

УДК 547.973:54.386

## КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ОКСИМА ПИНОСТРОБИНА

© С.М. Адекенов<sup>1</sup>, Г.М. Байсаров<sup>1\*</sup>, А.Н. Жабаета<sup>1</sup>, Л.П. Сунцова<sup>2</sup>, А.В. Душкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,  
ул. М. Газалиева, 4, Караганда, 100009 (Казахстан), e-mail: info@phyto.kz

<sup>2</sup> Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,  
ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск, 630128 (Россия)

В статье изучены особенности строения твердых дисперсий оксима пиностробина с арабиногалактаном, динатриевой солью глицирризиновой кислоты, поливинилпирролидоном и основным карбонатом магния, полученные методом механохимической обработки. Полученные комплексы оксима пиностробина с арабиногалактаном, динатриевой солью глицирризиновой кислоты, поливинилпирролидоном и основным карбонатом магния обладают повышенной растворимостью в воде в сравнении с исходным оксимом пиностробина. Методом дифференциальной сканирующей калориметрии исследованы тепловые эффекты оксима пиностробина и его комплексных соединений. При этом на ДСК-кривой пик плавления твердых дисперсий оксима пиностробина с динатриевой солью глицирризированной кислоты и оксима пиностробина с арабиногалактаном не отображается, что связано с межмолекулярным взаимодействием компонентов комплекса, где при механохимической обработке молекула оксима пиностробина образует связь с комплексообразователем. Комплекс оксима пиностробина с карбонатом магния не образуется, о чем свидетельствует термическая кривая, где плавление образца начинается при 182 °С, а полная деструкция происходит при температуре 782 °С, что аналогично пику плавления исходного оксима пиностробина. Результаты изучения межмолекулярных связей в комплексах оксима пиностробина методом ЯМР-релаксации свидетельствуют, что времена спин-решеточной и спин-спиновой релаксации очень чувствительны к межмолекулярному взаимодействию и к диффузионной подвижности молекул.

*Ключевые слова:* пиностробин, оксим пиностробина, арабиногалактан, динатриевая соль глицирризиновой кислоты, поливинилпирролидон, основной карбонат магния, комплексные соединения, дифференциальная сканирующая калориметрия.

*Работа выполнена по грантовому проекту AP05130476 «Технология водорастворимых субстанций и готовых лекарственных форм на основе природных флавоноидов и терпеноидов», финансируемого Комитетом науки МОН Республики Казахстан.*

### Введение

Флавоноиды, включающие флавоны, флавонолы, флаваноны и изофлаваноны, составляют большую и важную группу полифенольных соединений растительного происхождения. К числу доступных флаванонов относится пиностробин (1), выделенный из почек тополя бальзамического *Populus balsamifera* L. [1].

Известно, что флавоноиды, выделенные из тополя бальзамического, обладают гепатопротекторной активностью, оказывают нормализующее действие на синтез белков в печени и предотвращают явления холестаза [2, 3]. Также у пиностробина (1) выявлены антипролиферативные, антимикробные, нейропротективные и противовоспалительные свойства [4].

При взаимодействии пиностробина (1) с гидроксиламином получено перспективное соединение оксим пиностробина (2) с гепатопротекторными и антиоксидантными свойствами [5].

---

*Адекенов Сергазы Мынжасарович* – генеральный директор, e-mail: arglabin@phyto.kz

*Байсаров Габиден Маратович* – заведующий лабораторией химии фенольных соединений, e-mail: baisarovg@mail.ru

*Жабаета Анар Ниханбаевна* – заведующая отделом контроля качества и стандартизации испытаний, e-mail: a.zhabaeva@phyto.kz

*Сунцова Любовь Петровна* – младший научный сотрудник лаборатории химии твердого тела, e-mail: suntcovalp@mail.ru

*Душкин Александр Валерьевич* – главный научный сотрудник лаборатории химии твердого тела, e-mail: avd@ngs.ru

---

\* Автор, с которым следует вести переписку.

Основным недостатком пиностробина (1) и его оксимпроизводного (2) является низкая растворимость в воде, что оказывает негативное влияние на его биодоступность и снижает специфическую фармакологическую активность в организме. Поэтому практически важным считается модификация молекулы оксима пиностробина (2) путем перевода его в водорастворимую форму. При химической модификации молекул субстанции возможно повышение токсичности, что снижает практическую ценность оригинальных лекарственных веществ. Химическое поведение флавоноидов и их производных во многих случаях непредсказуемо и обусловлено их полифункциональной природой. Известны различные способы повышения водорастворимости биологически активных веществ (БАВ) [6–15], среди которых стоит отметить получение твердых дисперсных систем путем механохимической обработки. Механохимическая обработка является твердофазным процессом и по сравнению с жидкофазными имеет ряд преимуществ. А именно – возможность проведения процесса в одну технологическую стадию, без использования растворителей и сплавов, без применения высоких температур и сушки материалов, а также отсутствуют ограничения по совместной растворимости компонентов. Авторы работ [16–19] получали твердые дисперсии (ТД) и супрамолекулярные комплексы БАВ с водорастворимыми носителями путем механохимической обработки для повышения растворимости и отметили эффективность данного метода.



Актуальной задачей является получение водорастворимых комплексов с биосовместимым носителем, который повысит растворимость вещества и сохранит первоначальную структуру молекулы. Ранее в нашей работе [20] получены твердые дисперсии на основе оксима пиностробина (2) с динатриевой солью глицирризиновой кислоты (3), поливинилпирролидоном (4), арабиногалактаном (5) и основным карбонатом магния. Установлено, что при 16-часовой механохимической обработке водорастворимость оксима пиностробина в комплексе с динатриевой солью глицирризиновой кислоты повысилась в 300 раз, с арабиногалактаном – в 30 раз, с поливинилпирролидоном – в 42 раза. При 4-часовой обработке оксима пиностробина с карбонатом магния водорастворимость повысилась в 70 раз.

Целью настоящего исследования является изучение полученных твердых дисперсий методом дифференциальной сканирующей калориметрии и изучение строения комплекса оксима пиностробина с динатриевой солью глицирризиновой кислоты методом ЯМР-релаксации.

### Экспериментальная часть

Пиностробин (5-гидрокси, 7-метоксифлавонон) (1) – кристаллический порошок белого цвета состава  $C_{16}H_{14}O_4$  с т. пл. 96–99 °С (этилацетат). Растворим в хлороформе, этилацетате, ацетоне, этаноле. Не растворим в воде.

Оксим пиностробина (5-гидрокси, 7-метокси-2-фенилхроман-4-он оксим) (2) – порошок белого цвета состава  $C_{16}H_{15}NO_4$  с т. пл. 182–184 °С (этилацетат). Растворим в этилацетате, этаноле, ацетоне. Растворимость в воде 0.57 мг/л.

Динатриевая соль глицирризиновой кислоты (3) – производное растительного сапонина, (CFS, 98%) производства Shaanxi Sciphag Biotechnology Co., Ltd (Сиань, Китай). Брутто-формула  $C_{42}H_{60}O_{16}Na_2$ . Представляет собой серый порошок с горчичным оттенком. Не плавится. Возгоняется при температуре 400 °С. Легко растворим в воде.

Поливинилпирролидон (4) (ПВП) – синтетический полимер производства Huangshan Bonsun Pharmaceuticals Co., Ltd. (Хуаншань, Китай). Общая формула  $(C_6H_9NO)_n$ . Представляет собой белый, желтовато-белый порошок без запаха. Имеет сладковатый вкус.  $T_{пл}$  150 °С. Хорошо растворим в воде, этаноле и метаноле.

Арабиногалактан (5) (водорастворимый полисахарид арабиногалактан из лиственницы даурской) производства ЗАО «Аметис» (г. Благовещенск, РФ), ТУ 9325-008-70692152-08. Общая формула

$[(C_5H_8O_4)(C_6H_{10}O_5)_6]_n$ . Представляет собой твердое аморфное вещество, светло-коричневого цвета, без запаха, имеет сладковатый вкус.  $T_{пл.}$  250 °С. Легко растворим в воде.

Субстанция основного карбоната магния ( $MgCO_3$ ) фармакопейной чистоты (ФСП 42-3989-08).

Для доказательства образования межмолекулярных комплексов оксима пиностробина использовали метод ЯМР-релаксации. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «JNM-ECA 500».

Методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) исследованы тепловые эффекты оксима пиностробина и его комплексов. Дифференциально-термический анализ проводили на синхронном ТГА/ДТА/ДСК анализаторе LabSYS evo (Setaram, Франция) в интервале температур 30–1000 °С в тигле из окиси алюминия, при скорости нагрева 10 °С/мин, в инертной среде азота с расходом 30 мл/мин, путем разложения навесок с массой ~10 мг.

### Обсуждение результатов

Получение твердых дисперсий субстанции оксима пиностробина проводили одностадийной механохимической обработкой со вспомогательными веществами – динатриевой солью глицирризированной кислоты (3), поливинилпирролидоном (4), арабиногалактаном (5) и основным карбонатом магния в шаровой мельнице со стальным барабаном. При механохимической обработке происходило образование полидисперсного порошка оксима пиностробина (2) с динатриевой солью глицирризированной кислоты (3), поливинилпирролидоном (4), арабиногалактаном (5) и карбонатом магния состоящих из частиц 5–20 мкм.

Образцы комплексов оксима пиностробина (2) с динатриевой солью глицирризиновой кислоты (3) представляют собой мелкодисперсный порошок с размерами частиц от 5 до 20 мкм, серый с желтоватым оттенком, без запаха.

Водорастворимость комплекса оксима пиностробина (2) с динатриевой солью глицирризиновой кислоты (3) повысилась в 300 раз и составило 180.2 мг/л.

В молекулах динатриевой соли глицирризиновой кислоты (3), поливинилпирролидона (4) и арабиногалактана (5) присутствуют гидрофильный и гидрофобный фрагменты, поэтому возможным механизмом взаимодействия их с оксимом пиностробина (2) при механообработке является включение молекул реагирующих веществ в мицеллы. При этом наиболее вероятно, что в мицелле молекулы динатриевой соли глицирризиновой кислоты (3), поливинилпирролидона (4) и арабиногалактана (5) ориентированы гидрофобными фрагментами внутрь, а гидрофильными частями – на внешнюю поверхность самоассоциата (рис. 1). Следует отметить, что молекулы лекарственного вещества могут находиться как во внутренней гидрофобной части мицеллы, так и образовывать комплекс с внешними гидрофильными фрагментами.

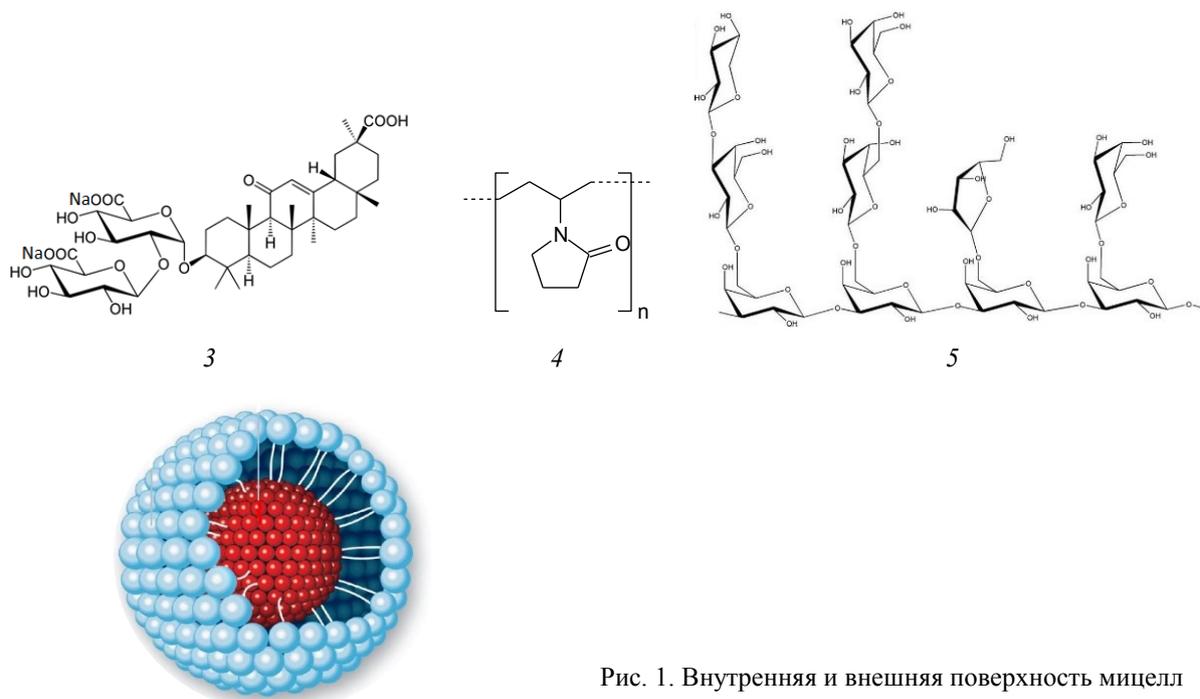
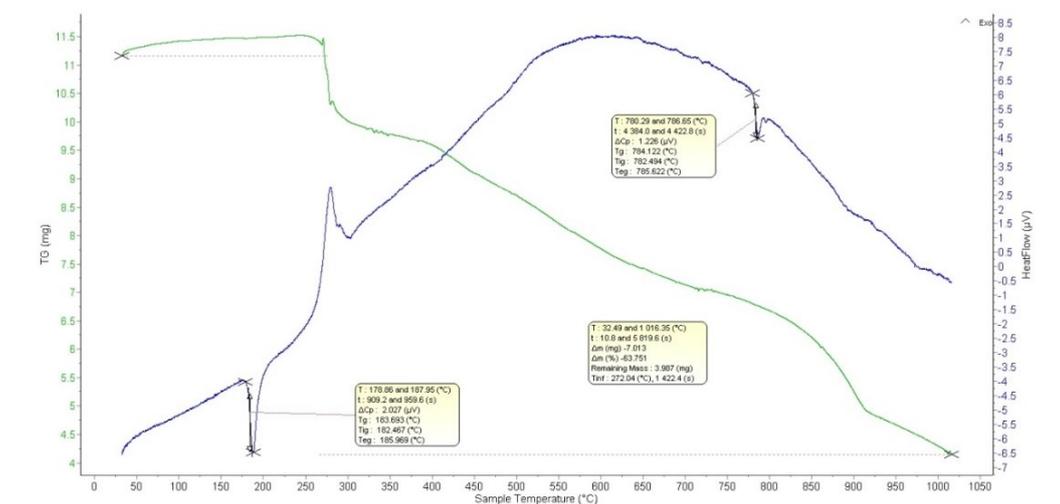


Рис. 1. Внутренняя и внешняя поверхность мицелл

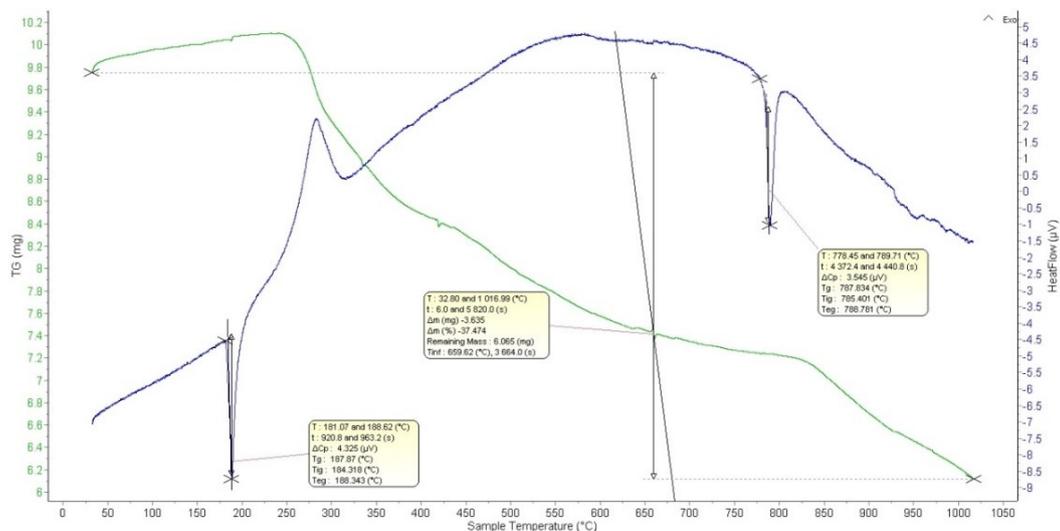
Кривые ДСК (рис. 2) оксима пиностробина показывают, что плавление оксима пиностробина начинается при 184 °С, а при 250 °С происходит отщепление бензойного кольца в молекуле оксима пиностробина. Однако одновременно с разложением при 280 °С идет процесс кристаллизации. Образующиеся кристаллы плавятся при 785 °С, и затем происходит полная деструкция оксима пиностробина. В образцах комплекса оксима пиностробина с динатриевой солью глицирризированной кислоты и оксима пиностробина с арабиногалактаном пик плавления оксима пиностробина на ДСК-кривой не наблюдается. Причиной этому может служить возможное межмолекулярное взаимодействие компонентов комплекса, где при механохимической обработке молекула оксима пиностробина может образовать связь с комплексообразователем.

Термическая кривая ТД оксима пиностробина с карбонатом магния показывает, что плавление начинается при 182 °С, а полная деструкция происходит при температуре 782 °С.

Для доказательства образования межмолекулярных комплексов целесообразно использовать метод ЯМР-релаксации. Известно, что времена спин-решеточной  $T_1$  и спин-спиновой  $T_2$  релаксации очень чувствительны к межмолекулярному взаимодействию и к диффузионной подвижности молекул. Для измерения времени спин-спиновой релаксации необходимо применить последовательность импульсов Карра-Парселла-Мейбума-Гилла (КПМГ). Суть метода состоит в воздействии на систему множества последовательных импульсов под углами 180° и 90°, за счет чего возникают эхо-сигналы с убывающей амплитудой (рис. 2). Изменение сигнала ЯМР при варьировании задержки между импульсами описывается моноэкспоненциальным законом.



а



б

Рис. 2. Термические кривые оксима пиностробина (а) и оксима пиностробина с карбонатом магния (б)

Как видно на рисунке 3, амплитуда сигналов уменьшается при увеличении времени задержки. В общем случае в эксперименте может наблюдаться биэкспоненциальная кинетика спада сигнала эха:

$$A(t) = P_1 \cdot \exp(-t/T_{21}) + P_2 \cdot \exp(-t/T_{22}), \quad (1)$$

где  $T_{21}$  и  $T_{22}$  соответствуют различным временам релаксации молекул гостя в связанном и свободном состоянии. Быстрая компонента  $P_1$  соответствует доле молекул, находящихся в комплексе, а медленная  $P_2$  – доле молекул в растворе. Типичные значения  $T_2$  для молекул в растворе – 0.5–5 сек, а в комплексе с  $\text{Na}_2\text{ГК}$  – 50–150 мсек.

Построив график зависимости интенсивностей эха выбранного сигнала от соответствующих им времени задержек (рис. 4), получаем кривую, которая подчиняется уравнению:

$$f(t) = f(0) \times \exp(-t/T_2) \quad (2)$$

где  $f(0)$  – значение максимальной интенсивности выбранного сигнала;  $t$  – время задержки, а  $f(t)$  – интенсивность сигнала, соответствующая времени  $t$ .

Подставив необходимые значения в уравнение (2), находим  $T_2 = 0.174$  с, что указывает на снижение подвижности молекулы оксима пиностробина и может служить доказательством образования комплекса.

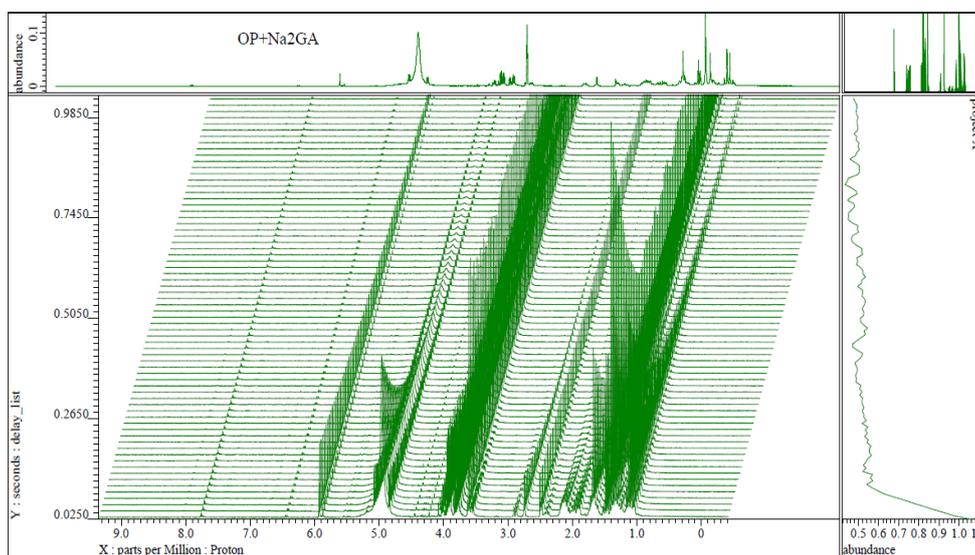
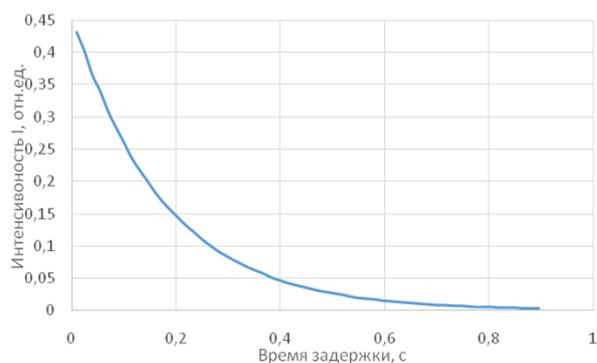


Рис. 3. КПМГ-спектр межмолекулярного комплекса оксим пиностробина/динатриевая соль глицирризированной кислоты

Рис. 4. Зависимость интенсивности сигнала эха при 3.24 ppm от времени его задержки для комплекса оксим пиностробина с динатриевой солью глицирризированной кислоты



### Выводы

Твердые дисперсии оксима пиностробина с арабиногалактаном, динатриевой солью глицирризиновой кислоты, поливинилпирролидоном и основным карбонатом магния, полученные механохимическим способом, обладают повышенной водорастворимостью в сравнении с растворимостью субстанции оксима пиностробина. Сравнительно хороший результат наблюдается у образца твердой дисперсии оксима пиностробина с динатриевой солью глицирризированной кислоты: повышение водорастворимости составило в 300 раз. Твердые дисперсии с арабиногалактаном, поливинилпирролидоном и с карбонатом магния показали незначительное повышение растворимости: в первом случае оно составило в 30 раз, во втором – в 42 раза и в третьем – в 70 раз.

Изучение стабильности при термическом разложении комплексов методом дифференциальной сканирующей калориметрии показывает, что на ДСК-кривой пик плавления оксима пиностробина твердых дисперсий оксима пиностробина с динатриевой солью глицирризированной кислоты и оксима пиностробина с арабиногалактаном не отображается. Причиной этому может служить возможное взаимодействие между компонентами комплекса. Термическая кривая комплекса оксима пиностробина с карбонатом магния показывает, что плавление начинается при 182 °С, а полная деструкция происходит при температуре 782 °С. Данный температурный фактор может служить контрольной точкой при производстве водорастворимых субстанций оксима пиностробина.

При изучении полученных образцов методом ЯМР-релаксации времена спин-решеточной и спин-спиновой релаксации очень чувствительны к межмолекулярному взаимодействию и к диффузионной подвижности молекул. При последовательном воздействии на комплекс импульсов под углами 180° и 90° установлено снижение подвижности молекулы оксима пиностробина, что является доказательством образования комплекса.

### Список литературы

1. Адекенов С.М., Байсаров Г.М., Хабаров И.А., Поляков В.В. Флавоноиды почек тополя бальзамического *Populus balsamifera* L. и способы их выделения // Химия растительного сырья. 2020. №2. С. 181–188.
2. Поляков В.В., Альжанов А.Е., Адекенов С.М. Препараты из тополя бальзамического, содержащие фенольные соединения и опыт их применения // Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты. М., 2012. С. 634–638.
3. Simard F., Legault J., Lavoie S., Pichette A. Balsacones D-I, dihydrocinnamoyl flavans from *Populus balsamifera* buds // Phytochemistry. 2014. Vol. 100. Pp. 141–149. DOI: 10.1016/j.phytochem.2013.12.018.
4. Мукушева Г.К., Липеева А.В., Жанымханова П.Ж., Шульц Э.Э., Гатилов Ю.В., Шакиров М.М., Адекенов С.М. Флаванон пиностробин в синтезе кумарино-халконовых гибридов с триазольным линкером // Химия гетероциклических соединений. 2015. Т. 51. №2. С. 146–152. DOI: 10.1007/s10593-015-1672-y
5. Патент № 022691 (ЕАПО). Способ получения гепатопротекторного средства на основе пиностробина из почек тополя бальзамического (*Populus balsamifera* L.) / С.М. Адекенову. – 29.02.2016.
6. Патент № 2517111 (РФ). Способ повышения водорастворимости слаборастворимых веществ / С. Сакума, К. Кикикава, Р. Миясака. – 27.05.2014.
7. Патент № 2328309 (РФ). Способ повышения биодоступности лекарственных веществ / А.А. Бекарев. – 10.07.2008.
8. Патент № 2388491 (РФ). Способ получения водорастворимых форм биологически активных веществ / В.Д. Баранов, П.С. Сотников. – 10.05.2010.
9. Sali N., Csepregi R., Koszegi T., Kunsagi-Mate S., Szenté L., Poor M. Complex formation of flavonoids fisetin and geraldol with  $\beta$ -cyclodextrins // Journal of Luminescence. 2018. Vol. 194. Pp. 82–90. DOI: 10.1016/j.jlumin.2017.10.017.
10. Zhang K., Zhang M., Liu Z., Zhang Y., Gu L., Hu G., Chen X., Jia J. Development of quercetin-phospholipid complex to improve the bioavailability and protection effects against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in SD rats // Fitoterapia. 2016. Vol. 113. Pp. 102–109. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.07.008.
11. Lee J-S., Hong D.Y., Kim E.S., Lee H.G. Improving the water solubility and antimicrobial activity of silymarin by nanoencapsulation // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2017. Vol. 154. Pp. 171–177. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.03.004.
12. Gonçalves V.S.S., Rodríguez-Rojo S., De Paz E., Mato C., Martín A., Cocero M.J. Production of water soluble quercetin formulations by pressurized ethyl acetate-in-water emulsion technique using natural origin surfactants // Food Hydrocolloids. 2015. Vol. 51. Pp. 295–304. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2015.05.006.
13. Краснюк И.И., Лапшова А.С., Хабриев Р.У., Попков В.А., Решетняк В.Ю., Зверева С.О., Краснюк О.И. Повышение растворимости мезапама путем получения его твердых дисперсий // Химико-фармацевтический журнал. 2010. Т. 44. №11. С. 25–29. DOI: 10.30906/0023-1134-2010-44-11-25-29.

14. Никулина О.И., Краснюк И.И., Беляцкая А.В., Краснюк И.И., Харитонов Ю.Я., Попков В.А., Решетняк В.Ю. Изучение высвобождения фурацилина из твердых дисперсий // Химико-фармацевтический журнал. 2012. Т. 46. №12. С. 49–52. DOI: 10.30906/0023-1134-2012-46-12-49-52.
15. Краснюк И.И., Овсянникова Л.В., Никулина О.В., Беляцкая А.В., Краснюк И.И., Харитонов Ю.Я., Грих В.В., Король Л.А., Обидченко Ю.А., Воробьев А.В. Изучение растворимости кислотной формы диклофенака из твердых дисперсий // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48. №11. С. 23–27. DOI: 10.30906/0023-1134-2014-48-11-23-27.
16. Патент № 2337710 (РФ). Водорастворимая лекарственная композиция и способ ее получения / А.В. Душкин, Т.Г. Толстикова, Г.А. Толстиков, Е.С. Метелева. – 10.11.2008.
17. Kong R., Zhu X., Meteleva E. S., Chistyachenko Yu. S., Suntsova L.P., Polyakov N.E., Khvostov M.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Yu J., Dushkin A.V., Su W. Enhanced solubility and bioavailability of simvastatin by mechanochemically obtained complexes // International Journal of Pharmaceutics. 2017. Vol. 534. Pp. 108–118. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.10.011.
18. Apanasenko I.E., Selyutina O.Yu., Polyakov N.E., Suntsova L.P., Meteleva E.S., Dushkin A.V., Vachali P., Bernstein P.S. Solubilization and stabilization of macular carotenoids by water soluble oligosaccharides and polysaccharides // Archives of Biochemistry and Biophysics. 2015. Vol. 572. Pp. 58–65. DOI: 10.1016/j.abb.2014.12.010.
19. Неверова Н.А., Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Ларина Л.И., Сапожников А.Н., Левчук А.А., Кузьмин С.Г. Синтез и изучение физико-химических свойств механокомпозитов арабиногалактана и циклофосамида // Химия растительного сырья. 2018. №1. С. 37–44. DOI: 10.14258/jcrpm2018012986.
20. Beisenbayev A.R., Zhabayeva A.N., Suntsova L.P., Dushkin A.V., Adekenov S.M. Synthesis and study of pinostrobin oxime supramolecular complexes // Izvestia NAN RK. 2018. Vol. 6. Pp. 6–12. DOI: 10.32014/2018.2518-1491.25.

*Поступила в редакцию 5 октября 2020 г.*

*Принята к публикации 26 января 2021 г.*

**Для цитирования:** Адекенов С.М., Байсаров Г.М., Жабаяева А.Н., Сунцова Л.П., Душкин А.В. Комплексные соединения на основе оксима пиностробина // Химия растительного сырья. 2021. №1. С. 219–226. DOI: 10.14258/jcrpm.2021018581.

*Adekenov S.M.<sup>1</sup>, Baysarov G.M.<sup>1\*</sup>, Zhabayeva A.N.<sup>1</sup>, Suntsova L.P.<sup>2</sup>, Dushkin A.V.<sup>2</sup> COMPLEX COMPOUNDS BASED ON PINOSTROBIN OXIME*

<sup>1</sup> JSC "International Scientific and Production Holding" Phytochemistry", ul. M. Gazaliev, 4, Karaganda, 100009 (Kazakhstan), e-mail: info@phyto.kz

<sup>2</sup> Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS, ul. Kutateladze, 18, Novosibirsk, 630128 (Russia)

The article studied the structural features of solid dispersions of pinostrobin oxime with arabinogalactan, disodium salt of glycyrrhizic acid, polyvinylpyrrolidone and basic magnesium carbonate obtained by mechanochemical treatment. The obtained complexes of pinostrobin oxime with arabinogalactan, disodium salt of glycyrrhizic acid, polyvinylpyrrolidone, and basic magnesium carbonate have increased water solubility in comparison with the initial pinostrobin oxime. The thermal effects of pinostrobin oxime and its complex compounds have been studied by differential scanning calorimetry. At the same time, on the DSC-curve, the melting peak of solid dispersions of pinostrobin oxime with disodium salt of glycyrrhizic acid and pinostrobin oxime with arabinogalactan is not displayed, which is associated with the intermolecular interaction of the components of the complex, where the molecule of pinostrobin oxime forms a bond with a complexformation agent during mechanochemical treatment. The complex of pinostrobin oxime with magnesium carbonate is not formed, as evidenced by the thermal curve, where the melting of the sample begins at 182 °C, and complete destruction occurs at a temperature of 782 °C, which is similar to the melting peak of the initial pinostrobin oxime. The results of studying intermolecular bonds in complexes of pinostrobin oxime by the method of NMR-relaxation indicate that the times of spin-lattice and spin-spin relaxation are very sensitive to intermolecular interaction and to the diffusion mobility of molecules.

**Keywords:** pinostrobin, pinostrobin oxime, arabinogalactan, disodium salt of glycyrrhizic acid, polyvinylpyrrolidone, basic magnesium carbonate, complex compounds, differential scanning calorimetry.

\* Corresponding author.

**References**

1. Adekenov S.M., Baysarov G.M., Khabarov I.A., Polyakov V.V. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2020, no. 2, pp. 181–188. (in Russ.).
2. Polyakov V.V., Al'zhanov A.Ye., Adekenov S.M. *Fenol'nyye soyedineniya: fundamental'nyye i prikladnyye aspekty*. [Phenolic compounds: fundamental and applied aspects]. Moscow, 2012, pp. 634–638. (in Russ.).
3. Simard F., Legault J., Lavoie S., Pichette A. *Phytochemistry*, 2014, vol. 100, pp. 141–149. DOI: 10.1016/j.phytochem.2013.12.018.
4. Mukusheva G.K., Lipeyeva A.V., Zhanymkhanova P.Zh., Shul'ts E.E., Gatilov Yu.V., Shakirov M.M., Adekenov S.M. *Khimiya geterotsiklicheskih soyedineniy*, 2015, vol. 51, no. 2, pp. 146–152. DOI: 10.1007/s10593-015-1672-y. (in Russ.).
5. Patent 022691 (EAPO). 29.02.2016. (in Russ.).
6. Patent 2517111 (RU). 27.05.2014. (in Russ.).
7. Patent 2328309 (RU). 10.07.2008. (in Russ.).
8. Patent 2388491 (RU). 10.05.2010. (in Russ.).
9. Sali N., Csepregi R., Koszegi T., Kunsagi-Mate S., Szenté L., Poor M. *Journal of Luminescence*, 2018, vol. 194, pp. 82–90. DOI: 10.1016/j.jlumin.2017.10.017.
10. Zhang K., Zhang M., Liu Z., Zhang Y., Gu L., Hu G., Chen X., Jia J. *Fitoterapia*, 2016, vol. 113, pp. 102–109. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.07.008.
11. Lee J-S., Hong D.Y., Kim E.S., Lee H.G. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2017, vol. 154, pp. 171–177. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.03.004.
12. Gonçalves V.S.S., Rodríguez-Rojo S., De Paz E., Mato C., Martín A., Cocero M.J. *Food Hydrocolloids*, 2015, vol. 51, pp. 295–304. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2015.05.006.
13. Krasnyuk I.I., Lapshova A.S., Khabriyev R.U., Popkov V.A., Reshetnyak V.Yu., Zvereva S.O., Krasnyuk O.I. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2010, vol. 44, no. 11, pp. 25–29. DOI: 10.30906/0023-1134-2010-44-11-25-29. (in Russ.).
14. Nikulina O.I., Krasnyuk I.I., Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Kharitonov Yu.Ya., Popkov V.A., Reshetnyak V.Yu. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2012, vol. 46, no. 12, pp. 49–52. DOI: 10.30906/0023-1134-2012-46-12-49-52. (in Russ.).
15. Krasnyuk I.I., Ovsyannikova L.V., Nikulina O.V., Belyatskaya A.V., Krasnyuk I.I., Kharitonov Yu.Ya., Grikh V.V., Korol' L.A., Obidchenko Yu.A., Vorob'yev A.V. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2014, vol. 48, no. 11, pp. 23–27. DOI: 10.30906/0023-1134-2014-48-11-23-27. (in Russ.).
16. Patent 2337710 (RU). 10.11.2008. (in Russ.).
17. Kong R., Zhu X., Meteleva E. S., Chistyachenko Yu. S., Sunstova L.P., Polyakov N.E., Khvostov M.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Yu J., Dushkin A.V., Su W. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, vol. 534, pp. 108–118. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.10.011.
18. Apanasenko I.E., Selyutina O.Yu., Polyakov N.E., Sunstova L.P., Meteleva E.S., Dushkin A.V., Vachali P., Bernstein P.S. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2015, vol. 572, pp. 58–65. DOI: 10.1016/j.abb.2014.12.010.
19. Neverova N.A., Medvedeva Ye.N., Babkin V.A., Larina L.I., Sapozhnikov A.N., Levchuk A.A., Kuz'min S.G. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2018, no. 1, pp. 37–44. DOI: 10.14258/jcprm2018012986. (in Russ.).
20. Beisenbayev A.R., Zhabayeva A.N., Sunstova L.P., Dushkin A.V., Adekenov S.M. *Izvestia NAN RK*, 2018, vol. 6, pp. 6–12. DOI: 10.32014/2018.2518-1491.25.

Received October 5, 2020

Accepted January 26, 2021

**For citing:** Adekenov S.M., Baysarov G.M., Zhabayeva A.N., Sunstova L.P., Dushkin A.V. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2021, no. 1, pp. 219–226. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2021018581.