

ПОЛУЧЕНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ СОЛОДКОВОГО КОРНЯ

Абжалелов Б.Б., Кужамбердиева С.Ж., Асемов А.Б., Мустафа А.Т.

*Кызылординский государственный университет им. Коркыт Ата, Кызылорда,
e-mail: bakhytbek@mail.ru*

Глицирризиновая кислота – основной тритерпеновый гликозид корней солодки, являющийся одним из лидирующих природных соединений, обладает иммуностимулирующим действием и вследствие этого её препараты пригодны для лечения аутоиммунных заболеваний; известен своими антидотными свойствами и используется в качестве противоядия в народной медицине; обладает гепатозащитным действием и анти-вирусной активностью; широко используется в медицине в составе противоязвенных средств. Глицирризиновая кислота и её производные эффективны при лечении аллергических состояний и перспективны в терапии воспалительных заболеваний кожи, экзем различной этиологии, псориаза, аллергических дерматитов. Представленная работа посвящена исследованию фармакологических свойств глицирризиновой кислоты, изучению ее биологического действия, а также выбору оптимального препаративного метода получения глицирризиновой кислоты. Получение глицирризиновой кислоты из корней солодки в ходе эксперимента в лаборатории открывает перед нами возможности для создания огромного производства на территории СНГ этого продукта после дополнительных исследований в этой области. Дополнительное исследование позволит нам создать более экологически чистый и экономически выгодный способ получения данного продукта.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, солодковый корень

RECEIVING GLYCYRRHIZIC ACID FROM THE SOLODKOVY ROOT

Abzhalelov B.B., Kuzhamberdieva S.Z., Assemov A.B., Mustafa A.T.

Kyzylorda state university, Kyzylorda, e-mail: bakhytbek@mail.ru

Glycyrrhizic acid – the main triterpenov glycoside of roots of a glycyrrhiza which is one of the leading natural connections possesses immunostimulatory action and thereof her preparations are suitable for treatment of autoimmune diseases; it is known for the antidotal properties and it is used as antidote in traditional medicine; obladt hepatozashchitny action and anti-virus activity; the protivoyazvenykh of means is widely used in medicine in structure. Glycyrrhizic acid and its derivatives are effective at treatment of allergic states and are perspective in therapy of inflammatory diseases of skin, eczemas of various etiology, psoriasis, allergic dermatitis. The presented work is devoted to research of pharmacological properties of glycyrrhizic acid, studying of its biological effect, and also the choice of an optimum preparative method of receiving glycyrrhizic acid. The receipt of glycyrrhizic acid from the roots of glycyrrhiza during an experiment in a laboratory opens before us possibilities for creation of enormous production on territory of the CIS of this product after additional researches in this area. Additional research will allow to create us more ecologically the clean and economically advantageous method of receipt of this product.

Keywords: glycyrrhizic acid, solodkovy root

Среди представителей флоры, употребляемых человеком в качестве лечебных средств, трудно, пожалуй, найти растение с такой древней, документально зафиксированной историей, какой обладает солодка. Справедливости ради, необходимо подчеркнуть, что собирательным термином «солодка» или лакрица называют корни и корневища сладких видов солодки *Glycyrrhiza glabra* L. и *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. Именно эти наиболее распространенные в Евразии виды солодки использовались в древних медицинских рецептах и лечебных рекомендациях, а также в составе косметических средств и кулинарии.

Когда речь идет о сырье солодкового корня, то имеются три фармакопейных вида: солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.), солодка уральская (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) и солодка Коржинского (*G. Korshinskyi* Grig.). Это ценнейшие лекарственные растения, подземные органы которых заготавливаются в больших количествах для последу-

ющего использования во многих областях народного хозяйства. Главное действующее вещество корней и корневищ этих видов – глицирризиновая кислота, определяющая их сладкий вкус и биологическое активное действие. При промышленных заготовках в районах совместного произрастания (например, в Казахстане), эти виды не различаются.

Род солодка – *Glycyrrhiza* L., семейства бобовых *Fabaceae*, включает 33 вида, но из них широко известны только 6 видов. Солодки, имеющие сладкий вкус корней и корневищ, относятся к подроду *Glycyrrhiza* (лакричники или настоящие солодки). Другие виды, подземные органы которых не обладают сладким вкусом, объединены в подрод *Brachilobium* Fisch. Et C.A. Mey (короткоплодные солодки). Ареал рода опоясывает весь земной шар в пределах пустынной и степной зон, размещаясь на территории многих государств. Затрудненный обмен научной информацией и сложности выявления

таксонометрических признаков являются причиной того, что до настоящего времени в мировой литературе не создано обобщающей монографии по роду *Glycyrrhiza* [1].

Первые промышленные заготовки солодкового корня в России (Азербайджан) были организованы в конце 80-х гг. XIX века американскими и английскими фирмами. Ими же построен завод по переработке солодки на ст. Уджары. В отдельные годы объем заготовок достигал 50 тыс. тонн. В 1929–1934 гг. были выявлены запасы солодки по всему Азербайджану с продуктивностью до 11,86 т/га. Исследования, проведенные через 30 лет, показали, что общие площади под зарослями солодки уменьшились в 5 раз, а общие запасы сократились в 4 раза [1]. Еще через 30 лет произошло значительное сокращение ресурсов.

В 1898 году в Западном Казахстане был построен экстрактовый завод, выпускавший до 500 тонн экстракта в год. Продукция завода шла на нужды западно-европейского рынка. Сейчас в Казахстане самая низкая цена реализации солодкового корня даже в качестве сырья (в промытом, высушенном, разрубленном виде) – 180 тысяч тенге за тонну. Корень, переработанный до первого передела – экстракта солодки, – в весе потеряет в шесть раз, но вырастет в цене до 1,2 миллиона тенге. А дальнейшая переработка экстракта и производство глицирризиновой кислоты ещё более повышает рентабельность производства.

В 1906 году заготовки начали проводиться в долине р. Амударья. Запасы солодкового корня были огромны, сырье отличалось повышенным содержанием глицирризиновой кислоты [2].

Данные о запасах и заготовках сибирского солодкового корня в дореволюционной России отсутствуют. Известно лишь о широком распространении солодки на степных просторах Западной Сибири.

Исходя из традиционных подходов к изучению сырья солодкового корня, сведения о запасах даются по трем показателям: 1) площади и массивы, занятые зарослями солодки (га); 2) продуктивность и урожайность сырья (т/га); и 3) общий или биологический запас сырья (т) на воздушно-сухую массу сырья.

Привести точные данные по площадям, занятых солодкой и запасам солодкового корня, трудно по ряду причин. Ежегодно ведется интенсивная, бессистемная добыча сырья, при которой сокращаются не только размеры плантаций, но и снижается их потенциальная продуктивность.

На сегодняшний день группа учёных РГП «Институт ботаники и фитоинтродукции» Комитета науки МОН разрабатывает научно-методические рекомендации по выращиванию солодки семенным и вегетативным

способами. Проводит ресурсное обследование дикорастущей солодки и авторский надзор за исполнением рекомендаций. Расчёты учёных по эксплуатации плантаций в других странах показывают, что рентабельность её производства выше, чем у риса. Урожайность составляет более 100 центнеров с гектара, список агротехнических мероприятий в разы меньше, чем при производстве риса. Для этого растениям не нужны спланированные земли, оросительные и сбросные сети каналов, а в технологии по выращиванию не предусмотрено использование минеральных удобрений и гербицидов [2, 3].

Материалы и методы исследования

Методика получения глицирризиновой кислоты

Измельченные (3-5мм) корни солодки (250г) заливают 1,25 л горячей воды и выдерживают при лёгком кипении 6-7 часов. Экстракт сливают, к остатку приливают 1,0 л горячей воды и повторяют экстракцию при кипении воды в течение 6 ч. Объединенные вытяжки охлаждают, фильтруют через редкую ткань, после чего упаривают в вакууме и при нагревании на водяной бане до объема 350 мл. Экстракт охлаждают и приливают 13 мл концентрированной серной кислоты при перемешивании. После стояния выпавший осадок сырого гликозида отсасывают, промывают при растирании холодной водой, повторяя промывание 2-3 раза. Осадок превращается в порошок, который отсасывают и сушат на воздухе. Выход зависит от качества корня и обычно составляет 8-12% от веса сухого сырья. Неочищенный гликозид (20 г) заливают 200 мл ацетона и нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. Экстракт сливают, остаток повторно извлекают 100 мл кипящего ацетона. Объединенный ацетоновый раствор фильтруют, затем к нему при перемешивании постепенно приливают раствор 2 г гидроксида калия в 16 мл спирта до слабощелочной реакции.

Осадок трикалиевой соли ГК отсасывают, промывают на фильтре холодным ацетоном и высушивают. Выход около 10 г. Измельченное вещество заливают 50 мл ледяной уксусной кислоты и нагревают на водяной бане до полного растворения. Горячий раствор отфильтровывают и оставляют стоять на холоду на сутки. Выпавшие кристаллы монокалиевой соли отсасывают, промывают 2 раза небольшими порциями спирта и высушивают при 40°C. Выход 6 г [4, 5].

Если обработать маточник упариванием, то можно получить еще около 2 г монокалиевой соли. При растворении монокалиевой соли в минимальном объеме 5%-й серной кислоты при лёгком нагревании и последующем охлаждении выпадает глицирризиновая кислота в виде гигроскопичных кристаллов с $t_{пл}$ 220–230°C.

Методика проведения качественной реакции на определение флавоноидов и обнаружение глицирризиновой кислоты

Конкретные реакции для всех групп флавоноидов не существует. Часто используется цианидные реакции (реакция с цинковой пылью в кислой среде). Флавоноиды реагируют с магнием или цинком в присутствии концентрированной соляной кислотой с образованием красного окрашивания. Реакция очень чувствительна, основана на восстановлении карбонильной группы и образованию антоцианидов [6].

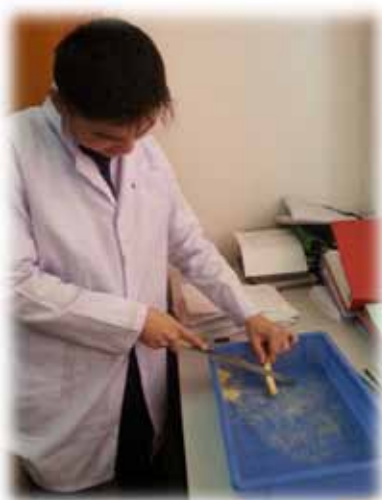


Рис. 1. Получение порошка корней солодки



Рис. 2. Подготовка раствора к экстракции

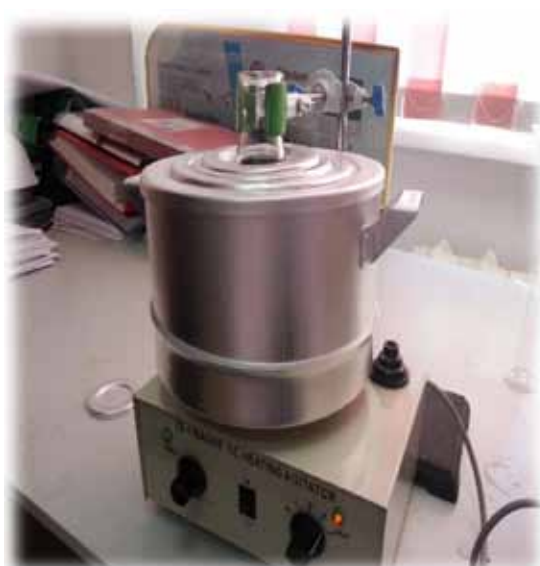


Рис. 3. Настаивание этанолового экстракта на водяной бане

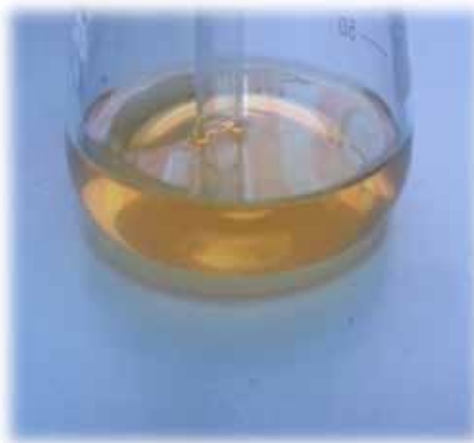


Рис. 4. Процесс фильтрации экстракта солодкового корня



Рис. 5. Качественная реакция на глицирризиновую кислоту. Восстановление антоцианов и изменение окраски субстанции

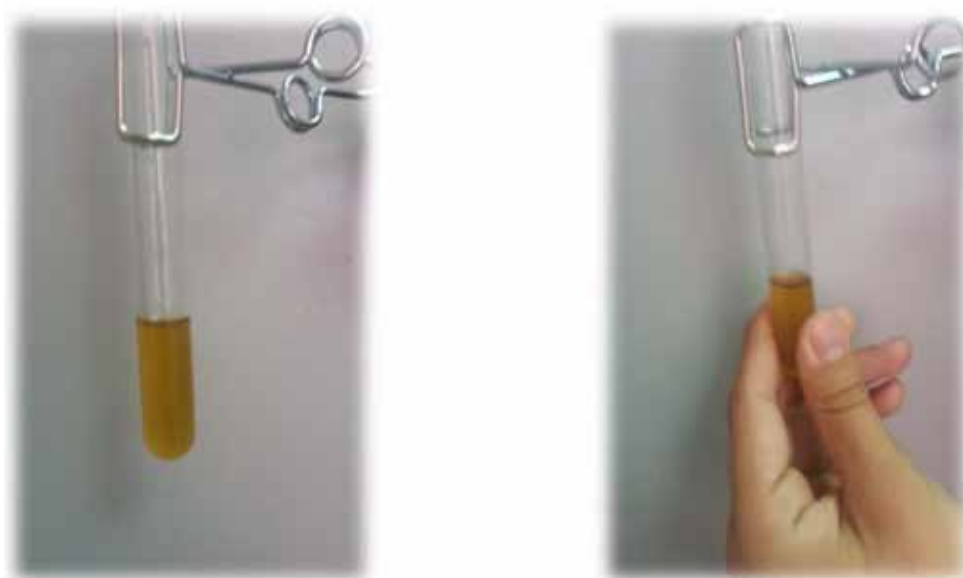


Рис. 6. Фильтрат после добавления серной кислоты

Измельченные корни солодки (1 г) заливают 10 мл 95%-го этанола, нагревают на паровой бане до кипения и настаивают 3-4 часа. Спиртовой экстракт фильтруют и концентрируют до объема 2 мл, разделяют пополам и помещают в две пробирки. В 1 пробирку добавляют 0,3-0,5 г цинковой пыли, во 2 пробирку – магниевой стружки 0,3 г. Добавляют в каждую пробирку концентрированную соляную кислоту, жидкость приобретает красное окрашивание.

Для идентификации глицирризиновой кислоты в лекарственных препаратах используют качественные реакции на глицирризиновую кислоту. К фильтрату приливают серную кислоту и наблюдают выпадение осадка, который растворяется при добавлении

раствора аммиака в фильтрат испытываемого лекарственного средства («Глицирам») [5, 6].

Качественная реакция с серной кислотой является специфичной для аутентификации глицирризиновой кислоты в препарате и позволяет идентифицировать её в присутствии других вспомогательных веществ в лекарственной форме препарата.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами была получена очищенная ГК из экстракта корней солодки голой, а также проведена идентификация ГК в субстанции технического глицирама и в корнях солодки.

В целом, данное исследование было направлено на изучение противовирусных, иммуотропных, противовоспалительных и противоязвенных агентов среди производных и аналогов ГК, ГЛК и минорных тритерпеноидов солодкового корня, получаемых в результате селективных трансформаций данной группы природных соединений с целью их дальнейшей разработки в качестве лекарственных препаратов.

Таким образом, химическая модификация ГК является перспективным путем для конструирования новых лекарственных средств с улучшенными фармакологическими свойствами, а доступность, очень низкая токсичность и наличие растительной сырьевой базы делают поиск новых высокоэффективных лекарственных веществ среди полусинтетических производных и модифицированных аналогов ГК одним из новых направлений в решении проблемы лечения и профилактики вирусных заболеваний, в том числе, новых и социально опасных.

Также из проведенного нами исследования обнаружено, что синтетические трансформации глицирризиновой кислоты приводят к получению совершенно новых соединений, которые являются также противоопухолевыми агентами, а также способны интенсифицировать образование интерферона в плазме крови и в небольших количествах избирательно ингибировать активность протеинкиназы вируса *Herpes simplex* типа I.

На основе изучения фармакологических свойств новых производных ГК и ГЛК предлагается расширение исследования для получения новых перспективных противовоспалительных, противоязвенных, иммуностимулирующих и противовирусных агентов.

Получение глицирризиновой кислоты из корней солодки в ходе эксперимента в лаборатории открывает перед нами возможности для создания огромного производства на территории СНГ этого продукта после дополнительных исследований в этой области. Дополнительное исследование позволит нам создать более экологически чистый и экономически выгодный способ получения данного продукта.

Данный продукт принесет огромную пользу в развитии экономики и увеличении уровня жизни и здравоохранения среди населения страны. В заключении данные по этому продукту экспертами из ООН и ВОЗ, так же эксперименты, проведенные в США, уже дают нам основу для продолжения работы в создании более эффективных способов получения и новых производных глицирризиновой кислоты.

Список литературы

1. Ryabushkina N., Gemedjjeva N., Kobaisy M., Cantrell C.L. Brief review of Kazakhstan flora and use of its wild species. *The Asian and Australian J of plant science and biotechnology* 2008. – 2(2) – С. 64-71
2. Аммосов А.С., Литвиненко В.И., Попова Т.П. Использование солодки в мировой практике: Обзор патентных источников // *Хим.-фармац. производство. Обзорн. информ.* М.: НИИЭМП.
3. Абдрахманов О.К. Морфологические и фитохимические особенности некоторых лекарственно-технических растений юго-востока Казахстана // *Мат. межд. конф. «Изучение ботанического разнообразия Казахстана на современном этапе»*, 2013 – С.174-175.
4. Арыстанова Т.А., Ирисметов М.П., Шукирбекова А.Б. Способ получения комплекса глицирризиновой кислоты с ремантадином // *Межд. научн.-практ. конф. «Наука и инновации»*. – Днепропетровск, 2005. –Т.2.– С. 59-62.
5. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Шульдц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота // *Биоорганическая химия*. – 1997. – Т.22; №9. – С.691-709.
6. Флавоноиды // *Химическая энциклопедия* / И.Л. Кнунянц [и др.]. – М.: Советская энциклопедия, 1990.