

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверков О. В. Выбор средств для двойной анти-тромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: mors ultima ratio. — Consilium medicum. — 2013. — № 10 (15) — С. 75—80.
2. Бойцов С. А., Довгалецкий П. Я., Гриднев В. А. и др. Сравнительный анализ данных российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома // Кардиологический вестник. — 2010. — Т. V (XVII). — № 1. — С. 82—86.
3. Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. Участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур // Кардиология. — 2010. — № 7. — С. 8—14.
4. Явелов И. С. Длительная двойная анти-тромбоцитарная терапия при неинвазивном лечении острого коронарного синдрома // Медицинский совет. — 2012. — № 10. — С. 36—48.
5. Becker R., Bassand J., Budaj A., et al. Bleeding complications with the P2Y₁₂ receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // Europ. Heart J. — 2011. — № 32. P. 2933—2944.

6. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). — Lancet, 1996. — P. 348, 1329—1339.

7. Fiessinger J., Bounameaux H., Cairols M., et al. On behalf of the TAIAPAD Investigators. Thromboxane antagonism with terutroban in peripheral arterial disease: the TAIAPAD study // J. Thromb. Haemost. — 2010. — № 8. — P. 2369—2376.

8. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Europ. Heart J. — 2011. — № 32. — P. 2999—3054.

Контактная информация

Лопатин Юрий Михайлович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: lopatin@sprint-v.com.ru

УДК 665.527.92:51-7

МЕТОДИКА МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ДЕВЯСИЛОВ*

А. В. Яницкая, В. В. Гукасова, А. С. Рабичева

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармакогнозии и ботаники*

В статье описана методика математического моделирования эксперимента. Составлена матрица планирования процесса экстрагирования надземной части некоторых видов девясила. Выбраны параметры и факторы оптимизации процесса, указаны интервалы их варьирования.

Ключевые слова: математическое моделирование, экстрагирование, девясил британский, девясил германский, флавоноиды, параметры оптимизации, факторы оптимизации.

MATHEMATICAL MODELING TECHNIQUE OF THE EXTRACTION PROCESS OF *INULA* SPECIES

A. V. Yanitskaya, V. V. Gukasova, A. S. Rabycheva

The article describes a mathematical modeling of an experiment. The matrix of extraction processes planning of the aerial *Inula* species parts was constructed. A number of parameters and factors which make it possible to optimize the extraction process were identified. Variability factors and parameters were determined.

Key words: mathematical modeling, extraction, *Inula britannica*, *Inula germanica*, flavonoids, optimization parameters, optimization factors.

Большинство современных фитопрепаратов на отечественном фармацевтическом рынке представлены экстракционными лекарственными формами. Как

известно, экстракция растительного сырья — сложный управляемый процесс, поскольку на его течение могут оказывать влияние ряд факторов, основными среди

*Исследования выполнены при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 14-01-97023 «Математическое моделирование процесса экстрагирования растительного сырья (на примере надземной части некоторых видов девясила, произрастающих на территории Волгоградской области)» р_поволжье_a.

This work was supported by RFBR under the research project № 14-01-97023 «Mathematical modeling of the process of extraction of plant raw materials (for example, aerial parts of *Inula* some species growing in the Volgograd Region)» р_povolzhie_a.

которых являются степень измельчения сырья, природа экстрагента, время и кратность экстракции, модуль экстракции (соотношение «сырье : экстрагент») и температурный режим. Таким образом, изменяя условия экстрагирования, можно регулировать процесс экстракции и, следовательно, влиять на выход биологически активных соединений.

Для подобного регулирования часто используют физическое моделирование, то есть замену изучения некоторого объекта или явления экспериментальным исследованием его модели с той же физической природой. При этом для поиска оптимальных условий используют методы математического планирования эксперимента, позволяющие сократить долю экспериментальных затрат в 2—10 раз за счет оптимальной организации исследования, минимизации количества опытов и увеличения доли аналитической работы с применением вычислительных устройств.

Одними из распространенных растений на территории Волгоградской области являются представители рода Девясил (*Inula*), в частности девясилы британский и германский. Согласно литературным данным, указанные виды содержат различные химические компоненты, которые обуславливают их разнообразную биологическую активность, в частности флавоноиды, дубильные вещества и гидроксикоричные кислоты. Поэтому изучение данных растений является перспективным и актуальным [2, 6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Составление матрицы математического планирования эксперимента для поиска оптимальных условий процесса экстрагирования надземной части девясила британского и германского.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалами для исследования служили воздушно-сухое сырье (трава) девясила британского и германского, собранные в фазу полного цветения от дико-растущих популяций в июле–августе 2014 г.

Сырье для исследования было заготовлено в естественных местах произрастания растительных объектов в различных районах Волгоградской области (Кумылженский, Еланский, Калачевский, Светлоярский).

Одним из распространенных методов математического планирования эксперимента служит метод кругового восхождения по Боксу–Уилсону [1]. Поэтому моделирование процесса экстрагирования проводили данным способом. Преимущество его модели — возможность получения информации о степени влияния факторов, количественного определения значений функции отклика при заданном режиме ведения процесса и достижения оптимальных результатов. Кроме того, круговое восхождение является оптимальным в смысле минимизации затрат времени и числа опытов для достижения поставленной цели. В результате из серии экспериментов выбирают наилучший, показывающий, при

каком соотношении факторов экстракции наблюдается оптимальный выход биологически активных веществ.

Литературные данные, посвященные изучению химического состава девясила британского и германского, в случае математического планирования эксперимента являются априорной информацией.

Наилучшим условиям, определенным из анализа априорной информации, соответствует комбинация (или несколько комбинаций) уровней факторов. Каждая комбинация является многомерной точкой в факторном пространстве. Ее рассматривают как исходную для построения плана эксперимента и называют основным (нулевым) уровнем. Построение плана эксперимента сводится к выбору экспериментальных точек, симметричных относительно нулевого уровня.

После того как нулевой уровень выбран, переходят к следующему шагу — выбору интервалов варьирования. Интервалом варьирования факторов называется некоторое число, прибавление которого к основному уровню дает верхний, а вычитание — нижний уровни фактора, то есть это расстояние на координатной оси между основным и верхним (нижним) уровнем. Уровни факторов записываются не в натуральных значениях, а в кодовых, обозначая верхний уровень +1, а нижний –1, либо просто «+» и «–» соответственно. Выбор верхнего и нижнего значения — уровней — для каждого фактора осуществляется, исходя из технологических соображений.

В то же время с ростом числа факторов количество нужных опытов ($N = 2^k$) очень быстро растет. Другими словами, полнофакторный эксперимент обладает большой избыточностью опытов. Поэтому представляется возможным сократить их число за счет той информации, которая не очень существенна. При этом нужно стремиться к тому, чтобы матрица планирования эксперимента не лишилась своих оптимальных свойств. В связи с этим целесообразны дробные реплики (полуреплики типа 2^{k-p}). Дробная реплика представляет собой часть полного факторного плана, также обладающая свойством ортогональности [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При математическом планировании процесса экстрагирования травы девясила британского и германского в качестве параметров оптимизации выбраны следующие, определяющие эффективность процесса и свойства получаемого экстракта — выходы фракции флавоноидов и гидроксикоричных кислот.

Из множества факторов, влияющих на процесс экстрагирования лекарственного растительного сырья, нами будут изучены следующие:

- X_1 — степень измельчения сырья, в интервале варьирования 1—5 мм;
- X_2 — модуль экстракции, то есть соотношение «сырье : экстрагент», в интервале варьирования 1 : 200—1 : 10;

— X_3 — время экстрагирования, в интервале варьирования 15—90 мин;

— X_4 — кратность экстракции, в интервале варьирования 1—3.

— X_5 — природа экстрагента. Выбор экстрагента определяется степенью гидрофильности извлекаемых веществ, о которой судят по выходу экстрактивных веществ. Предварительные эксперименты, проводимые на нашей кафедре, показали, что максимальный выход экстрактивных веществ травы девясила британского и германского наблюдался при использовании в качестве экстрагента 70%-го спирта этилового [3, 5]. Поэтому данный фактор был фиксирован.

Таким образом, нами было изучено влияние факторов в представленных интервалах (уровни и интегралы варьирования факторов определены в результате анализа литературных и экспериментальных данных) (табл. 1).

Таблица 1

Уровни и интервалы варьирования факторов

Факторы	Нижний уровень	Основной уровень	Верхний уровень	Интервал варьирования
X_1 , мм	1	3,0	5	2,0
X_2	1 : 200	1 : 105	1 : 10	1 : 95
X_3 , мин	15	52,5	90	37,5
X_4	1	2	3	1,0

При математическом планировании эксперимента изучается влияние на процесс экстрагирования каждого фактора при его минимальном и максимальном значении в различных комбинациях.

Поскольку нами оценивается влияние четырех факторов на процесс экстрагирования, мы воспользуемся полуреplikой (половиной) полнофакторного эксперимента, при которой число опытов равно $N = 2^{4-1}$.

Таблица 2

Матрица планирования процесса экстрагирования надземной части девясила британского и германского

№ опыта	X_1	X_2	X_3	X_4
1	+1	+1	—1	—1
2	—1	—1	—1	—1
3	+1	—1	—1	+1
4	—1	+1	—1	+1
5	+1	+1	+1	+1
6	—1	—1	+1	+1
7	+1	—1	+1	—1
8	—1	+1	+1	—1

В соответствии с комбинацией факторов, указанной в матрице, будет проходить процесс экстрагирования надземной части девясила по методикам выделения суммы флавоноидов и гидроксикоричных кислот из растительного сырья. Комбинация факторов, обеспечивающая максимальные значения параметров оп-

тимизации, будет выбрана как оптимальная для создания наилучших условий экстрагирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Составлена матрица математического планирования процесса экстрагирования надземной части девясила британского и германского. Выбраны факторы оптимизации процесса, установлены интервалы их варьирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Ю. П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Ю. П. Адлер, Е. В. Маркова, Ю. В. Грановский. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Наука, 1976. — 280 с.
2. Гукасова В. В. Представители рода девясила (*Inula*) как перспективные лекарственные растения / В. В. Гукасова, А. В. Яницкая, И. Ю. Митрофанова // Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств: Материалы IV Всероссийского науч.-практ. семинара для молодых ученых. [Приложение к Вестнику Волгоградского государственного медицинского университета]. — Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2012. — С. 21—22.
3. Гукасова В. В., Митрофанова И. Ю. Влияние концентрации спирта этилового на выход флавоноидной фракции листьев и цветков девясила британского // Инновации в медицине: Материалы Пятой международной дистанционной научн. конф. / КГМУ, Центр. Чернозем. науч. центр РАМН, Общерос. общест. организация «Рос. союз молодых ученых» / Под ред. проф. В. А. Лазаренко, проф. П. В. Калущкого. — Курск, 2013. — С. 73—74.
4. Минина С. А. Химия и технология фитопрепаратов: учебное пособие для вузов / С. А. Минина, И. Е. Каухова — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004 — 548 с.
5. Митрофанова И. Ю. Исследования способности некоторых экстрагентов к извлечению биологически активных веществ травы девясила германского / И. Ю. Митрофанова, Д. М. Талалай // 75-я итоговая студенческая науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 80-летию со дня рождения акад. Б. С. Гракова, Красноярск, 19—22 апр. 2011 г.: сб. материалов. — Красноярск: КрасГМУ, 2011. — С. 336.
6. Митрофанова И. Ю., Яницкая А. В., Гукасова В. В. Влияние технологических факторов на эффективность экстрагирования флавоноидов из травы девясила британского (*Inula britannica* L.) // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. — Белгород, 2014. — № 4 (175), вып. 25. — С. 244—249.

Контактная информация

Яницкая Алла Владимировна — к. б. н., доцент, зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: a.yanitskaya@yandex.ru