



## ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОБРАБОТКИ СЫРЬЯ

*Е.Т. Жилиякова, З.Е. Цветкова, Д.И. Писарев, Н.Н. Бойко, Е.Ю. Тимошенко*

ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет»  
Минобрнауки России, 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85  
E-mail: tsvetkova\_z@bsu.edu.ru

**Цель.** Настоящая статья посвящена интенсификация процесса производства густого экстракта плодов расторопши пятнистой с использованием ультразвуковой обработки сырья. **Материалы и методы.** В качестве объекта исследования использовали измельченные плоды расторопши пятнистой от ООО «Био-кор», г. Пенза. В качестве экстрагента использовали водный раствор этанола 70% об. Для ультразвуковой обработки растительного сырья и экстрагента использовалась установка «Bandelin SONOPULS HD 3200», частота ультразвука 20 кГц, мощность излучателя 280 Вт, температура 25°C. Сгущение извлечения проводили с помощью роторного испарителя RV-10 при температуре 60°C и разрежении 600-650 мм. рт. ст. до остаточной влажности 25%. Качественный и количественный анализ густого экстракта проводился методами спектрофотометрии и хроматографии. Количественный анализ суммы флаволигнанов проводили на спектрофотометре СФ-56. Разделение флаволигнанового комплекса и количественное определение силибинина проводили на жидкостном хроматографе фирмы «Agilent Technologies 1200 Infinity». **Результаты и обсуждение.** В ходе исследования установлено, что обработка измельченных плодов расторопши пятнистой ультразвуком на стадии намачивания, практически вдвое повышает выход флаволигнанового комплекса из лекарственного растительного сырья. Максимальное количество флаволигнанов извлекается при обработке плодов расторопши пятнистой и экстрагента ультразвуком с частотой 20 кГц в течение 5 минут. Полученный таким способом густой экстракт плодов расторопши пятнистой в компонентном составе содержит как целевой флаволигнановый комплекс (87,39%, силибинина – 24,36%), обеспечивающий гепатопротекторное действие, так и флавоноиды – хлорогеновую кислоту (1,69%) и дигидрокверцетин (10,92%), проявляющие антиоксидантную активность. Установлено, что по качественному составу флаволигнанов полученный густой экстракт соответствует препаратам на основе расторопши пятнистой. Таким образом, впервые предложен метод получения густого экстракта плодов расторопши пятнистой с использованием ультразвуковой обработки сырья и экстрагента на стадии намачивания. Полученный густой экстракт предлагается использовать в качестве активной фармацевтической субстанции для производства гранул на основе метионина и флаволигнанов расторопши пятнистой. **Заключение.** Результаты проведенных экспериментов позволяют рекомендовать получение густого экстракта плодов расторопши пятнистой, используя стадию ультразвуковой обработки сырья и экстрагента в течение 5 минут, при частоте ультразвука 20 кГц.

**Ключевые слова:** плоды расторопши пятнистой, густой экстракт, ультразвуковая экстракция

### Для цитирования:

Е.Т. Жилиякова, З.Е. Цветкова, Д.И. Писарев,  
Н.Н. Бойко, Е.Ю. Тимошенко  
ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА  
ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ РАСТОРОПШИ  
ПЯТНИСТОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОБРАБОТКИ СЫРЬЯ.  
Фармация и фармакология. 2018;6(5):475-487.  
DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-5-475-487  
© Е.Т. Жилиякова, З.Е. Цветкова, Д.И. Писарев,  
Н.Н. Бойко, Е.Ю. Тимошенко, 2018

### For citation:

E.T. Zhilyakova, Z.E. Tsvetkova, D.I. Pisarev,  
N.N. Boyko, E.Yu. Tymoshenko  
INTENSIFICATION OF PRODUCTION PROCESS  
OF THICK EXTRACT OF MILK THISTLE FRUITS  
BY ULTRASONIC PROCESSING  
OF RAW MATERIALS.  
Pharmacy & Pharmacology. 2018;6(5):475-487 (In Russ)  
DOI:10.19163/2307-9266-2018-6-5-475-487

## INTENSIFICATION OF PRODUCTION PROCESS OF THICK EXTRACT OF MILK THISTLE FRUITS BY ULTRASONIC PROCESSING OF RAW MATERIALS

*E. T. Zhilyakova, Z. E. Tsvetkova, D. I. Pisarev, N. N. Boyko, E. Yu. Tymoshenko*

*Belgorod State University, 85, Pobedy St., Belgorod, Russia, 308015*

*E-mail: tsvetkova\_z@bsu.edu.ru*

**The aim.** This article is devoted to the intensification of the production process of a thick extract of milk thistle fruits using ultrasonic processing of raw materials. **Materials and methods.** As an object of the study, the crushed milk thistle fruits from Penza "Biokor" company were used. As the extractant, an aqueous solution of ethanol 70% vol. was used. For ultrasonic processing of plant materials and extractant, the installation "Bandelin SONOPULS HD 3200" was used, the ultrasound frequency was 20 kHz, the radiator power was 280 W, and the temperature was 25°C. The concentration of the extract was performed using a rotary evaporator RV-10 at the temperature of 60°C and a vacuum of 600–650 MmHg to a residual moisture content of 25%. Qualitative and quantitative analysis of the thick extract was carried out using spectrophotometry and chromatography. Quantitative analysis of the amount of flavolignans was performed on an SF-56 spectrophotometer. The separation of the flavolignan complex and the quantification of silibinin was performed on a liquid chromatograph "Agilent Technologies 1200 Infinity". **Results and discussion.** During the study it was found out, that processing of the crushed milk thistle fruits by ultrasound at the soaking stage almost doubles the output of the flavolignan complex from medicinal plant materials. The maximum amount of flavolignans is extracted when the fruits of milk thistle and extractant are processed with ultrasound at the frequency of 20 kHz for 5 minutes. Thus the obtained thick extract of milk thistle fruits in the component composition contains both the target flavolignan complex (87.39%, silibinin – 24.36%), providing the hepatoprotective effect, and flavonoids – chlorogenic acid (1.69%) and dihydroquercetin (10.92%) exhibiting antioxidant activity. It was established that, according to the qualitative composition of flavolignans, the obtained thick extract corresponds to preparations based on milk thistle. Thus, for the first time, the method was proposed for obtaining a thick extract of milk thistle fruits using ultrasonic processing of raw materials and extractant at the soaking stage. The obtained thick extract is proposed to be used as an active pharmaceutical substance for the production of granules based on methionine and milk thistle flavolignans. **Conclusion.** The results of the experiments allow us to recommend obtaining a thick extract of the milk thistle fruits, using the stage of ultrasonic processing of raw materials and extractant for 5 minutes at the ultrasound frequency of 20 kHz.

**Keywords:** milk thistle fruits, thick extract, ultrasonic extraction

**ВВЕДЕНИЕ.** По данным ВОЗ 30% населения страдает хроническими диффузными заболеваниями печени, что абсолютных значениях составляет около 2 млрд. человек [1]. Препараты, содержащие флаволигнаны плодов расторопши пятнистой, на сегодняшний день являются наиболее широко используемыми растительными лекарственными средствами при заболеваниях печени [2, 3]. Гепатопротекторное действие плодов расторопши пятнистой *Silybum marianum* (*S. marianum*) обуславливает входящий в их состав комплекс флаволигнанов, включающий силибин, силихристин, силидианин и их стереоизомеры [4–7]. Основным компонентом силимаринового комплекса является силибин [8, 9].

В ходе предварительного анализа ассортимента гепатопротекторов, зарегистрированных на фармацевтическом рынке Российской Федерации установлено, что доля препаратов на основе экстракта расторопши пятнистой составляет 11,5% целевого

сегмента рынка. Полученные данные говорят о широком применении препаратов на основе плодов расторопши пятнистой в отечественной медицине. Для характеристики полученного сегмента гепатопротекторов, был изучен ассортимент лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных добавок (БАД) расторопши пятнистой. Анализ проводился по данным государственного реестра и регистра лекарственных средств [10, 11]. В ходе анализа был сформирован информационный массив, включающий 115 позиций лекарственных препаратов и БАД расторопши пятнистой. На основании данных информационного массива были построены диаграммы, представленные на рисунках 1–2, иллюстрирующие структуру ассортимента лекарственных препаратов и БАД расторопши пятнистой по фармакологическим группам и формам, в которых комплекс биологически активных веществ (БАВ) расторопши пятнистой вводится в ЛП и БАД.



Рисунок 1 – Структура ассортимента препаратов расторопши пятнистой по фармакологическим группам, %



Рисунок 2 – Структура ассортимента препаратов расторопши пятнистой по формам введения комплекса БАВ расторопши пятнистой в состав ЛП и БАД, %

Из рисунка 1 видно, что основная доля аптечного ассортимента расторопши пятнистой представлена БАД (89%). На рисунке 2 показано, что в состав анализируемого сегмента препаратов комплекс БАВ расторопши пятнистой вводится преимущественно в форме масла (41%) и сухого экстракта (28%). Следует отметить, что на фармацевтическом рынке России не зарегистрировано ни одного препарата на основе густого экстракта расторопши пятнистой. Тем не менее, такая форма экстракта является перспективной для введения в состав различных лекарственных формы не только как активной фармацевтической субстанции, но и в качестве связующего компонента.

Современная тенденция использования сухого экстракта расторопши пятнистой отчасти обусловлена тем, что с целью увеличения выхода флаволигнанов растительное сырье обезжиривают с использованием органических растворителей (петролейный эфир, ацетон, хлороформ, четыреххлористый углерод) [12–15]. Это приводит к невозможности полного удаления остатков органических растворителей из густого экстракта и как следствие возможное снижение гепатопротекторной активности и увеличение риска токсичности препарата.

Кроме того, установлено, что обезжиривание плодов расторопши пятнистой не позволяет извлечь полный комплекс биологически активных веществ (БАВ), обеспечивающих гепатопротекторное действие. Данное обстоятельство связывают с синергическим действием флаволигнанов и флавоноидов, концентрация которых существенно снижается при обезжиривании. Это доказывается высокой гепатопротекторной активностью «Расторопши экстракта жидкого» и «Расторопши настойки», содержащих более полный комплекс БАВ, чем у очищенной суммы флаволигнанов [16]. Существующие на сегодняшний

момент технологические методики получения сухих экстрактов из плодов расторопши пятнистой, без использования стадии очистки основаны на процессах мацерации и реперколяции [17, 18].

Для интенсификации процесса экстракции предлагается использовать ультразвуковую (УЗ) обработку лекарственного растительного сырья (ЛРС) и экстрагента на стадии намачивания. Ультразвуковые волны создают кавитацию и турбулентные потоки в смеси экстрагента и ЛРС, в результате чего происходит быстрое набухание ЛРС и растворение содержимого клетки, увеличивается скорость гидратации частиц сырья, в пограничном диффузионном слое возникают турбулентные и вихревые потоки. Молекулярная диффузия внутри частиц ЛРС и в пограничном диффузионном слое практически заменяется конвективной, что приводит к интенсификации массообмена [19]. Согласно литературным данным, использование ультразвука позволило ускорить процесс экстракции БАВ плодов боярышника, шалфея, травы душицы, чабреца, листьев базилика, бутонов гвоздики; увеличить выход флавоноидов из плодов черемухи обыкновенной; ускорить процесс и увеличить выход экидистероидов *Silene viridiflora*, *Silene colophylla* и т.д. [20–22].

Таким образом, сформирована рабочая гипотеза, состоящая в увеличении выхода флаволигнанов из плодов расторопши при использовании ультразвуковой обработки сырья и экстрагента на стадии намачивания.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – интенсификация процесса производства густого экстракта плодов расторопши пятнистой с использованием ультразвуковой обработки сырья.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Для исследований использовали измельченные плоды расторопши пят-



нистой компании ООО «Биокор», г. Пенза. В качестве экстрагента использовали водный раствор этанола 70% об.

Взвешивали 10 г (точная навеска) плодов расторопши пятнистой, измельченных до размеров частиц 0.7–1.0 мм, заливали частью экстрагента до «зеркала» и обрабатывали полученную смесь ультразвуком в течение 5, 10 и 15 минут при следующих условиях: установка «Bandelin SONOPULS HD 3200», частота ультразвука 20, 30 и 40 кГц, мощность излучателя 280 Вт, температура 25°C. Далее пропитанное сырье перемещали в перколятор, настаивали в течение 24 часов и перколировали сырье до получения экстракта объемом 80.0 мл в течение 1 часа. Полученный экстракт упаривали с помощью роторного испарителя RV-10 при температуре 60°C и разрежении 600–650 мм рт. ст. до остаточной влажности 25%.

Количественное определение суммы флаволигнанов, извлеченных из плодов *S. marianum* с использованием ультразвуковой обработки, определяли согласно методике спектрофотометрического определения флаволигнанов по реакции комплексообразования с алюминия хлоридом [23]. 1 мл спирто-водного извлечения из плодов *S. marianum* помещали в колбу на 100 мл, прибавляли 3 мл 2% спиртового раствора алюминия хлорида и доводили объем раствора до метки водным раствором этанола 70% об. Оптическую плотность полученного раствора измеряли через 30 минут на спектрофотометре СФ-56 при длине волны 380 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения готовили раствор, состоящий из 1 мл извлечения, 1 мл 3%-го раствора уксусной кислоты, доведенный до метки водным раствором этанола 70% об.

Содержание суммы флаволигнанов в мг/г (X) вычисляли по формуле 1.

$$X = \frac{D * W_1 * W_2 * 1000}{E_{1\text{см}}^{1\%} * m * V * 100\%}, \quad (1)$$

где  $D$  – оптическая плотность исследуемого раствора;

$E_{1\text{см}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения силибинина-стандарта ( $E_{1\text{см}}^{1\%} = 67,5$ );

$m$  – масса навески сырья, г;

$(W_1 * W_2 / V)$  – разведение раствора.

Для качественного анализа компонентного состава полученных экстрактов использовали метод обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ). В качестве веществ стандартов использовали таксифолин и силибинин (Merck Sigma-Aldrich). Анализ проводили на хроматографе «Agilent Technologies 1200 Infinity» с автоматическим пробоотборником, вакуумным микродозатором, градиентным насосом и термостатом. Сумму флаволигнанов подвергали хроматографическому разделению в следующих условиях: подвижная фаза (А) – 1% водный раствор кислоты муравьиной, (Б) – спирт этиловый 95% в градиентном режиме элюирования; колонка: Ascentis express C<sub>18</sub> 2,7 μm × 100 мм × 4,6 мм; скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин; температура колонки: +35±0,01°C; объем пробы: 1±0,001 μл [24].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** На первом этапе работы было проведено сравнение выхода флаволигнанового комплекса из плодов расторопши пятнистой в зависимости от времени обработки сырья и экстрагента ультразвуком на стадии намачивания. Спектры поглощения неозвученного сырья и измельченных плодов, обработанных ультразвуком в течение 5, 10 и 15 минут, приведены на рисунке 3.

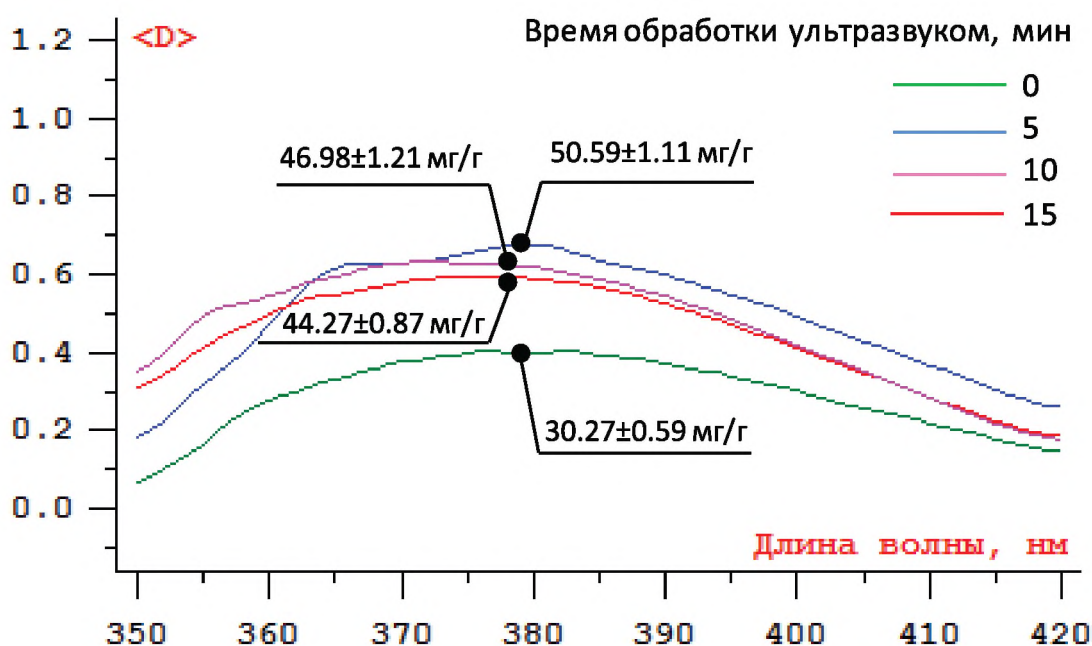


Рисунок 3 – Влияние времени ультразвуковой обработки на выход флаволигнанов

Из рисунка 3 видно, что суммарный выход флаволигнанов из плодов расторопши пятнистой при обработке сырья и экстрагента ультразвуком на стадии намачивания в течение 5 минут увеличивается практически вдвое по сравнению с неозвученным сырьем. Кроме того, из рисунка 3 видно, что более длительная обработка сырья и экстрагента на стадии намачивания ультразвуком не приводит к

увеличению выхода целевой группы БАВ. На следующем этапе работы была установлена оптимальная частота ультразвуковой обработки растительного сырья и экстрагента. Спектры поглощения экстрактов, полученных при обработке измельченных плодов расторопши пятнистой и экстрагента ультразвуком с частотой 20, 30 и 40, приведены на рисунке 4.

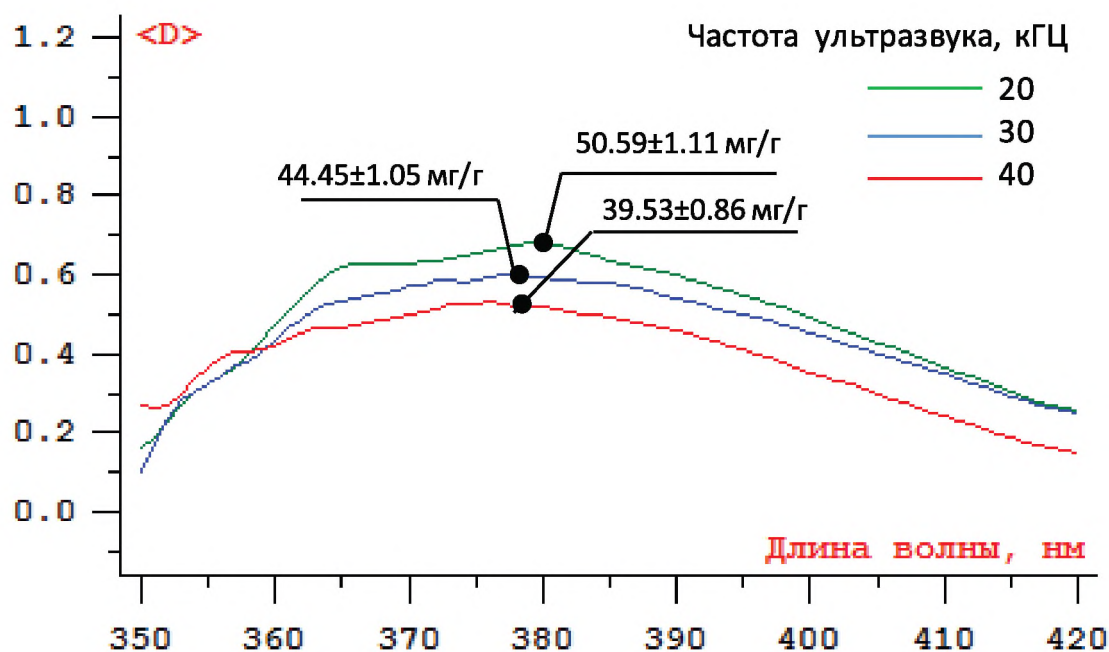


Рисунок 4 – Влияние частоты ультразвука на выход флаволигнанов

Из рисунка 4 видно, что максимальное количество флаволигнанов извлекается при обработке сырья и экстрагента ультразвуком с частотой 20 кГц. Обобщенные результаты спектрофотометрического определения флаволигнанового комплекса в полученных извлечениях в зависимости от режима ультразвуковой обработки приведены в таблице 1.

рического определения флаволигнанового комплекса в полученных извлечениях в зависимости от режима ультразвуковой обработки приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты количественного определения флаволигнанового комплекса, извлеченного из плодов *S. tataricum* в зависимости от режима ультразвуковой обработки

| Время ультразвуковой обработки, мин | Частота ультразвука, кГц |            |            |
|-------------------------------------|--------------------------|------------|------------|
|                                     | 20                       | 30         | 40         |
| 5                                   | 50,59±1,11               | 44,45±1,05 | 39,53±0,86 |
| 10                                  | 46,98±1,21               | 42,43±1,15 | 36,73±1,04 |
| 15                                  | 44,27±0,87               | 40,96±0,98 | 35,83±1,19 |

Таким образом, исходя из данных таблицы 1, установлено, что максимальное количество флаволигнанов извлекается при обработке плодов расторопши пятнистой и экстрагента ультразвуком с частотой 20 кГц в течение 5 минут. При использовании ультразвука более высокой частоты или обработке в течение более длительного времени, концентрация флаволигнанов в экстракте незначительно

снижается. Возможно, такое снижение выхода БАВ связано с деструкцией флаволигнанов при увеличении частоты ультразвука и времени ультразвуковой обработки.

На следующем этапе работы проводился анализ компонентного состава густого экстракта плодов расторопши пятнистой методом ОФ ВЭЖХ. Полученная хроматограмма приведена на рисунке 5.

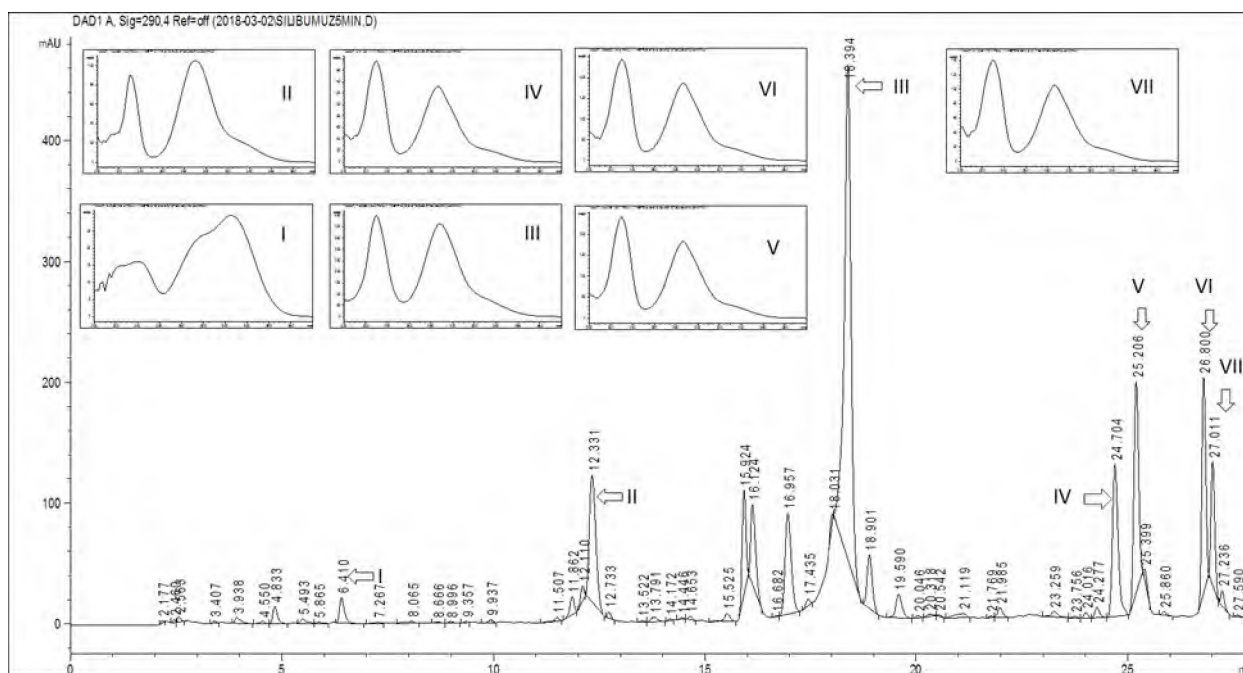


Рисунок 5 – Хроматограмма флаволигнанов густого экстракта

По данным хроматограммы определен компонентный состав густого экстракта расторопши пятнистой, приведенный в таблице 2.

Таблица 2 – Компонентный состав густого экстракта плодов расторопши пятнистой

| Идентифицированное соединение | Время удерживания, $t_r$ | Площадь пика, mAU*s |
|-------------------------------|--------------------------|---------------------|
| Хлорогеновая кислота (I)      | 6,16±0,30                | 171,98±4,20         |
| Дигидрокверцетин (II)         | 12,13±0,36               | 1113,46±10,51       |
| Флаволигнан (III)             | 18,20±0,34               | 4620,89±19,13       |
| Силибин (IV)                  | 24,31±0,36               | 1182,60±14,20       |
| Силибин (V)                   | 25,03±0,33               | 1345,41±16,80       |
| Флаволигнан (VI)              | 26,66±0,25               | 1133,32±12,16       |
| Флаволигнан (VII)             | 26,88±0,24               | 625,80±6,88         |
|                               | $n=3$                    | $P=95\%$            |

Из таблицы 2 видно, что помимо флаволигнанового комплекса, обладающего гепатопротекторной активностью, в густом экстракте плодов расторопши пятнистой также содержатся хлорогеновая кислота и дигидрокверцетин, проявляющие антиоксидантное действие.

Полученные в ходе хроматографирования площади пиков флавоноидов и флаволигнанов, использовали для расчёта относительного содержания каждого из компонентов методом внутренней нормализации. Результаты приведены в виде диаграммы на рисунке 6.

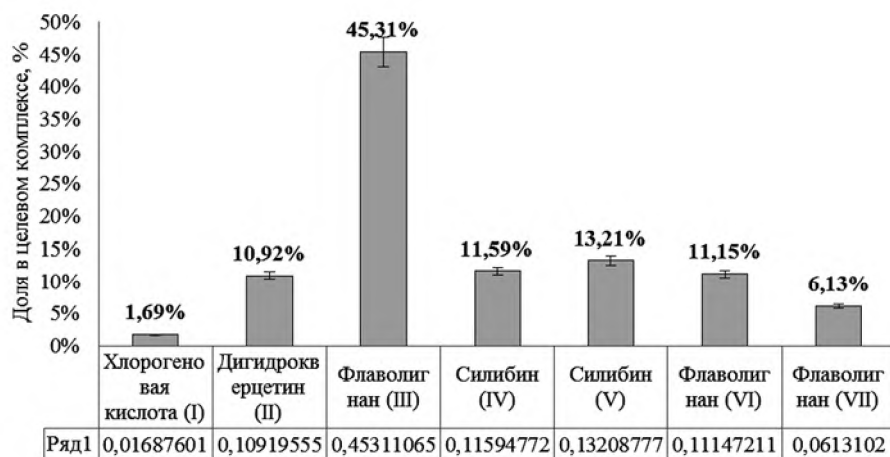


Рисунок 6 – Процентное распределение флавоноидов и флаволигнанов в густом экстракте плодов расторопши пятнистой



Согласно данным, представленным в таблице 2 и на рисунке 6, доля силибинина составляет 24,36%, хлорогеновой кислоты – 1,69%, а дигидрокверцетина – 10,92%.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлено, что суммарный выход флаволигнанов из плодов расторопши пятнистой при обработке сырья и экстрагента ультразвуком на стадии намачивания увеличивается практически вдвое по сравнению с неозвученным сырьем. Максимальное количество флаволигнанов извлекается при обработке плодов расторопши пятнистой и экстрагента ультразвуком с частотой 20 кГц в течение 5 минут. При использовании ультразвука более высокой частоты или обработке в течение более длительного времени, концентрация флаволигнанов в экстракте незначительно снижается. Возможно, такое сниже-

ние выхода БАВ связано с деструкцией флаволигнанов при увеличении частоты ультразвука и времени ультразвуковой обработки. Методом ОФ ВЭЖХ установлено, что густой экстракт плодов расторопши пятнистой, полученный с использованием данных параметров ультразвуковой обработки, содержит в компонентном составе как целевой флаволигнанный комплекс (87,39%, силибинина – 24,36%), обеспечивающий гепатопротекторное действие, так и флавоноиды – хлорогеновую кислоту (1,69%) и дигидрокверцетин (10,92%), проявляющие антиоксидантную активность. Полученный густой экстракт предлагается использовать в качестве активной фармацевтической субстанции для производства гранул на основе метионина и флаволигнанов расторопши пятнистой.

**INTRODUCTION.** According to the WHO, 30% of the population suffers from chronic diffuse liver diseases, in absolute values these are about 2 billion people [1]. The drugs containing milk thistle flavolignans are the most widely used herbal remedies for liver diseases nowadays. [2, 3]. Hepatoprotective effect of the milk thistle fruits of *Silybum marianum* (*S. marianum*) is caused by the complex of flavolignans, including silybin, silichristin, silidianin and their stereoisomers [4–7]. The main component of the silymarin complex is silybin. [8, 9].

During the preliminary analysis of the range of hepatoprotectors registered on the pharmaceutical market of the Russian Federation, it was established that the share of preparations based on milk thistle extract is 11.5% of

the target market segment. The findings suggest a widespread use of preparations based on milk thistle fruits in domestic medicine. To characterize the segment of hepatoprotectors obtained, a range of medical products (MP) and biological active additive (BAA) of milk thistle was studied. The analysis was carried out according to the state register and the register of medicines [10, 11]. In the course of the analysis, an information array was formed, comprising 115 positions of MP and BAA of milk thistle. Based on the data of the information array, diagrams have been constructed, shown in Figures 1–2, illustrating the structure of the range of MP and BAA of milk thistle pharmacological groups and forms in which the complex of biologically active substances (BAS) of milk thistle is introduced into the MP and BAA.



Figure 1 – The structure of the range of milk thistle MP and BAA by pharmacological groups, %

From Figure 1 it is clear that the main share of the pharmacy assortment of milk thistle is represented by BAA (89%). Figure 2 shows that in the analyzed segment of medicines the complex of milk thistle BAS is represented mainly in the form of oil (41%) and dry ex-

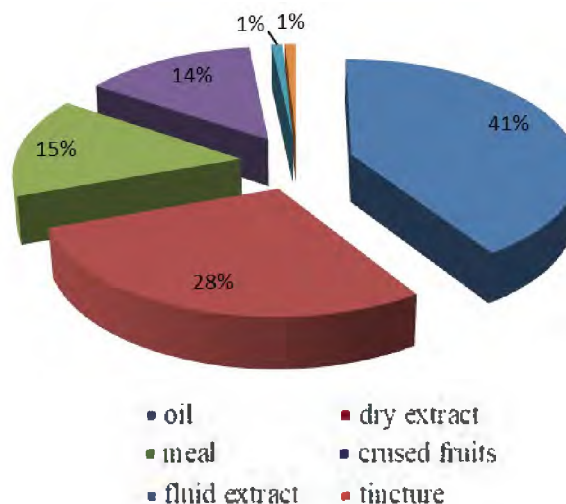


Figure 2 – Structure of the range of milk thistle preparations according to the forms of administration of the milk thistle complex BAS in the compositions of MP and BAA, %

tract (28%). It should be noted that there is not a single medicine based on the thick extract of milk thistle that has been registered on the Russian pharmaceutical market. However, this form of the extract is promising for the introduction into the composition of various dosage

forms not only as an active pharmaceutical substance, but also as a binder.

The current trend of using dry extract of milk thistle is partly due to the fact that to increase the output of flavolignans, herbal raw materials are degreased by organic solvents (petroleum ether, acetone, chloroform, carbon tetrachloride) [12–15]. This leads to the impossibility of complete removal of residues of organic solvents from the thick extract and, as a consequence, a possible decrease in hepatoprotective activity and an increase in the risk of toxicity of the medicines.

In addition, it was found out that degreasing of milk thistle fruits does not allow to extract the full range of biologically active substances (BAS) that provide a hepatoprotective effect. This circumstance is associated with the synergistic effect of flavolignans and flavonoids, the concentration of which significantly decreases during degreasing. This is proved by the high hepatoprotective activity of “Milk thistle liquid extract” and “Milk thistle tincture” containing a more complete complex of BAS than the purified amount of flavolignans [16]. The currently existing technological methods for obtaining dry extracts from the milk thistle fruits, without using the purification stage, are based on the processes of maceration and repercolation [17, 18].

To intensify the extraction process, it is proposed to use ultrasonic (US) processing of medicinal plant materials (MPM) and extractant at the soaking stage. Ultrasonic waves create cavitation and turbulent flows in the mixture of extractant and MPM, resulting in a rapid swelling of MPM and dissolution of the cell contents, increasing the rate of hydration of raw material particles, turbulent and vortex flows occur in the boundary diffusion layer. Molecular diffusion inside the MPM's particles and in the boundary diffusion layer is almost replaced by the convective one, which leads to mass transfer intensification. [19]. According to the literary data, the use of ultrasound made it possible to speed up the process of extracting BAS out of hawthorn fruits, sage, oregano herb, thyme, basil leaves, carnation buds; to increase the output of flavonoids from the fruits of the bird cherry; speed up the process and increase the output of ecdysteroids from *Silene viridiflora*, *Silene colpophylla*, etc. [20–22].

Thus, a working hypothesis has been worked out, consisting of increasing the output of flavolignans from milk thistle fruits by ultrasonic processing of raw materials and extractant at the soaking stage.

**THE AIM** of the study is to intensify the production process of a thick extract of milk thistle fruits by ultrasonic processing of raw materials.

**MATERIALS AND METHODS.** As an object of study, crushed milk thistle fruits from “Biokor” company from Penza were used. As the extractant, an aqueous solution of ethanol 70% vol. was used.

10 g (exact weight) of milk thistle fruits were weighed, then crushed to a particle size of 0.7–1.0 mm, poured with a part of the extractant “to the mirror” and the mixture was treated with ultrasound for 5, 10 and 15 minutes under the following conditions: setting “Ban-

delin SONOPULS HD 3200”, ultrasound frequency of 20, 30 and 40 kHz, radiator power of 280 W, the temperature at 25°C. Next, the impregnated raw material was transferred to a percolator, infused for 24 hours and the raw materials were percolated to obtain an extract with a volume of 80.0 ml for 1 hour. The extract obtained was evaporated using a rotary evaporator RV-10 at the temperature of 60°C and a vacuum of 600–650 MmHg to a residual moisture content of 25%.

Quantitative determination of the amount of flavolignans extracted from the fruits of *S. marianum* using ultrasonic procession, was determined according to the method of spectrophotometric determination of flavolignans by the complexation reaction with aluminum chloride [23]. 1 ml of the alcohol-water extraction from *S. marianum* fruits was placed in a flask at 100 ml, 3 ml of a 2% alcohol solution of aluminum chloride was added and the volume of the solution was made up to the mark with an aqueous solution of ethanol 70% vol. The optical density of the obtained solution was measured after 30 minutes on an SF-56 spectrophotometer at the wavelength of 380 nm in a cuvette with a layer thickness of 10 mm. As a reference solution, the prepared solution consisted of 1 ml of extraction, 1 ml of a 3% solution of acetic acid, it was made up the volume with an aqueous solution of ethanol with 70% vol.

The amount of flavolignans in mg/g (X) was calculated by Formula 1:

$$X = \frac{D * W_1 * W_2 * 1000}{E_{1\text{cm}}^{1\%} * m * V * 100\%}, \quad (1)$$

where  $D$  – optical density of the test solution;

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$  – specific absorption of silidianin-standard ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 67,5$ );

$m$  – weight of raw material, g;

$(W_1 * W_2 / V)$  – dilution of the solution.

For the qualitative analysis of the composition of the obtained extracts, the method of reverse-phase high-performance liquid chromatography (RP HPLC) was used. Taxifolin and silibinin were used as reference substances. (Merck Sigma-Aldrich). The analysis was carried out on an “Agilent Technologies 1200 Infinity” chromatograph with an automatic sampler, a vacuum microbagger, a gradient pump and a thermostat. The amount of flavolignans was subjected to chromatographic separation under the following conditions: mobile phase (A) – 1% aqueous formic acid solution, (B) – 95% ethyl alcohol in a gradient elution mode; the column: Ascentis express C<sub>18</sub> 2,7 μm × 100 mm × 4,6 mm; speed of the mobile phase: 0.5 ml/min; the column temperature: + 35 ± 0.01°C; the sample volume: 1 ± 0.001 μl [24].

**RESULTS AND DISCUSSION.** At the first stage of the experiment a comparison between the output of the flavolignan complex from the milk thistle fruits depending on the time of processing the raw material and the extractant with ultrasound at the soaking stage was made. The absorption spectra of non-sounded raw materials and crushed fruits, processed by ultrasound for 5, 10 and 15 minutes are shown in Figure 3.



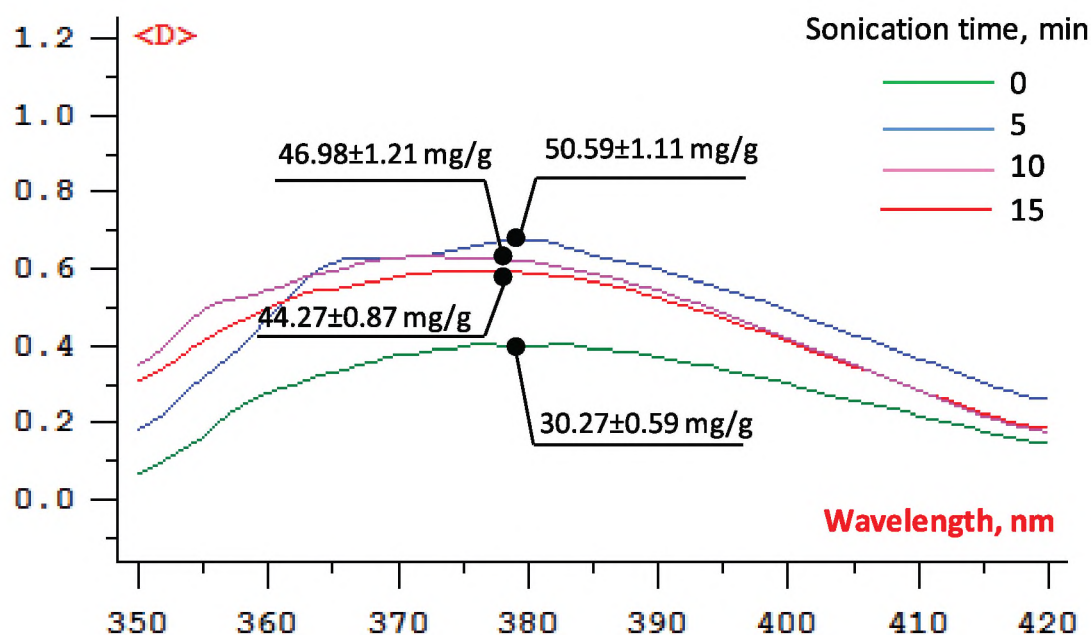


Figure 3 – The effect of ultrasonic processing time on the output of flavolignans

From Figure 3 it can be seen that the total output of flavolignans from milk thistle fruits during the processing of the raw material and the extractant with ultrasound at the stage of soaking for 5 minutes increases almost twice as compared with the non-sounded raw material. In addition, from Figure 3 it can be seen that a longer processing of the raw material and the extractant by ultrasound at the stage of soaking does not increase

the output of the target group of biologically active substances.

At the next stage of the experiment, the optimum frequency of ultrasonic processing of plant materials and extractant was established. The absorption spectra of extracts obtained by processing of crushed milk thistle fruits and extractant by ultrasound with the frequency of 20, 30 and 40 kHz are shown in Figure 4.

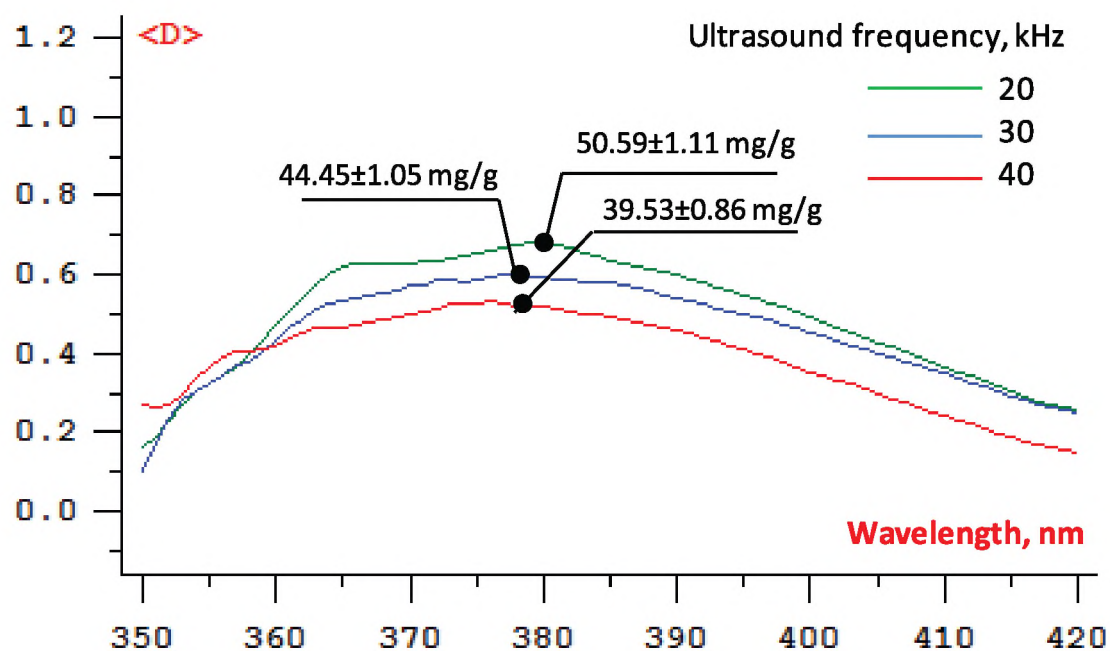


Figure 4 – Effect of ultrasound frequency on the output of flavolignans

From Figure 4 it can be seen that the maximum amount of flavolignans is extracted when the raw material and the extractant are processed by ultrasound with the frequency of 20 kHz. The summarized re-

sults of the spectrophotometric determination of the flavolignan complex in the obtained extracts, depending on the ultrasonic treatment mode, are given in Table 1.

Table 1 – Results of quantitative determination of flavolignan complex extracted from fruits of *S. marianum*, depending on the mode of ultrasonic processing

| Ultrasonic processing time, min. | Ultrasound frequency, kHz       |              |              |
|----------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|
|                                  | 20                              | 30           | 40           |
|                                  | Flavolignan concentration, mg/g |              |              |
| 5                                | 50.59 ± 1.11                    | 44.45 ± 1.05 | 39.53 ± 0.86 |
| 10                               | 46.98 ± 1.21                    | 42.43 ± 1.15 | 36.73 ± 1.04 |
| 15                               | 44.27 ± 0.87                    | 40.96 ± 0.98 | 35.83 ± 1.19 |

Thus, based on the data of Table 1, it was found out that the maximum amount of flavolignans is extracted when processing milk thistle fruits and extractant by ultrasound at the frequency of 20 kHz for 5 minutes. When using ultrasound at a higher frequency or processing for a longer time, the concentration of flavolignans in the extract is slightly reduced. It is possible that such a decrease

in the output of BAS is associated with the destruction of flavolignans with increasing ultrasound frequency and ultrasonic processing time.

At the next stage of the study, the component composition of a thick extract of milk thistle fruits was analyzed by RP-HPLC. The resulting chromatogram is shown in Figure 5.

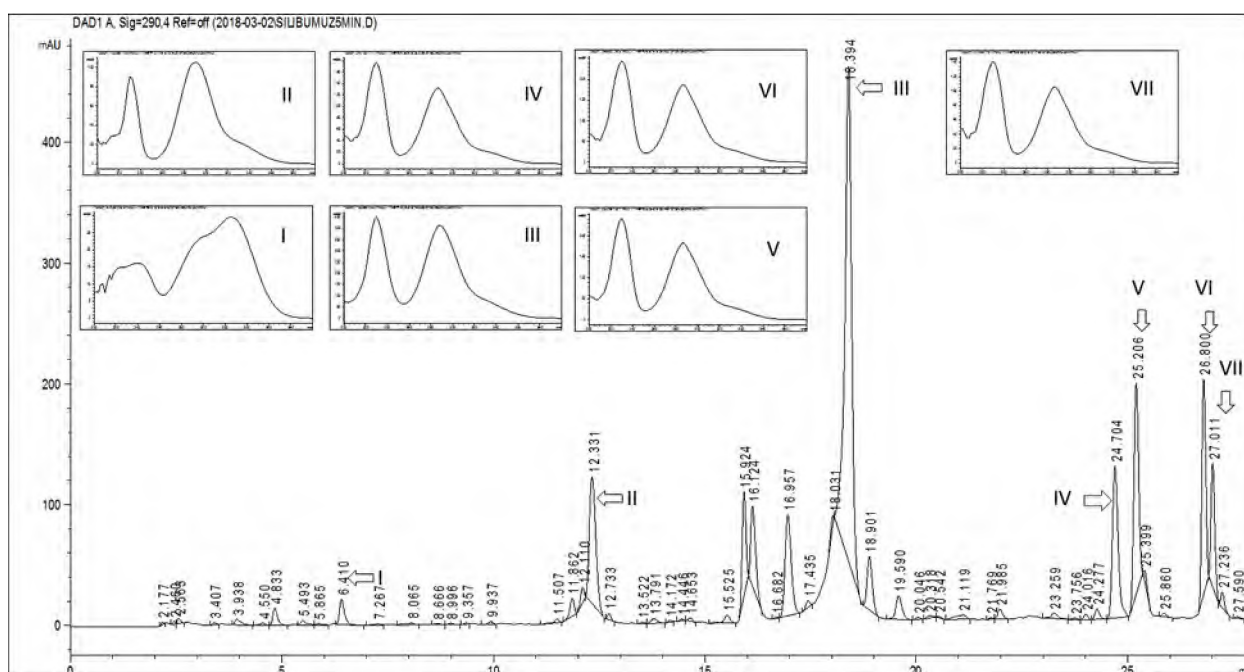


Figure 5 – Chromatogram of flavolignan of the thick extract of milk thistle fruits

According to the chromatogram data, the component composition of a thick extract of milk thistle has been determined. It is shown in Table 2.

Table 2 – Component composition of a thick extract of milk thistle fruits

| Identified compound   | Retention time, $t_r$ | Peak area, mAU*s |
|-----------------------|-----------------------|------------------|
| Chlorogenic acid (I)  | 6.16 ± 0.30           | 171.98 ± 4.20    |
| Dihydroquercetin (II) | 12.13 ± 0.36          | 1113.46 ± 10.51  |
| Flavolignan (III)     | 18.20 ± 0.34          | 4620.89 ± 19.13  |
| Silybin (IV)          | 24.31 ± 0.36          | 1182.60 ± 14.20  |
| Silybin (V)           | 25.03 ± 0.33          | 1345.41 ± 16.80  |
| Flavolignan (VI)      | 26.66 ± 0.25          | 1133.32 ± 12.16  |
| Flavolignan (VII)     | 26.88 ± 0.24          | 625.80 ± 6.88    |
|                       | $n = 3$               | $P = 95\%$       |

From Table 2 it can be seen that in addition to the flavolignan complex with hepatoprotective activity, the thick extract of milk thistle fruits also contains chlorogenic acid and dihydroquercetin, which exhibit an antioxidant effect.

Obtained in the process of chromatography, the peak areas of flavonoids and flavolignans were used to calculate the relative content of each of the components by the method of internal normalization. The results are shown in the diagram (Figure 6).

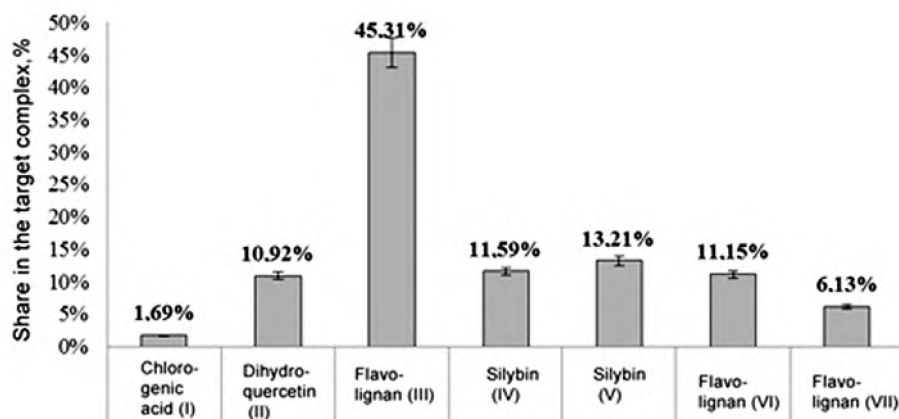


Figure 6 – Percentage parcelling of flavonoids and flavolignans in a thick extract of milk thistle fruits

According to the data presented in Table 2 and in Figure 6, the share of silybin is 24.36%, chlorogenic acid – 1.69%, and dihydroquercetin – 10.92%.

**CONCLUSION.** It has been established that the total output of flavolignans from milk thistle fruits during processing the raw material and the extractant by ultrasound at the stage of soaking increases almost twice as compared to the non-sounded raw material. The maximum amount of flavolignans is extracted when processing the fruits of milk thistle and extractant with ultrasound at the frequency of 20 kHz for 5 minutes. When using ultrasound at a higher frequency or processing for a longer time, the concentration of flavolignans in the extract is slightly reduced. It is pos-

sible that such a decrease in the output of biologically active substances is associated with the destruction of flavolignans with increasing ultrasound frequency and ultrasonic processing time. By the RP-HPLC method it has been established that the thick extract of milk thistle fruits, obtained with the use of ultrasonic processing parameters, contains both the target flavolignan complex (87.39%, silybinin – 24.36%), providing the hepatoprotective effect, and flavonoids – chlorogenic acid (1.69%) and dihydroquercetin (10.92%) exhibiting antioxidant activity. The obtained thick extract is proposed to be used as an active pharmaceutical substance for the production of granules based on methionine and milk thistle flavolignans.

#### Библиографический список

1. Нерсесов А.В., Калиаскарова К.С., Раисова А.М., Кайбуллаева Д.А., Джумабаева А.Е., Новицкая М.С., Жанкалова З.М. Характеристика амбулаторных пациентов с заболеваниями печени (хронический вирусный гепатит, стеатоз печени, заболевания печени, возникшие на фоне сахарного диабета и ожирения), получающих Эссенциале форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии в условиях реальной практики // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – Vol. 9, № 171. – P. 35–50.
2. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – С. 112.
3. Loguercio C., Festi D. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. *World Journal Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, № 18. – P. 2288–2301. DOI: 10.3748/wjg.v17.i18.2288.
4. Куркин В.А. Расторопша пятнистая – источник лекарственных средств // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2003. – Vol. 4, № 37. – P. 27–41.
5. Abouzid SF, Chen SN, Pauli GF Silymarin content in *Silybum marianum* populations growing in Egypt. *Ind Crops Prod.* – 2016. Vol. 83. – P. 729–737. DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.12.012.
6. El-Kamary SS, Shardell MD, Abdel-Hamid M. et al. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 391–400. DOI: 10.1016/j.phymed.2009.02.002.
7. Elwekeel A., Elfishawy A., Abouzid S. Silymarin content in *Silybum marianum* fruits at different maturity stages. *Journal of Medicinal Plants Research*. – 2013. – Vol. 7, № 23. P. 1665–1669. DOI: 10.5897/JMPR12.0743.
8. Surai PF Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives. *Antioxidants (Basel)*. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 204–247. DOI: 10.3390/antiox4010204.
9. William CS *Materia Medica for Various Cancers*. Springer Science & Business Media. 2011. P. 408. DOI: 10.1007/978-94-007-1983-5.
10. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.grls.gosminzdrav.ru/> (Дата обращения: 12.10.2016).
11. Регистр лекарственных средств России. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rlsnet.ru.> (Дата обращения: 12.10.2016).
12. Пат. 2102999 Российская Федерация, МПК А61К35/78, 9/08 Способ получения экстракта расторопши пятнистой / В.А. Куркин, А.А. Лебедев, Е.В. Авдеева, Г.Г. Запесочная, С.В. Первушкин, Л.В. Симерзина, М.В. Булагова (РФ). № 96114047/14; заявл. 10.07.1996; опубл. 27.01.1998. Бюл. № 3 от 27.01.98 г. 6.
13. Пат. 2139724 Российская Федерация, МПК А61К35/78, В01D11/02 Способ получения экстракта из обезжиренных плодов расторопши пятнистой / В.А. Куркин, А.А. Лебедев, Е.В. Авдеева, Г.Г. Запесочная, Г.В. Симонова, С.В. Первушкин, В.А. Егоров (РФ). №98115072/14; заявл. 03.08.1998; опубл. 20.10.1999. Бюл. № 29 от 20.10.99 г. 6.



14. Пат. 2354396 Российская Федерация, МПК А61К36/185, А61Р 1/16 . Способ получения экстракта из обезжиренных плодов расторопши пятнистой / О.К. Антонова (РФ), ЗАО «Вифитех» (РФ) №2008105487/15; заявл. 15.02.200825.; опубл. 10.05.2009. Бюл. № 13. 8.
15. Щекатикина А.С., Власова Т.М., Курченко В.П. Получение биологически активных веществ из семян расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.)). Труды БГУ. – 2008. – Т.3, – Ч. 1. – С. 218–229.
16. Крепкова Л.В., Шкаренков А.А., Сокольская Т.А. Экспериментальное и клиническое изучение фитопрепаратов из расторопши пятнистой. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. № 4. – С. 36.
17. Науменко А.Г., Шевченко А.М. Выбор рациональной технологии получения сухого экстракта плодов расторопши пятнистой // Современные проблемы науки и образования. – 2015. № 2–2. Режим доступа: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_24921345\\_12504556.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_24921345_12504556.pdf). (дата обращения 27.04.2016).
18. Пат. 2424818 Российская Федерация, МПК А61К36/28, В01D11/02 Способ получения расторопши экстракта сухого / В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, В.М. Рыжов, П.Г. Мизина, Н.Д. Лужнов, П.В. Алексенко, П.Е. Грядун (РФ). 2009143217/15; заявл. 25.11.2009; опубл 27.07.2011. Бюл. № 21 от 27.07.2011 г. 6 с.
19. Сафин Р.Р., Назипова Ф.В., Воронин А.Е., Зиятдинов Р.Р. Ультразвуковая экстракция водорастворимых сахаров из древесины в производстве композиционных материалов // Вестник казанского технологического университета. – 2015. – Т. 18, № 16. – С. 188–190.
20. Бекетова Е.В., Пахомов В.П., Нестерова О.В. Совершенствование процесса извлечения флавоноидов из плодов черемухи обыкновенной // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, №6. – С. 33–35.
21. Филоненко Е.С., Зибарева Е.С. Влияние ультразвукового облучения на степень извлечения экдистероидов из растительного сырья // Евразийский союз ученых. – 2015. – Т. 3, № 12. – С. 22–25.
22. Шингисов А.У., Тасполтаева А.Р., Ханжаров Н.С. Исследование состава полифитокомпонента из растений, произрастающих в южных регионах Казахстана // Современные проблемы науки и образования. – 2015. № 5. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21528> (дата обращения: 26.02.2016).
23. Кошелева Е.А. Структурно-функциональная изменчивость *Silimum marianum* (L.) GAERTN в условиях интродукции на Среднем Урале: дис. ... канд. биол. наук / Е.А. Кошелева. Екб. – 2014. – С. 132.
24. Zhilyakova E.T., Novikov O.O., Boyko N.N., Pisarev D.I., Tsvetkova Z.E. Substantiation of the technology for obtaining an extract from the fruit of blessed milk thistle for a geriatric drug creation. // Drug Invention Today. – 2017. – Vol. 9, №3. – P. 59–64.

#### References

1. Nersesov AV, Kaliaskarova KS, Raisova AM, Kaybullaeva DA, Dzhumabaeva AE, Novitskaya MS, Zhankalova ZM. Characterization of outpatients suffering from liver conditions (Chronic viral hepatitis, hepatic steatosis, hepatic disease related to diabetes or obesity) managed under real life conditions and receiving a treatment with Essentiale® as an adjunctive treatment to standard care. *Medicine (Almaty)*. 2016; 9(171):35–50. Russian.
2. Okovity SV, Bezborodkina NN, Uleychik SG. *Gepatoprotektory [Hepatoprotectors]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 112. Russian.
3. Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. *World Journal Gastroenterol*. 2011; 17(18):2288–301.
4. Kurkin VA. Rastoropsha pyatnistaya – istochnik lekarstvennykh sredstv [Milk thistle – a source of medicines]. *Chemical-pharmaceutical journal*. 2003; 4(37):27–41. Russian.
5. Abouzid SF, Chen SN, Pauli GF. Silymarin content in *Silybum marianum* populations growing in Egypt. *Ind Crops Prod*. 2016; 83:729–737.
6. El-Kamary SS, Shardell MD, Abdel-Hamid M. et al. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. 2010;16(5):391–400.
7. Elwekeel A, Elfishawy A, Abouzid S. Silymarin content in *Silybum marianum* fruit at different maturity stages. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2013; 7(23):1665–1669.
8. Surai PF. Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives. *Antioxidants (Basel)*. 2015; 4(1):204–247.
9. William CS. *Materia Medica for Various Cancers*. Springer Science & Business Media. 2011. pp. 408.
10. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv [State Register of Medicines] [cited 2016 Oct 12]. Available from: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/>. Russian.
11. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii [Register of medicines of Russia] [cited 2016 Oct 12]. Available from: <http://www.rlsnet.ru>. Russian.
12. Kurkin VA, Lebedev AA, Avdeeva EV, Zapesochnaya GG, Pervushkin SV, Simerzina LV, Bulatov MV. A method of obtaining an extract of milk thistle. Russian Federation patent №96114047/14. 1998 Jan 27. Russian.
13. Kurkin VA, Lebedev AA, Avdeeva EV, Zapesochnaya GG, Simonova GV, Pervushkin SV, Yegorov VA. The method of obtaining the extract of the fat-free milk thistle fruits. Russian Federation patent №98115072/14. 1999 Oct 20. Russian.
14. Antonova OK The method of obtaining the extract of the fat-free milk thistle fruits. Russian Federation patent №2008105487/15. 2009 May 10. Russian.
15. Schekatikina AS, Vlasov TM, Kurchenko VP. Obtaining biologically active substances from the seeds of milk thistle (*Silybum marianum* (L.)). *Proceedings of the Belarusian State University*. 2008; 3(1):218–29. Russian.
16. Krepkova LV, Shkarenkov AA, Sokolskaya TA. Eksperimental'noe i klinicheskoe izuchenie fitopreparatov iz rastoropshi pyatnistoj [Experimental and clinical study of herbal remedies of milk thistle]. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2008; 4:36. Russian.
17. Naumenko AG, Shevchenko AM. Choice of rational technology of receiving dry extract of fruits of the thistle

- spotty. Modern problems of science and education. 2015; 2(2). [cited 2016 Apr 27]. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22328f>. Russian.
18. Kurkin VA, Avdeeva EV, Ryzhov VM, Mizina PG, Luzhnov ND, Aleksenko PV, Gryadinov PE. The method of obtaining milk thistle dry extract. Russian Federation patent №2009143217/15. 2011 Jul 27. Russian.
  19. Safin RR, Nazipova FV, Voronin AE, Ziatdinov RR. Ul'trazvukovaya ekstraktsiya vodorastvorimykh sakharov iz drevesiny v proizvodstve kompozitsionnykh materialov [Ultrasonic extraction of water-soluble sugars from wood in the production of composite materials]. Herald of Kazan Technological University. 2015;18(16):188–190. Russian.
  20. Beketova EV, Pakhomov VP, Nesterova OV. Sovershenstvovanie protsessa izvlecheniya flavonoidov iz plodov cheremukhi obyknovnoy [Improving the process of extracting flavonoids from the fruits of bird cherry]. Khimiko-Farmatsevticheskiy Zhurnal. 2005; 39(6):33–35. Russian.
  21. Filonenko ES, Zibareva ES. Vliyaniye ul'trazvukovogo obluчениya na stepen' izvlecheniya ekdisteroidov iz rastitel'nogo syr'ya [The effect of ultrasonic radiation on the degree of extraction of ecdysteroids from plant materials]. Eurasian Union of Scientists. 2015; 3–7(12):22–25. Russian.
  22. Shingisov AU, Taspoltaeva AR, Khanzharov NS. Issledovanie sostava polifitokomponenta iz rasteniy, proizrastayushchikh v yuzhnykh regionakh Kazakhstana [Study of the composition of the polyphyte component from plants growing in the southern regions of Kazakhstan]. Modern problems of science and education. 2015; 5. [cited 2016 Feb 26]. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21528>. Russian.
  23. Kosheleva EA. Structural and functional variability of *Silibum marianum* (L.) GAERTN in the conditions of introduction in the Middle Urals [dissertation]. Yekaterinburg; 2014.
  24. Zhilyakova ET, Novikov OO, Boyko NN, Pisarev DI, Tsvetkova ZE. Substantiation of the technology for obtaining an extract from the fruit of blessed milk thistle for a geriatric drug creation. Drug Invention Today. 2017; 9(3):59–64.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Авторы

**Жилиякова Елена Теодоровна** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет» Минобрнауки России. Область научных интересов: фармацевтическая технология. E-mail: [ezhilyakova@bsu.edu.ru](mailto:ezhilyakova@bsu.edu.ru)

**Цветкова Зоя Евгеньевна** – ассистент кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет» Минобрнауки России. Область научных интересов: фармацевтическая технология. E-mail: [tsvetkova\\_z@bsu.edu.ru](mailto:tsvetkova_z@bsu.edu.ru), ORCID: 0000-0002-6358-2680.

**Писарев Дмитрий Иванович** – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет» Минобрнауки России. Область научных интересов: фармацевтическая химия, фармакогнозия. E-mail: [pisarev@bsu.edu.ru](mailto:pisarev@bsu.edu.ru), ORCID: 0000-0002-2996-7712.

**Бойко Николай Николаевич** – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет» Минобрнауки России. Область научных интересов: фармацевтическая технология, фитохимия. E-mail: [boykoniknik@gmail.com](mailto:boykoniknik@gmail.com), ORCID: 0000-0001-9222-2935.

**Тимошенко Елена Юрьевна** – старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный университет» Минобрнауки России. Область научных интересов: фармацевтическая технология. E-mail: [timoshenko@bsu.edu.ru](mailto:timoshenko@bsu.edu.ru)

### Authors

**Zhilyakova Elena Teodorovna** – PhD (Pharmacy), professor, head of pharmaceutical technology department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical technology. E-mail: [ezhilyakova@bsu.edu.ru](mailto:ezhilyakova@bsu.edu.ru)

**Tsvetkova Zoya Evgenievna** – assistant of the of pharmaceutical technology department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical technology. E-mail: [tsvetkova\\_z@bsu.edu.ru](mailto:tsvetkova_z@bsu.edu.ru), ORCID: 0000-0002-6358-2680

**Pisarev Dmitry Ivanovich** – PhD (Pharmacy), associated professor, professor of pharmaceutical chemistry and pharmacognosy department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical analysis, pharmacognosy. E-mail: [pisarev@bsu.edu.ru](mailto:pisarev@bsu.edu.ru), ORCID: 0000-0002-2996-7712

**Boyko Nikolay Nikolaevich** – PhD (Pharmacy), associated professor, associated professor of pharmaceutical technology department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical technology, phytochemistry. E-mail: [boykoniknik@gmail.com](mailto:boykoniknik@gmail.com), ORCID: 0000-0001-9222-2935

**Timoshenko Elena Yuryevna** – lecturer of pharmaceutical technology department, Belgorod State University. Research interests: pharmaceutical technology. E-mail: [timoshenko@bsu.edu.ru](mailto:timoshenko@bsu.edu.ru)

Поступила в редакцию: 15.07.2018  
Отправлена на доработку: 14.08.2018  
Принята к печати: 10.10.2018

Received: 15.07.2018  
Sent back for revision: 14.08.2018  
Accepted for publication: 10.10.2018