

ISSN 1029-8940 (Print)
ISSN 2524-230X (Online)
УДК 615.451.16:615.322
<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2020-65-4-402-411>

Поступила в редакцию 24.06.2020
Received 24.06.2020

Н. Ю. Адамцевич¹, В. С. Болтовский¹, В. В. Титок²

¹Белорусский государственный технологический университет, Минск, Республика Беларусь

²Центральный ботанический сад НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЭКСТРАКЦИИ НА ВЫХОД ФЛАВОНОИДОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ ВОРОБЕЙНИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО (*LITHOSPERMUM OFFICINALE* L.)

Аннотация. Воробейник лекарственный (*Lithospermum officinale* L.) – ценное лекарственное растение, которое используется в народной медицине еще с давних времен в качестве мочегонного, слабительного, обезболивающего, противопрозрадного и противовоспалительного средства. Одним из наиболее распространенных классов биологически активных веществ растительного происхождения являются флавоноиды. В листьях воробейника лекарственного содержится изокверцитрин – флавоноид, который обладает регенерирующим действием.

В данной работе приведены результаты изучения влияния параметров экстракции (концентрации этилового спирта, температуры, соотношения массы сырья к объему экстрагента, продолжительности, кратности) на выход флавоноидов из листьев воробейника лекарственного. С помощью ортогонального центрального композиционного планирования получена зависимость, которая описывает влияние температуры и продолжительности процесса экстракции на эффективность извлечения флавоноидов из листьев воробейника лекарственного. Установлено, что максимальный выход целевых компонентов, который составляет более 2 %, достигается при следующих параметрах процесса экстракции: экстрагент – 50 %-ный этиловый спирт, соотношение массы сырья к объему экстрагента – 1:20, температура – 65–70 °С, продолжительность – 35–45 мин. Экстрагирование сырья достаточно проводить в режиме однократной экстракции.

Ключевые слова: *Lithospermum officinale* L., флавоноиды, изокверцитрин, экстракция, спектрофотометрия, оптимизация

Для цитирования: Адамцевич, Н. Ю. Влияние параметров экстракции на выход флавоноидов из листьев воробейника лекарственного (*Lithospermum officinale* L.) / Н. Ю. Адамцевич, В. С. Болтовский, В. В. Титок // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 402–411. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2020-65-4-402-411>

Natallia Yu. Adamtsevich¹, Valeriy S. Boltovskiy¹, Vladimir V. Titok²

¹Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus

²Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

THE INFLUENCE OF EXTRACTION PARAMETERS ON THE OUTPUT OF FLAVONOIDS FROM LITTLEWALE (*LITHOSPERMUM OFFICINALE* L.)

Abstract. Littlewale (*Lithospermum officinale* L.) is a valuable medicinal plant that has been used in folk medicine since ancient times as a diuretic, laxative, analgesic, anti-cold and anti-inflammatory agent. One of the most common classes of biologically active substances of plant origin are flavonoids. The leaves of the littlewale contain isoquercitrin, a flavonoid that has a regenerating effect.

This article presents the results of a study of the influence of extraction parameters (ethanol concentration, temperature, ratio of the mass of plant materials to the volume of extractant, duration, multiplicity) on the output of flavonoids from the leaves of the littlewale. Using the orthogonal central compositional planning, a dependence is obtained that describes the influence of temperature and the duration of the extraction process on the efficiency of extracting flavonoids from the leaves of the littlewale. It was found that the maximum yield of the target components, which is more than 2 %, is achieved with the following parameters of the extraction process: extractant – 50 % ethyl alcohol, the ratio of the mass of raw materials to the volume of extractant is 1:20, temperature – 65–70 °C, duration – 35–45 minutes. It is enough to conduct a single extraction of plant materials.

Keywords: *Lithospermum officinale* L., flavonoids, isoquercitrin, extraction, spectrophotometry, optimization

For citation: Adamtsevich N. Yu., Boltovskiy V. S., Titok V. V. The influence of extraction parameters on the output of flavonoids from littlewale (*Lithospermum officinale* L.). *Vestsi Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2020, vol. 65, no. 4, pp. 402–411 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2020-65-4-402-411>

Введение. Лекарственное растительное сырье (ЛРС) является источником ценных биологически активных веществ (БАВ), которые широко применяются в медицине, а также в пищевой и парфюмерно-косметической промышленности.

Одним из наиболее распространенных классов БАВ растительного происхождения являются флавоноиды – фенольные соединения, молекулы которых состоят из двух бензольных колец, которые соединены трехуглеродной цепочкой ($C_6-C_3-C_6$) и, как правило, представляет собой производные 2-фенилхромана (флавана) [1–7]. Флавоноиды вовлечены во множество важных процессов, связанных с прорастанием, ростом, опылением и размножением растений, участвуют в их пигментации [2, 4, 6, 7].

Изучению фармакологических свойств флавоноидов посвящено большое количество исследований. Доказано, что на их основе возможно создание новых лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантным [2, 8], противовоспалительным [9, 10], антиканцерогенным [11–13], антимикробным [14], ранозаживляющим [15–18], нейропротекторным [19, 20] и другим полезным действием.

Ценным лекарственным растением, которое использовалось человеком еще с давних времен, является воробейник лекарственный (*Lithospermum officinale* L.) – вид двудольных растений семейства Бурачниковые (*Boraginaceae*). Это многолетнее травянистое растение, которое цветет в июне–июле. Стебли прямостоячие, жестко шероховатые, достигают высоты 30–80 см. Листья воробейника лекарственного ланцетовидные, шероховатые, сверху темно-зеленые, снизу более светлые; цветки мелкие, желтовато-белые, пятичленные, длиной 6–8 мм, собраны в пазухах верхушечных листьев; плоды белые орешкообразные [21].

Воробейник лекарственный встречается на большей части территории Европы (кроме севера), на Кавказе, Дальнем Востоке, в Западной и Восточной Сибири, Средней и Малой Азии, занесен в Северную Америку. В Республике Беларусь произрастает в изолированных локалитетах, на северной границе ареала по линии городов Береза–Кричев. Достоверно известен в Березовском, Дрогичинском, Кричевском, Лоевском, Мозырском и Хойникском районах [22].

Данное растение не является фармакопейным, однако в народной медицине достаточно часто используется в качестве мочегонного, слабительного, обезболивающего, противогрибкового и противовоспалительного средства [23]. В листьях воробейника лекарственного обнаружен флавоноид изокверцитрин [24], который, как известно, способствует регенерации тканей [16, 18]. Таким образом, воробейник лекарственный представляет интерес для медицинской практики.

При получении лекарственных форм на основе ЛРС одним из основных этапов является предварительное извлечение БАВ методом экстракции водой или органическими растворителями с целью перехода целевых компонентов из ЛРС в растворитель. Эффективность процесса извлечения БАВ из природного сырья зависит от выбора условий экстракции.

На скорость экстракции влияют как структура ЛРС, так и степень его измельчения. Наиболее часто для извлечения БАВ используют высушенный растительный материал. Чем больше степень измельчения материала, тем скорее протекает переход целевых компонентов в экстрагент. Однако из-за малого размера частиц они «слипаются», что ухудшает их контакт с растворителем. Кроме того, мелкие частицы затрудняют отделение жидкости, а это требует значительных энергетических затрат, что влияет на эффективность процесса экстрагирования [25]. Обычно для различного растительного материала рекомендуют следующую степень измельчения: листья, цветы, травы – до 3–5 мм; стебли, корни, кора – до 1–3; плоды и семена – до 0,3–0,5 мм.

Как правило, для выделения флавоноидов из ЛРС проводят экстракцию растительного материала этиловым, метиловым спиртом или водно-спиртовыми растворами [1, 4, 5].

При производстве фитопрепаратов в качестве экстрагента чаще используют этиловый спирт, который обладает такими преимуществами, как доступность и относительная дешевизна, бактериостатическое действие, инактивация ферментов. Водные растворы этилового спирта различной концентрации имеют разную полярность, что в свою очередь оказывает влияние на растворимость флавоноидов. Например, агликоны хорошо растворимы в спирте и мало растворимы в воде. Гликозиды же лучше растворяются в водно-спиртовых растворах, при этом чем больше углеводных остатков в молекуле, тем более активно идет процесс растворения данных соединений в воде.

Движущей силой процесса экстракции является разность концентраций. Экстрагирование БАВ, как правило, протекает до установления динамического равновесия в системе «растительное сырье – экстрагент». В связи с этим необходимо поддерживать максимальную разность концентраций извлекаемых веществ в ЛРС и растворителе, что требует проведения многократной экстракции.

Под действием температуры происходит более быстрое набухание растительного материала, что способствует разрушению клеток, инактивации ферментов, гибели микробиоты, а также снижению вязкости экстрагента, за счет чего увеличивается растворимость целевых компонентов. Однако повышение температуры не всегда целесообразно, так как может привести к разрушению либо окислению извлекаемых соединений и переходу большого количества балластных веществ, что затрудняет дальнейшую очистку и ухудшает качественный состав экстракта. Кроме того, увеличение длительности экстракции способствует переходу высокомолекулярных соединений в экстракт (флавоноиды имеют меньшую молекулярную массу по сравнению с высокомолекулярными соединениями, благодаря чему диффундируют быстрее). Поэтому с целью ускорения полного извлечения целевых компонентов при выборе продолжительности экстрагирования необходимо использовать все факторы, которые способствуют интенсификации процесса.

Цель работы – изучение влияния различных параметров процесса экстракции на выход флавоноидов из листьев воробейника лекарственного и их оптимизация.

Объекты и методы исследования. Объектом исследования являлись высушенные листья воробейника лекарственного ($w = 9,95\%$) первого года культивирования (сбор 2019 г. в фазу цветения). Растение культивировали на опытных участках Центрального ботанического сада НАН Беларуси. Сырье измельчали до фракции 2–3 мм.

Для изучения влияния концентрации спирта, температуры, соотношения массы сырья к объему экстрагента, продолжительности процесса и кратности экстракции на степень извлечения флавоноидов из листьев воробейника лекарственного и определения оптимальных значений данных параметров проводили серии экспериментов с варьированием указанных факторов. При изучении влияния первого параметра (концентрации этилового спирта) экстракцию проводили по методике, приведенной в работе [26] для традиционной экстракции (температура – 65 °С, продолжительность – 30 мин, соотношение массы сырья к объему экстрагента – 1:30). В каждой последующей серии экстрагирование сырья проводили при оптимальном значении изучаемого параметра. В точках эксперимента выполняли по три параллельных опыта и использовали точную навеску сырья массой $1 \pm 0,001$ г. Результаты представлены в виде среднего значения выборки, относительной ошибки (ϵ) и полуширины доверительного интервала.

Определение суммарного содержания флавоноидов в извлечениях проводили спектрофотометрическим методом, основанном на реакции комплексообразования флавоноидов с хлоридом алюминия. Для этого в колбу объемом 25 мл помещали 1 мл экстракта, добавляли 2 мл 2 %-ного раствора алюминия хлорида и 5 капель кислоты хлористоводородной разведенной. Объем раствора доводили до метки 96 %-ным этиловым спиртом и оставляли на 40 мин в темном месте. Оптическую плотность полученного раствора измеряли на спектрофотометре SPECORD 200 (Analytik Jena, Германия) при длине волны 411 нм и толщине слоя 10 мм (в контрольной пробе раствор алюминия хлорида был заменен 96 %-ным этиловым спиртом).

В качестве стандартного образца (СО) использовали рутин. Для приготовления раствора рутин в мерную колбу вместимостью 100 мл помещали 0,05 г высушенного при температуре 130 °С рутин и растворяли его в 80 мл 96 %-ного этилового спирта при нагревании на водяной бане. Далее раствор охлаждали и доводили объем до 100 мл этим же растворителем. Затем измеряли оптическую плотность комплекса раствора рутин с хлоридом алюминия, приготовленного аналогично испытуемому раствору. Содержание суммы флавоноидов (X) на абсолютно сухое сырье рассчитывали по формуле

$$X = \frac{A_3 \cdot m_0 \cdot P \cdot V_3 \cdot V'_3 \cdot V_{x0}}{A_0 \cdot m_c \cdot V_0 \cdot V'_0 \cdot V_{x3} \cdot (100 - W)} \cdot 100\%,$$

где A_3 и A_0 – оптическая плотность испытуемого раствора и раствора СО рутин соответственно; m_c и m_0 – масса навески листьев воробейника лекарственного и СО рутин соответственно, г; V_3 и V_0 –

объем полученного экстракта и раствора рутина соответственно, мл; V' и V'_0 – объем мерных колб при приготовлении испытуемого раствора и раствора СО рутина для анализа соответственно, мл; V_{x_3} и V_{x_0} – объем аликвоты экстракта и раствора СО рутина соответственно, мл; P – содержание рутина в СО, %; W – влажность растительного сырья, %.

С учетом полученных значений выхода флавоноидов в зависимости от различных параметров процесса экстракции и с целью определения оптимальных применяли статистический метод планирования эксперимента с использованием ортогонального композиционного плана второго порядка. В каждой точке плана проводили по три параллельных опыта.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и их обсуждение. Изучено влияние концентрации этилового спирта на выход флавоноидов из листьев воробейника лекарственного (табл. 1). Для экстракции применяли дистиллированную воду и 20–96 %-ный водный раствор этилового спирта.

Таблица 1. Влияние концентрации спирта на выход флавоноидов из листьев *Lithospermum officinale* L.

Table 1. Effect of alcohol concentration on the extraction of flavonoids from leaves of *Lithospermum officinale* L.

Концентрация спирта, %	Выход флавоноидов, %	ε , %
0	0,54 ± 0,02	3,70
20	1,19 ± 0,04	3,36
40	1,57 ± 0,02	1,27
50	1,73 ± 0,03	1,73
60	1,68 ± 0,04	2,38
70	1,59 ± 0,04	2,52
96	0,84 ± 0,02	2,38

Из табл. 1 видно, что при экстрагировании листьев воробейника лекарственного 50–60 %-ным этиловым спиртом достигается наиболее высокий выход флавоноидов. Поэтому на следующих этапах исследования использовали концентрацию спирта 50 %.

При увеличении концентрации этилового спирта от 70 до 96 % выход флавоноидов снижался почти в 2 раза. Это можно объяснить тем, что большинство флавоноидов в листьях воробейника лекарственного содержатся в виде гликозидов, которые, в отличие от агликонов, лучше растворяются в водно-спиртовых растворах.

Результаты выхода флавоноидов при изменении температуры процесса приведены в табл. 2.

Таблица 2. Влияние температуры на выход флавоноидов из листьев *Lithospermum officinale* L.

Table 2. The effect of temperature on the extraction of flavonoids from leaves of *Lithospermum officinale* L.

Температура, °С	Выход флавоноидов, %	ε , %
30	1,20 ± 0,02	1,67
40	1,55 ± 0,02	1,29
50	1,67 ± 0,04	2,39
60	1,72 ± 0,04	2,32
70	1,81 ± 0,03	1,66
80	1,59 ± 0,05	3,14
82,8 ($T_{\text{кип}}$)	1,45 ± 0,02	2,76

Экстракцию сырья на данном этапе проводили 50 %-ным этиловым спиртом в течение 30 мин, соотношение сырье:экстрагент составляло 1:30. Температуру изменяли от 30 °С до температуры кипения 50 %-ного этанола (82,8 °С).

С ростом температуры выход флавоноидов увеличивался и достигал максимума при 70 °С, после чего наблюдалось его снижение. Возможно, это связано с тем, что при высокой температуре некоторые гликозиды флавоноидов разрушаются, в результате чего образуются агликаны, которые слабо растворимы в 50 %-ном этиловом спирте, либо же данное снижение выхода флавоноидов связано с их окислением кислородом воздуха при повышенной температуре.

В табл. 3 представлены результаты изучения влияния соотношения массы растительного сырья к объему экстрагента. К одинаковой массе сырья добавляли рассчитанное количество экстрагента для получения заданных соотношений. Экстракцию проводили 50 %-ным этиловым спиртом в течение 30 мин при температуре 70 °С.

Из приведенных в табл. 3 данных видно, что наибольшее количество флавоноидов извлекалось при соотношении 1:20. Дальнейшее увеличение объема экстрагента было неэффективным и экономически невыгодным.

Т а б л и ц а 3. Влияние соотношения массы сырья к объему экстрагента на выход флавоноидов из листьев *Lithospermum officinale* L.

Table 3. The effect of the ratio of the mass of plant materials to the volume of extractant on the extraction of flavonoids from leaves of *Lithospermum officinale* L.

Соотношение сырье:экстрагент	Выход флавоноидов, %	ϵ , %
1:10	1,89 ± 0,05	2,65
1:20	1,96 ± 0,05	2,55
1:30	1,82 ± 0,06	3,30
1:50	1,70 ± 0,04	2,35

Результаты влияния продолжительности процесса экстракции на выход флавоноидов представлены в табл. 4.

Экстракцию проводили в течение 10–90 мин 50 %-ным этиловым спиртом при 70 °С. Соотношение сырье:экстрагент составляло 1:20.

С ростом продолжительности процесса экстракции от 10 до 30 мин наблюдалось увеличение выхода флавоноидов. Далее содержание целевых компонентов изменялось незначительно и постепенно снижалось.

Т а б л и ц а 4. Влияние продолжительности экстракции на выход флавоноидов из листьев *Lithospermum officinale* L.

Table 4. The effect of the duration of extraction on the extraction of flavonoids from the leaves of *Lithospermum officinale* L.

Продолжительность экстракции, мин	Выход флавоноидов, %	ϵ , %
10	1,76 ± 0,05	2,84
30	1,94 ± 0,05	2,58
60	1,95 ± 0,05	2,56
90	1,89 ± 0,04	2,12

С целью оптимизации процесса экстракции составлен ортогональный центральный композиционный план второго порядка.

На основании полученных результатов в качестве управляемых независимых переменных выбраны температура (X_1) и продолжительность (X_2). Уровни и интервалы варьирования факторов представлены в табл. 5. Экстракцию проводили 50 %-ным этиловым спиртом, соотношение массы сырья к объему экстрагента составляло 1:20.

Влияние параметров процесса на эффективность извлечения флавоноидов оценивали по их содержанию в полученных экстрактах (Y , %). Матрица планирования и результаты экспериментов приведены в табл. 6.

Т а б л и ц а 5. Уровни факторов и интервалы варьирования

Table 5. Factor Levels and Intervals

Уровень	Температура (X_1)		Продолжительность экстракции (X_2)	
	в натуральном выражении, °C	в кодированном выражении	в натуральном выражении, мин	в кодированном выражении
Нулевой	70	0	45	0
Верхний	80	1	60	1
Нижний	60	-1	30	-1
Интервал варьирования	5	1	15	1

Т а б л и ц а 6. Матрица планирования эксперимента и результаты опытов

Table 6. Experiment planning matrix and experiment results

№ опыта	X_1	X_2	$Y_{\text{эксп}}$, %	$S^2_{\text{восп}}$	ϵ , %	$Y_{\text{расч}}$, %
1	-1	-1	1,83	0,0006	3,41	1,82
2	1	-1	1,65	0,0006	3,78	1,65
3	-1	1	1,75	0,0004	2,84	1,73
4	1	1	1,63	0,0004	3,05	1,63
5	-1	0	1,90	0,0007	3,46	1,88
6	1	0	1,74	0,0004	2,85	1,75
7	0	-1	1,95	0,0005	2,94	1,97
8	0	1	1,91	0,0006	3,28	1,92
9	0	0	2,03	0,0004	2,54	2,06

В результате статистической обработки выведено уравнение регрессии в кодированном виде, которое позволяет описать зависимость выхода флавоноидов от температуры (X_1) и продолжительности (X_2) процесса экстракции:

$$Y = 2,051 - 0,077X_1 - 0,026X_2 + 0,015X_1X_2 - 0,211X_1^2 - 0,131X_2^2.$$

Полученные в результате эксперимента данные подвергали статистической обработке, с помощью которой осуществляли проверку значимости коэффициентов уравнения регрессии, оценку его адекватности и воспроизводимости опытов с использованием критериев Кохрена, Стьюдента и Фишера (табл. 7). При этом доверительная вероятность составляла 0,95.

Исходя из полученного уравнения регрессии, оптимальными следует считать параметры $X_1 = -0,186$ (68,1 °C) и $X_2 = -0,098$ (43,5 мин), которые обеспечивают получение экстракта с максимальным содержанием флавоноидов ($Y = 2,06$ %).

Как видно из рисунка, при температуре 65–73 °C в течение 35–52 мин поверхность отклика проходит через максимум, соответствующий наибольшему выходу флавоноидов (>2 %). Дальнейшее увеличение температуры и продолжительности экстракции нецелесообразно вследствие негативного воздействия на целевые компоненты.

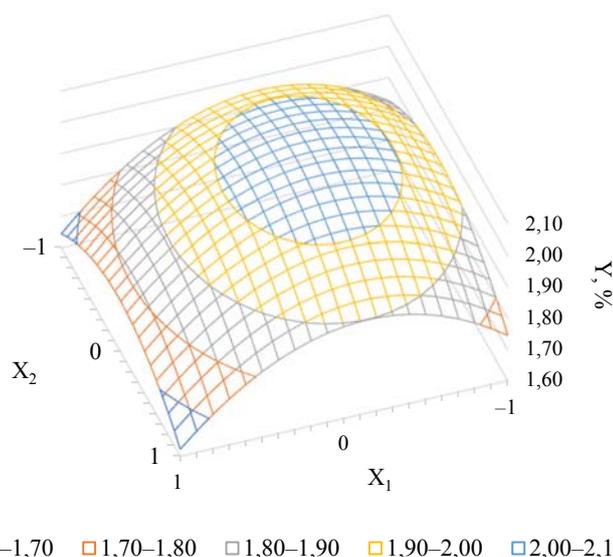
Т а б л и ц а 7. Статистический анализ экспериментальных данных

Table 7. Statistical analysis of experimental data

Показатель	Параметр	Значение
Проверка однородности дисперсий	Критерий Кохрена:	
	$G_{\text{эксп}}$ $G_{0,95}$	0,15 0,47
Проверка значимости коэффициентов уравнения регрессии	Дисперсия воспроизводимости (S^2)	0,00053
	Дисперсии коэффициентов регрессии:	
	S_{b_0}	0,0019
	$S_{b_1} = S_{b_2}$	0,0028
	$S_{b_{12}}$	0,0042
$S_{b_{11}} = S_{b_{22}}$	0,0084	
	Критерий Стьюдента ($t_{0,95}$)	2,10

Окончание табл. 7

Показатель	Параметр	Значение
	Значения t -соотношения:	
	t_0	802,19
	t_1	19,99
	t_2	6,66
	t_{12}	2,61
	t_{11}	18,35
	t_{22}	11,36
Проверка адекватности уравнения	Дисперсия адекватности ($S^2_{\text{адк}}$)	0,00149
	Критерий Фишера:	
	$F_{\text{эксп}}$	2,81
	$F_{0,95}$	3,16



Поверхность отклика зависимости выхода флавоноидов от температуры (X_1) и продолжительности (X_2) процесса экстракции листьев *Lithospermum officinale* L.

The surface of the response of the dependence of the output of flavonoids on temperature (X_1) and duration (X_2) of the leaf extraction process of *Lithospermum officinale* L.

Графическая интерпретация полученной зависимости представлена на рисунке.

Таким образом, определены оптимальные параметры экстракции флавоноидов из воробейника лекарственного: экстрагент – 50 %-ный этиловый спирт, соотношение массы сырья к объему экстрагента – 1:20, температура – 65–70 °С, продолжительность – 35–45 мин.

Далее при данных условиях проводили одно-, двух- и трехкратную экстракцию. Результаты приведены в табл. 8.

При повторной экстракции выход целевых компонентом увеличивается незначительно, поэтому целесообразно проводить однократную экстракцию.

Т а б л и ц а 8. Влияние кратности на выход флавоноидов из листьев *Lithospermum officinale* L.

Table 8. The effect of the multiplicity on the extraction of flavonoids from the leaves of *Lithospermum officinale* L.

Кратность экстракции	Выход флавоноидов, %	ε , %
1	2,03 ± 0,03	1,48
2	2,05 ± 0,03	1,46
3	2,02 ± 0,03	1,49

Заклученне. Изучено влияние параметров экстракции (концентрации этилового спирта, температуры, соотношения массы сырья к объему экстрагента, продолжительности, кратности) на степень извлечения флавоноидов из листьев воробейника лекарственного и проведена оптимизация данного процесса. С помощью ортогонального центрально-композиционного планирования получена зависимость, которая описывает влияние температуры и продолжительности процесса экстракции на эффективность извлечения флавоноидов из листьев воробейника лекарственного. Установлено, что максимальный выход целевых компонентов, который составляет более 2 %, достигается при следующих параметрах процесса экстракции: экстрагент – 50 %-ный этиловый спирт, соотношение массы сырья к объему экстрагента – 1:20, температура – 65–70 °С, продолжительность – 35–45 мин. Экстрагирование исследуемого сырья достаточно проводить в режиме однократной экстракции.

Список использованных источников

1. Куркина, А. В. Флавоноиды фармакопейных растений / А. В. Куркина. – Самара : ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 290 с.
2. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Ю. С. Тараховский [и др.]. – Пушино : Synchronbook, 2013. – 310 с.
3. Природные флавоноиды / Д. Ю. Коруткин [и др.]. – Новосибирск : Гео, 2008. – 232 с.
4. Grotewold, E. The science of flavonoids / E. Grotewold. – New York : Springer, 2006. – 273 p.
5. Brown, J. E. Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications / J. E. Brown, M. Andersen K. R. Markham. – Boca Raton : CRC Press, 2006. – 1197 p.
6. Зверев, Я. Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики / Я. Ф. Зверев // Обзоры по клинической и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 4–11.
7. Макаренко, О. А. Физиологические функции флавоноидов в растениях / О. А. Макаренко, А. П. Левицкий // Физиология и биохимия культурных растений. – 2013. – Т. 45, № 2. – С. 100–112.
8. Алексашина, С. А. Сравнительное изучение антиоксидантной активности фенольных соединений и флавоноидов цветков липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.), шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L.), донника лекарственного (*Melilotus officinalis* L.), листьев смородины (*Ribes nigrum* folia), земляники лесной (*Fragaria vesca* L.), винограда (*Vitis labrusca*), произрастающих в Самарском регионе / С. А. Алексашина, Н. В. Макарова // Химия раст. сырья. – 2019. – № 3. – С. 153–159.
9. Азарова, О. В. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия / О. В. Азарова, Л. П. Галактионова // Химия раст. сырья. – 2012. – № 4. – С. 61–78.
10. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents : a review / Rathee P [et al.] // Inflammation and Allergy – Drug Targets. – 2009. – Vol. 8, N 3. – P. 229–235. <https://doi.org/10.2174/187152809788681029>
11. Механизмы антиканцерогенного действия флавоноидов / Г. А. Белицкий [и др.] // Успехи молек. онкологии. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 56–68.
12. Batra, P. Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives / P. Batra, A. K. Sharma // 3 Biotech. – 2013. – Vol. 3, N 6. – P. 439–459. <https://doi.org/10.1007/s13205-013-0117-5>
13. Anti-carcinogenic effects of the flavonoid luteolin / G. M. Seelinger [et al.] // Molecules. – 2008. – Vol. 13, N 10. – P. 2628–2651. <https://doi.org/10.3390/molecules13102628>
14. Cushnie, T. P. Antimicrobial activity of flavonoids / T. P. Cushnie, A. J. Lamb // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2005. – Vol. 26, N 5. – P. 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002>
15. Evaluation of burn wound healing potential of aqueous extract of *Morus alba* based cream in rats / N. Bhatia [et al.] // J. Phytopharmacol. – 2014. – Vol. 3, N 6. – P. 378–383.
16. Evaluation of the wound healing potential of isoquercetin-based cream on scald burn injury in rats / N. Bhatia [et al.] // Burns and Trauma. – 2016. – Vol. 4. <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0032-1>
17. Effects and mechanisms of total flavonoids from *Blumea balsamifera* (L.) DC. on skin wound in rats / Y. Pang [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18, N 12. – P. 2766–2778. <https://doi.org/10.3390/IJMS18122766>
18. Stimulation of neuroregeneration by flavonoid glycosides [Electronic resource]. – Mode of access: www.google.com/patents/US20120087980. – Date of access: 07.05.2020.
19. Polyphenols in Alzheimer's disease and in the gut-brain axis / V. P. Reddy [et al.] // Microorganisms. – 2020. – N 8, N 2. – P. 199–212. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020199>
20. Vitexin improves neuron apoptosis and memory impairment induced by isoflurane via regulation of miR-409 expression / Y. Qi [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2020. – Vol. 29, N 1. – P. 135–145. <https://doi.org/10.17219/acem/104556>
21. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Т. 3: Покрывосемянные (двудольные: раздельнолепестные) / И. А. Губанов [и др.]. – М. : Т-во науч. изданий КМК, Ин-т технол. исслед., 2004. – 520 с.
22. Воробейник лекарственный [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cbq.org.by/ecotrail/kollekciya-redkikh-i-ischezayuschikh-vidov-prirodnoy-flory-belarusi/vorobeynik>. – Дата доступа: 14.05.2020.
23. Baczyńska, B. Application of *Lithospermum officinale* L. in early bronze age medicine / B. Baczyńska, M. Lityńska-Zajac // Veget. History Archaeobot. – 2005. – Vol. 14, N 1. – P. 77–80. <https://doi.org/10.1007/s00334-004-0054-7>

24. Условия экстракции и идентификации флавоноидов, стимулирующих регенерацию тканей / Е. В. Феськова [и др.] // Тр. БГТУ. Сер. 2, Химические технологии, биотехнологии, геоэкология. – 2019. – № 1. – С. 49–53.

25. Струпан, Е. А. Технология получения экстрактов из дикорастущего растительного сырья, широко применяемого в пищевой промышленности и фитотерапии / Е. А. Струпан, В. С. Колодязная, О. А. Струпан // Вестн. Краснояр. гос. аграр. ун-та. – 2012. – № 8. – С. 199–205.

26. Адамцевич, Н. Ю. Извлечение флавоноидов из воробейника лекарственного (*Lithospermum officinale* L.) и цмина песчаного (*Helichrysum arenarium* L.) / Н. Ю. Адамцевич, Е. В. Феськова, В. С. Болтовский // Тр. БГТУ. Сер. 2. Химические технологии, биотехнологии, геоэкология. – 2020. – № 1. – С. 93–97.

References

1. Kurkina A. V. *Flavonoids of pharmacopeia plants: monograph*. Samara, Samara State Medical University, 2012. 232 p. (in Russian).
2. Tarakhovskii Yu. S., Kim Yu. A., Abdrasilov B. S., Muzafarov E. N. *Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine*. Pushchino, Synchronobook, 2013. 310 p. (in Russian).
3. Korul'kin D. Yu., Abilov J. A., Muzychkina R. A., Tolstikov G. A. *Natural flavonoids*. Novosibirsk, Geo Publ., 2007. 232 p. (in Russian).
4. Grotewold E. *The science of flavonoids*. New York, Springer, 2006. 273 p.
5. Brown J. E., Andersen M., Markham K. R. *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*. Boca Raton : CRC Press, 2006. 1197 p.
6. Zverev Ya. F. Flavonoids through the eyes of a pharmacologist. Features and problems of pharmacokinetics. *Obzory po klinicheskoi i lekarstvennoi terapii* [Reviews of clinical and drug therapy], 2017, vol. 15, no. 2, pp. 4–11 (in Russian).
7. Makarenko O. A., Levitskii A. P. Physiological functions of flavonoids in plants. *Fiziologiya i biokhimiya kul'turnykh rastenii* [Physiology and biochemistry of cultivated plants], 2013, vol. 45, no. 2, pp. 100–112 (in Russian).
8. Aleksashina S. A., Makarova N. V. Comparative study of the antioxidant activity of phenolic compounds and flavonoids of tillet flowers (*Tilia cordata* Mill.), garden sage (*Salvia officinalis* L.), common melilot (*Melilotus officinalis* L.), currant leaves (*Ribes nigrum folia*), European strawberries (*Fragaria vesca* L.), grapes (*Vitis labrusca*), growing in the Samara region. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of plant materials], 2019, no. 3, pp. 153–159 (in Russian).
9. Azarova O. V., Galaktionova L. P. Flavonoids: a mechanism of anti-inflammatory action. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of plant materials], 2012, no. 4, pp. 61–78 (in Russian).
10. Rathee P., Chaudhary H., Rathee S., Rathee D., Kumar V., Kohli K. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents : a review. *Inflammation and Allergy – Drug Targets*, 2009, vol. 8, no. 3, pp. 229–235. <https://doi.org/10.2174/187152809788681029>
11. Belitskii G. A., Kirsanov K. I., Lesovaya E. A., Yakubovskaya M. G. The mechanisms of the anticancerogenic effect of flavonoids. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* [Advances in molecular oncology], 2014, vol. 1, no. 1, pp. 56–68 (in Russian).
12. Batra P., Sharma A. K. Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives. *3 Biotech*, 2013, vol. 3, no. 6, pp. 439–459. <https://doi.org/10.1007/s13205-013-0117-5>
13. Seelinger G., Merfort I., Wölfl U., Schempp C. M. Anti-carcinogenic effects of the flavonoid luteolin. *Molecules*, 2008, vol. 13, no. 10, pp. 2628–2651. <https://doi.org/10.3390/molecules13102628>
14. Cushnie T. P., Lamb A. J. Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2005, vol. 26, no. 5, pp. 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002>
15. Bhatia N., Singh A., Sharma R., Singh A., Soni V., Singh G., Bajaj J., Dhawan R., Singh B. Evaluation of burn wound healing potential of aqueous extract of *Morus alba* based cream in rats. *Journal of Phytopharmacology*, 2014, vol. 3, no. 6, pp. 378–383.
16. Bhatia N., Kaur G., Soni V., Kataria J., Dhawan R. K. Evaluation of the wound healing potential of isoquercetin-based cream on scald burn injury in rats. *Burns and Trauma*, 2016, vol. 4, p. 8. <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0032-1>
17. Pang Y., Zhang Y., Huang L., Xu L., Wang K., Wang D., Guan L., Zhang Y., Fulai Yu., Chen Z., Xie X. Effects and mechanisms of total flavonoids from *Blumea balsamifera* (L.) DC. on skin wound in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, vol. 18, no. 12, pp. 2766–2778. <https://doi.org/10.3390/IJMS18122766>
18. Stimulation of neuroregeneration by flavonoid glycosides. Available at: www.google.com/patents/US20120087980 (accessed 07.05.2020).
19. Reddy V. P., Aryal P., Robinson S., Rafiq R., Obrenovich M., Perry G. Polyphenols in Alzheimer's disease and in the Gut–Brain Axis. *Microorganisms*, 2020, vol. 8, no. 2, pp. 199–212. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020199>
20. Qi Y., Chen L., Shan S., Nie Y., Wang Y. Vitexin improves neuron apoptosis and memory impairment induced by isoflurane via regulation of miR-409 expression. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2020, vol. 29, no. 1, pp. 135–145. <https://doi.org/10.17219/acem/104556>
21. Gubanov I. A., Kiseleva K. V., Novikov V. S., Tikhomirov V. N. *Illustrated identifier of plants in Central Russia. Vol. 3: Angiosperms (dicotyledonous)*. Moscow, Creativity of scientific publications of KMK, Institute for Technological Research, 2004. 520 p. (in Russian).
22. *Sparrow medicinal (Littlewale)*. Available at: <http://www.cbq.org.by/ecotrail/kollekciya-redkikh-i-ischeyayuschikh-vidov-prirodnoy-flory-belarusi/vorobeynik> (accessed 14.05.2020).
23. Baczyńska B., Lityńska-Zajac M. Application of *Lithospermum officinale* L. in early bronze age medicine. *Vegetation History and Archaeobotany*, 2005, vol. 14, no. 1, pp. 77–80. <https://doi.org/10.1007/s00334-004-0054-7>

24. Fes'kova E. V., Leont'ev V. N., Ignatovets O. S., Adamtsevich N. Yu., Besarab A. Yu. Extraction conditions and identification of flavonoids which stimulate tissue regeneration. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo universiteta. Seriya 2: Khimicheskie tekhnologii, biotekhnologiya, geoekologiya* [Proceedings of the Belarusian State Technological University. Series 2. Chemical engineering, biotechnologies, geoecology], 2019, no. 1, pp. 49–53 (in Russian).

25. Strupan E. A., Kolodyaznaya V. S., Strupan O. A. The technology of extracts from wild plant materials, widely used in the food industry and herbal medicine. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [Bulletin of Krasnoyarsk State Agrarian University], 2012, no. 8, pp. 199–205 (in Russian).

26. Adamtsevich N. Yu., Fes'kova E. V., Boltovskii V. S. Extraction of flavonoids from littlewale (*Lithospermum officinale* L.) and everlasting (*Helichrysum arenarium* L.). *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo universiteta. Seriya 2: Khimicheskie tekhnologii, biotekhnologiya, geoekologiya* [Proceedings of the Belarusian State Technological University. Series 2. Chemical engineering, biotechnologies, geoecology], 2020, no. 1, pp. 93–97 (in Russian).

Информация об авторах

Адамцевич Наталья Юрьевна – аспирант. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: natallia.adamtsevich@mail.ru

Болтовский Валерий Станиславович – д-р техн. наук, доцент, профессор. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: v-boltovsky@mail.ru

Титок Владимир Владимирович – член-корреспондент, д-р биол. наук, доцент, директор. Центральный ботанический сад Национальной академии наук Беларуси (ул. Сурганова, 2в, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: V.Titok@cbg.org.by

Information about the authors

Natallia Yu. Adamtsevich – Postgraduate student. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: natallia.adamtsevich@mail.ru

Valeriy S. Boltovskiy – D. Sc. (Engineering), Assistant Professor, Professor. Belarusian State Technological University (13a, Sverdlov Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: v-boltovsky@mail.ru

Vladimir V. Titok – Corresponding Member, D. Sc. (Biol.), Assistant Professor, Director. Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus (2v, Sarganov Str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: V.Titok@cbg.org.by