 : 10	55	1	2–3	Без подщелачивания

Таблица 2. Матрица планирования и результаты экспериментов

№ эксперимента	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Y _{ср} , % (n=3)
1	-1	+1	-1	-1	+1	10.25
3	0	+1	-1	+1	+1	10.6
4	+1	+1	-1	+1	+1	11.0
5	+1	+1	-1	-1	+1	12.9
6	-1	+1	0	+1	+1	12.9
7	+1	+1	0	+1	-1	9.55
8	+1	0	0	+1	-1	7.27
9	+1	-1	+1	+1	-1	7.22

Статистическая обработка. Все измерения проведены в трехкратной повторности. Количественные результаты исследований были подвергнуты статистической обработке. Статистическую значимость различий в сравниваемых выборках оценивали при помощи t-критерия Стьюдента, статистически достоверными считали различия при $p \leq 0.05$. Накопление базы данных и ее информационно-аналитическую переработку, вычислительные операции и графическое изображение результатов исследований осуществляли на компьютере с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2003.

Обсуждение результатов

Ранее основу технологии извлечения суммы алкалоидов *Peganum harmala L.* для производства гармина (1) составляла экстракция методом мацерации (3- или 5-кратная), которая имела ряд недостатков, основным из них является длительность процесса. Для оптимизации процесса извлечения на первом этапе нами проведена сравнительная экстракция сырья корней *Peganum harmala L.* методом мацерации и перколяции, результаты представлены на рисунке 1.

Как видно из данных, приведенных на рисунке 1, количественное извлечение гармина (1) (до 97% в пересчете на воздушно-сухое сырье), а также суммы экстрактивных веществ из корней *Peganum harmala L.* наблюдается при использовании метода реперколяции: двухкратная экстракция при температуре 65 °С в течение 3 ч, степень измельчения сырья – 2–3 мм, соотношение сырье : экстрагент 1 : 10 (эксперимент 6 в таблице 2, 1.26% и 12.9% в пересчете на воздушно-сухое сырье). При этом производственные затраты на экстракцию корней *Peganum harmala L.* методом перколяции снижаются в 3–4 раза, т.к. продолжительность экстракции сокращается с 5 до 1 рабочего дня. Такое увеличение производительности труда связано, прежде всего, с высоким массообменом метода перколяции, которое обеспечивается за счет постоянного перемешивания и притока свежего экстрагента.

Для дальнейшей оптимизации процесса экстракции методом перколяции составлена матрица планирования эксперимента (табл. 2) и проведены эксперименты в соответствии с ней. В качестве переменных факторов использовали соотношение сырье : экстрагент, температура, продолжительность процесса, кратность экстракции. Результаты представлены на рисунках 2–6.

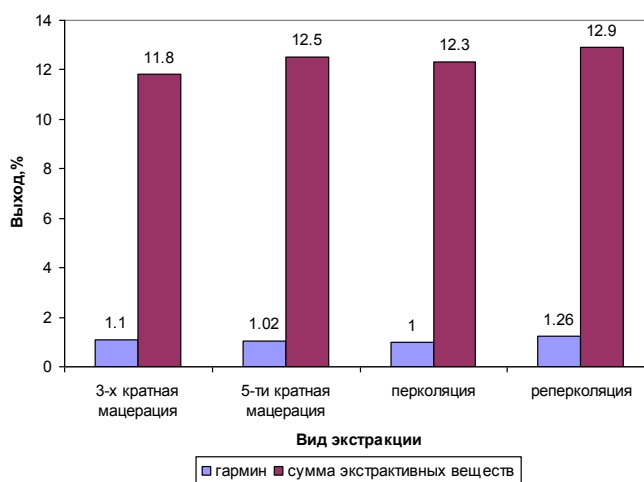


Рис. 1. Зависимость выхода гармина (1) и суммы экстрактивных веществ от метода экстракции

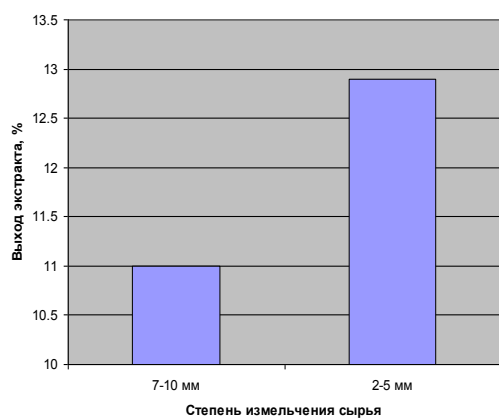


Рис. 2. Выход суммы экстрактивных веществ в зависимости от степени измельчения

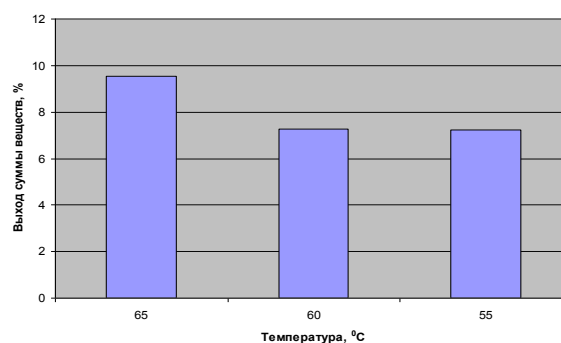


Рис. 3. Выход суммы экстрактивных веществ в зависимости от температуры

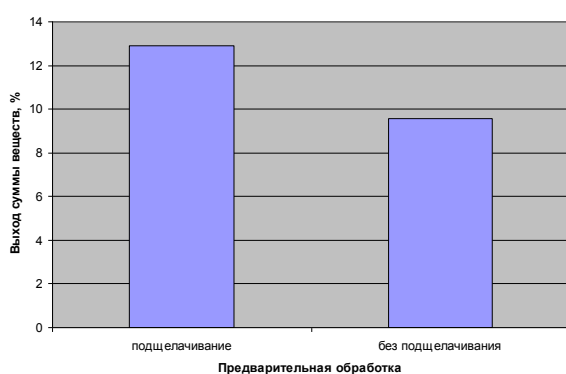


Рис. 4. Выход суммы экстрактивных веществ в зависимости от предварительной обработки

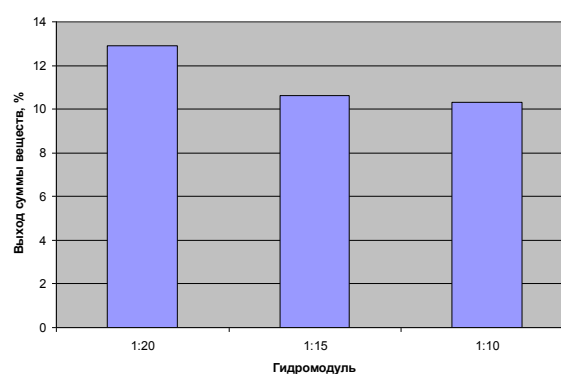


Рис. 5. Выход суммы экстрактивных веществ в зависимости от величины гидромодуля

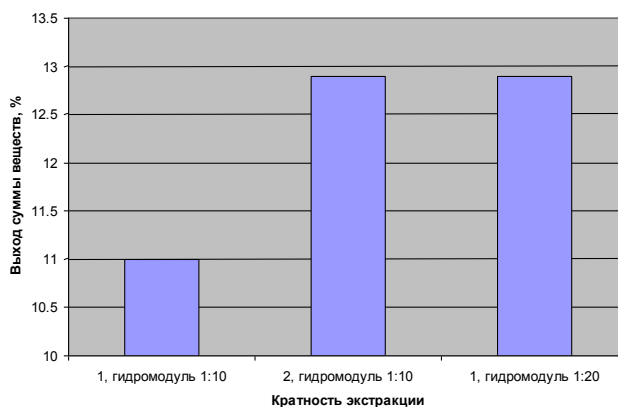


Рис. 6. Выход суммы экстрактивных веществ в зависимости от кратности экстракции

Как следует из рисунков 2–6, значительное влияние на выход экстрактивных веществ оказывает предварительная обработка сырья насыщенным раствором карбоната натрия для перевода целевых веществ – алкалоидов в основания, при этом даже увеличивая кратность экстракции до 3, при экстракции необработанного сырья, выход суммы экстрактивных веществ снижается с 12,9 до 11%. Немаловажным фактором для перколяции корней гармалы обыкновенной является степень измельчения. Так, при экстракции сырья с размером частиц 2–3 мм достигается количественный выход суммы экстрактивных веществ (12,9%), чем при размере частиц 7–10 мм, что, по-видимому, связано с плотной структурой сырья корней *Peganum harmala* L.

Величина гидромодуля и кратность экстракции оказывают несущественное влияние на количественное извлечение суммы экстрактивных веществ и могут быть взаимозаменяемыми, так, при реперколяции сырья этиловым спиртом в соотношении 1 : 10 достигается аналогичная полнота извлечения, как и при перколяции с гидромодулем 1 : 20.

Заключение

Таким образом, на основании проведенных экспериментов можно сделать вывод о том, что перколяция является перспективным методом экстракции сырья корней *Peganum harmala* L., позволяющим повысить производительность труда и сократить производственные издержки.

Оптимизирована технология количественного извлечения суммы экстрактивных веществ, в частности гармина из корней *Peganum harmala* L. с применением метода перколяции, при этом оптимальным режимом экстракции является: степень измельчения сырья – 2–3 мм, однократная экстракция с гидромодулем 1 : 20 при температуре 65 °С в течение 3 ч. Проведенные исследования свидетельствуют о перспективности применения метода перколяции и необходимости внедрения разработанной технологии извлечения алкалоидов *Peganum harmala* L. в производство субстанции нейротропного препарата «Гармина гидрохлорид».

Список литературы

1. Нурмаганбетов Ж.С. Нейротропные средства на основе природных алкалоидов и их производных // Фармацевтический бюллетень. 2012. №2–3. С. 15–32.
2. А.с. №351551 (СССР). Способ получения раунатина / Л.В. Скоркин. 1972.
3. А.с. №248160 (СССР). Способ получения резерпина / Л.В. Скоркин, Н.Г. Божко. 1977.
4. А.с. №449722 (СССР). Способ получения аймалина / Л.В. Скоркин, Н.Г. Божко. 1974.
5. Khelifi D., Sghaier R.M., Amouri S., Laouini D., Hamdi M., Bouajil J. Composition and anti-oxidant, anti-cancer and anti-inflammatory activities of *Artemisia herba-alba*, *Ruta chalapensis* L. and *Peganum harmala* L. // Food and Chemical Toxicology. 2013. Vol. 55. Pp. 202–208.
6. Shaheen H.A., Issa M.Y. In vitro and in vivo activity of *Peganum harmala* L. alkaloids against phytopathogenic bacteria // Scientia Horticulturae. 2020. Vol. 264. Article 108940. DOI: 10.1016/j.scienta.2019.108940.
7. Bouabedelli F., Missoun F., Benhamimed E., Djebli N. Phytochemical and antimicrobial study of the seeds and leaves of *Peganum harmala* L. against urinary tract infection pathogens // Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 2016. Vol. 6. N10. Pp. 822–826. DOI: 10.1016/S2222-1808(16)61139-8.
8. Benzekri R., Bouslama L., Papetti A., Hammami M., Smaoui A., Limama F. Anti HSV-2 activity of *Peganum harmala* L. and isolation of the active compound // Microbial Pathogenesis. 2018. Vol. 114. Pp. 291–298. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.12.017.
9. Moradi M.-T., Karimi A., Rafieian-Kopaei M., Fotouhi F. In vitro antiviral effects of *Peganum harmala* seed extract and its total alkaloids against Influenza virus // Microbial Pathogenesis. 2017. Vol. 110. Pp. 42–49. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.06.014.
10. Li S.-G., Wang K.-B., Gong C., Bao Y., Qin N.-B., Li D.-H., Li Z.-L., Bai J., Hua H.-M. Cytotoxic quinazoline alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2018. Vol. 28. N2. Pp. 103–106. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.12.003.
11. Bourmine L., Bensalem S., Fatmi S., Bedjou F., Mathieu V., Iguer-Ouada M., Kiss R., Duez P. Evaluation of the cytotoxic and cytostatic activities of alkaloid extracts from different parts of *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae) // European Journal of Integrative Medicine. 2017. Vol. 9. Pp. 91–96. DOI: 10.1016/j.eujim.2016.10.002.
12. Bensalem S., Soubhye J., Aldib I., Bourmine L., Nguyen A., Vanhaeverbeek M., Rousseau A., Boudjeltiad K.Z., Sarakbi A., Kauffmann J.M., Nève J., Prévost M., Stévigny C., Maiza-Benabdesselam F., Bedjou F., Van Antwerpen P., Duez P. Inhibition of myeloperoxidase activity by the alkaloids of *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae) // Journal of Ethnopharmacology. 2014. Vol. 154. N2. Pp. 361–369. DOI: 10.1016/j.jep.2014.03.070.
13. Патент №201400601 (ЕАПО). 7-Метокси-1метил-9Н-пиридо [3,4-b]индол-2N-гидрохлорид, обладающий антидепрессивной, противогипоксической и антипаркинсонической активностью / С.М. Адекенов. 2015.
14. ВАНД РК 42-466-13. Гармала обыкновенная, корни.
15. Тележнецкая М.В., Юнусов С.Ю. Алкалоиды *Peganum harmala* // Хим. природ. соед. 1977. №6. С. 731–743.
16. Wang Z., Kang D., Jia X., Zhang H., Guo J., Liu C., Menga Q., Liu W. Analysis of alkaloids from *Peganum harmala* L. sequential extracts by liquid chromatography coupled to ion mobility spectrometry // Journal of Chromatography B. 2018. Vol. 1096. Pp. 73–79. DOI: 10.1016/j.jchromb.2018.08.021.
17. Wang K.-B., Hu X., Li S.-G., Li X.-Y., Li D.-H., Bai J., Pei Y.-H., Li Z.-L., Hua H.-M. Racemic indole alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* // Fitoterapia. 2018. Vol. 125. Pp. 155–160. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.01.008.
18. Vachnadze V., Suladze T., Vachnadze N., Kintsurashvili L., Novikova J. Alkaloids of *Peganum harmala* L. and their biological activity // Georgian medical news. 2015. N6. Pp. 79–81.
19. Patent 104628731B (CN). Method for extracting *Peganum harmala* L. alkaloid under microwave assistance / X. Shang, H. Pan, X. Miao, D. Wang, X. Wang, Y. Wang, J. Zhang. 2017.
20. Khan F.A., Maalik A., Iqbal Z., Malik I. Recent pharmacological developments in β -carboline alkaloid harmaline // Eur. J. Pharmacol. 2013. Pp. 391–394. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.05.003.
21. Shang X., Guo X., Li B., Pan H., Zhang J., Shang Y., Miao X. Microwave-assisted extraction of three bioactive alkaloids from *Peganum harmala* L. and their acaricidal activity against *Psoroptes cuniculi* in vitro // Journal of Ethnopharmacology. 2016. Vol. 192. Pp. 350–361. DOI: 10.1016/j.jep.2016.07.057.
22. Patent 104628731B (CN). *Peganum harmala* L. total alkali cream and preparation method thereof / Y. Fusheng, M. Guizhi, P. Paizila, T. Liang. 2016.

Поступила в редакцию 15 мая 2020 г.

Принята к публикации 9 сентября 2020 г.

Для цитирования: Адекенов С.М., Хабаров И.А., Исаков А. Оптимизация технологии экстракции корней *Peganum harmala* L. // Химия растительного сырья. 2020. №3. С. 279–284. DOI: 10.14258/jcrpm.2020037763.

Adekenov S.M., Khabarov I.A., Iskakov A. OPTIMIZATION OF EXTRACTION TECHNOLOGY OF PEGANUM HARMALA L. ROOTS*

International Research and Production Holding "Phytochemistry", ul. M. Gazaliyeva, 4, Karaganda, 100009 (Kazakhstan), e-mail: i.khabarov@phyto.kz

The aim of this work is to develop an effective and economical technology for extracting the sum of extractive substances from raw materials of *Peganum harmala* L. roots by percolation method.

The plant material is the roots of *Peganum harmala* L., collected in October 2017 in the vicinity of the village of Akshi (Almaty region, Kazakhstan). Maceration was carried out on the pilot unit ERSND-1 (Karaganda, Kazakhstan). Percolation was carried out on extractor P-250 (Tomsk, Russia). Quantitative analysis of the content of harmine in the amount of extractive substances was determined by HPLC with a UV-detector method.

Various factors affecting the efficiency of extracting the sum of alkaloids from the roots of *Peganum harmala* L. by maceration and percolation method are reviewed and compared in this work. It has been established that percolation is the preferred extraction method for the sum of extractive substances, which makes it possible to reduce the extraction process by 5 times compared to maceration. The optimal processing parameters and grinding of raw materials of *Peganum harmala* L. roots, as well as the technological parameters of extraction, providing a quantitative yield of the sum of alkaloids were established.

The studies show the promise of using the percolation method and the need for further work on the implementation of the developed technology for the extraction of *Peganum harmala* L. alkaloids in the production of the substance of the neurotropic drug "Harmine hydrochloride".

Keywords: Peganum harmala L., harmine, technology, percolation, optimization.

References

1. Nurmaganbetov Zh.S. *Farmatsevticheskiy byulleten'*, 2012, no. 2–3, pp. 15–32. (in Russ.).
2. Patent 351551 (USSR). 1972. (in Russ.).
3. Patent 248160 (USSR). 1977. (in Russ.).
4. Patent 449722 (USSR). 1974. (in Russ.).
5. Khelifi D., Sghaier R.M., Amouri S., Laouini D., Hamdi M., Bouajil J. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, vol. 55, pp. 202–208.
6. Shaheen H.A., Issa M.Y. *Scientia Horticulturae*, 2020, vol. 264, article 108940, DOI: 10.1016/j.scienta.2019.108940.
7. Bouabedelli F., Missoun F., Benhamimed E., Djebli N. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2016, vol. 6, no. 10, pp. 822–826. DOI: 10.1016/S2222-1808(16)61139-8.
8. Benzekri R., Bouslama L., Papetti A., Hammami M., Smaoui A., Limama F. *Microbial Pathogenesis*, 2018, vol. 114, pp. 291–298. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.12.017.
9. Moradi M.-T., Karimi A., Rafeiean-Kopaei M., Fotouhi F. *Microbial Pathogenesis*, 2017, vol. 110, pp. 42–49. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.06.014.
10. Li S.-G., Wang K.-B., Gong C., Bao Y., Qin N.-B., Li D.-H., Li Z.-L., Bai J., Hua H.-M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2018, vol. 28, no. 2, pp. 103–106. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.12.003.
11. Bourmine L., Bensalem S., Fatmi S., Bedjou F., Mathieu V., Iguer-Ouada M., Kiss R., Duez P. *European Journal of Integrative Medicine*, 2017, vol. 9, pp. 91–96. DOI: 10.1016/j.eujim.2016.10.002.
12. Bensalem S., Soubhye J., Aldib I., Bourmine L., Nguyen A., Vanhaeverbeek M., Rousseau A., Boudjeltiad K.Z., Sarakbi A., Kauffmann J.M., Nève J., Prévost M., Stévigny C., Maiza-Benabdesselam F., Bedjou F., Van Antwerpen P., Duez P. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, vol. 154, no. 2, pp. 361–369. DOI: 10.1016/j.jep.2014.03.070.
13. Patent 201400601 (EAPO). 2015. (in Russ.).
14. *VAND RK 42-466-13. Garmala obyknovennaya, korni.* [VAND RK 42-466-13. Harmala ordinary, roots.]. (in Russ.).
15. Telezhnetskaya M.V., Yunusov S.Yu. *Khim. prirod. soyedin.*, 1977, no. 6, pp. 731–743. (in Russ.).
16. Wang Z., Kang D., Jia X., Zhang H., Guo J., Liu C., Menga Q., Liu W. *Journal of Chromatography B*, 2018, vol. 1096, pp. 73–79. DOI: 10.1016/j.jchromb.2018.08.021.
17. Wang K.-B., Hu X., Li S.-G., Li X.-Y., Li D.-H., Bai J., Pei Y.-H., Li Z.-L., Hua H.-M. *Fitoterapia*, 2018, vol. 125, pp. 155–160. DOI: 10.1016/j.fitote.2018.01.008.
18. Vachnadze V., Suladze T., Vachnadze N., Kintsurashvili L., Novikova J. *Georgian medical news*, 2015, no. 6, pp. 79–81.
19. Patent 104628731B (CN). 2017.
20. Khan F.A., Maalik A., Iqbal Z., Malik I. *Eur. J. Pharmacol.*, 2013, pp. 391–394, DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.05.003.
21. Shang X., Guo X., Li B., Pan H., Zhang J., Shang Y., Miao X. *Journal of Ethnopharmacology*, 2016, vol. 192, pp. 350–361, DOI: 10.1016/j.jep.2016.07.057.
22. Patent 104628731B (CN). 2016.

Received May 15, 2020

Accepted September 9, 2020

For citing: Adekenov S., Khabarov I., Iskakov A. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2020, no. 3, pp. 279–284. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcpm.2020037763.

* Corresponding author.