



ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТА CROCUS ALATAVICUS С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ФЛАВОНОИДОВ И КАРОТИНОИДОВ

¹З.Б. АЛЛАМБЕРГЕНОВА , ¹Г.Т. ЖУМАШОВА ,
¹З.Б. САКИПОВА , ²Д.Ю. КОРУЛЬКИН 

¹ Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, Толе би, 94

² Казахский национальный университет имени аль-Фараби,
Республика Казахстан, 050040, г. Алматы, проспект Аль-Фараби, 71.)
Электронная почта автора корреспондента: zoyaallambergen@mail.ru

*В последние годы наблюдается значительный рост спроса на лекарственные препараты растительного происхождения, что обусловлено возрастающим интересом потребителей к натуральным и безопасным альтернативам синтетическим медикаментам. В ответ на эти тенденции производители акцентируют внимание на разработке новых формул и технологий экстракции для удовлетворения увеличенного спроса на растительные лекарства. Современные методы экстракции позволяют эффективно извлекать вторичные метаболиты из растительного сырья, сохраняя практически полный химический состав и обеспечивая высокий выход экстрактивных веществ. Возможность регулирования концентрации извлекаемых биологически активных веществ в ходе процесса открывает новые перспективы для применения растительного сырья в качестве основных фармацевтических субстанций. Установлено, что все исследованные виды растений рода *Crocus L.* демонстрируют антиоксидантную, противовоспалительную и кардиопротекторную активность. Крокус алатавский, являющийся представителем флоры Казахстана, представляет особый интерес. Цель данного исследования заключается в выборе оптимального метода экстракции для получения извлечений с максимальным содержанием флавоноидов и каротиноидов из надземной части *Crocus alatavicus*. Изучение технологических параметров получения экстракта из этой растительной активной субстанции имеет практическое значение для дальнейшей разработки лекарственных препаратов и формирования научного обоснования их применения.*

Ключевые слова: *Crocus alatavicus*, оптимальная технология, экстрагирование, мацерация, ультразвуковая мацерация, перколяция, флавоноиды, каротиноиды.

ФЛАВОНОИДТАР МЕН КАРОТИНОИДТАРДЫҢ МАКСИМАЛДЫ ШЫҒЫМЫМЕН CROCUS ALATAVICUS СЫҒЫНДЫСЫН АЛУДЫҢ ОҢТАЙЛЫ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ТАҢДАУ

¹З.Б. АЛЛАМБЕРГЕНОВА, ¹Г.Т. ЖУМАШОВА, ¹З.Б. САКИПОВА, ²Д.Ю. КОРУЛЬКИН,

¹С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,
Қазақстан Республикасы, 050012, Алматы қ., Толе би, 94

²әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,
Қазақстан Республикасы, 050040, Алматы қ., Әл-Фараби даңғылы, 71.)
Автор-корреспонденттің электрондық поштасы: zoyaallambergen@mail.ru

*Соңғы жылдары өсімдік тектес препараттарға сұраныстың айтарлықтай өсуі байқалды, бұл тұтынушылардың синтетикалық дәрі-дәрмектерге табиғи және қауіпсіз баламаларға деген қызығушылығының артуына байланысты. Осы тенденцияларға жауап ретінде өндірушілер өсімдік негізіндегі дәрі-дәрмектерге сұраныстың артуын қанағаттандыру үшін жаңа экстракция формулалары мен технологияларын әзірлеуге баса назар аударады. Қазіргі экстракция әдістері өсімдік шикізатынан екіншілік метаболиттерді тиімді алуға мүмкіндік береді, іс жүзінде толық химиялық құрамды сақтайды және экстрактивті заттардың жоғары шығымдылығын қамтамасыз етеді. Процесс барысында алынатын биологиялық белсенді заттардың концентрациясын реттеу мүмкіндігі өсімдік шикізатын негізгі фармацевтикалық субстанциялар ретінде қолданудың жаңа перспективаларын ашады. *Crocus L.**

туысының барлық зерттелген өсімдік түрлері антиоксидантты, қабынуға қарсы және кардиопротекторлық белсенділікті көрсететіні анықталды. Қазақстан флорасының өкілі болып табылатын алатау крокусы ерекше қызығушылық тудырады. Бұл зерттеудің мақсаты - *Crocus alatavicus* жер үсті бөлігінен флавоноидтар мен каротиноидтардың максималды мөлшері бар экстракцияларды алу үшін оңтайлы экстракциялау әдісін таңдау. Осы өсімдік белсенді субстанциясынан сығынды алудың технологиялық параметрлерін зерттеу одан дәрілік препараттарды әрі қарай әзірлеу және оларды қолданудың ғылыми негіздемесін қалыптастыру үшін практикалық маңызы бар.

Негізгі сөздер: *Crocus alatavicus*, оңтайлы технология, экстракция, мацерация, ультратұнды мацерация, перколяция, флавоноидтар, каротиноидтар.

CHOOSING THE OPTIMAL TECHNOLOGY FOR OBTAINING CROCUS ALATAVICUS EXTRACT WITH A HIGH CONTENT OF FLAVONOIDS AND CAROTENOIDS

¹Z.B. ALLAMBERGENOVA, ¹G.T. ZHUMASHOVA, ¹Z.B. SAKIPOVA, ²D.Y. KORULKIN,

(¹ Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov,
Kazakhstan, 050012, Almaty, Tole bi str., 94

² Al-Farabi Kazakh National University,
Kazakhstan, 050040, Almaty, Al-Farabi Avenue, 71.)
Corresponding author e-mail: zoyaallambergen@mail.ru

*In recent years, there has been a significant increase in demand for herbal medicines, due to the growing interest of consumers in natural and safe alternatives to synthetic medicines. In response to these trends, manufacturers are focusing on developing new formulas and extraction technologies to meet the increased demand for herbal medicines. Modern extraction methods make it possible to efficiently extract secondary metabolites from plant raw materials, maintaining an almost complete chemical composition and ensuring a high yield of extractives. The possibility of regulating the concentration of extracted biologically active substances during the process opens up new prospects for the use of plant raw materials as basic pharmaceutical substances. It was found that all the studied plant species of the genus *Crocus* L. demonstrate antioxidant, anti-inflammatory and cardioprotective activity. *Crocus alatavicus*, which is a representative of the flora of Kazakhstan, is of particular interest. The purpose of this study is to select the optimal extraction method for obtaining extracts with the maximum content of flavonoids and carotenoids from the aboveground part of *Crocus alatavicus*. The study of the technological parameters of obtaining an extract from this plant active substance is of practical importance for the further development of medicines and the formation of a scientific justification for their use.*

Keywords: *Crocus alatavicus*, optimal technology, extraction, maceration, ultrasonic maceration, percolation, flavonoids, carotenoids.

Введение.

Род *Crocus* L., насчитывающий более 80 видов, принадлежит к семейству *Iridaceae* Juss. Наиболее известным видом является *Crocus sativus* L., известный как шафран, который представляет собой одну из самых дорогих травяных специй в мире, получаемую из рыльцев цветков данного растения. Шафран находит широкое применение не только в кулинарии, но и в фармацевтической и косметической отраслях.

Результаты поиска в базе данных Scopus выявили 3723 научные статьи по ключевому слову «*Crocus*». Большинство из них посвящены изучению фармакологических свойств и химического состава растений рода *Crocus* L. Наблюдается значительный рост объема исследований с 2007 года.

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что внимание к фармакологической активности шафрана и других видов крокусов сосредоточено на антиоксидантной, противовоспалительной, противоопухолевой и кардиопротекторной активности [1-5]. Химический состав растений рода *Crocus* L. включает как первичные метаболиты (углеводы, белки, жиры, минералы и витамины), так и вторичные метаболиты, такие как каротиноиды, флавоноиды и терпеноидами [6, 7]. Качество шафрана на рынке определяется концентрацией трех основных метаболитов, обеспечивающих его уникальный цвет, вкус и аромат: кроцина, пикрокроцина и сафранала. Следовательно, основные научные исследования, касающиеся *C. sativus*, сосредоточены на анализе химического состава шафрана, вклю-

чая кроцин, пикрокроцин и сафранал, которые влияют на его качественные характеристики [8].

В растениях рода *Crocus* L. производные флавоноидов составляют значительную долю вторичных биологически активных веществ. Ключевыми флавоноидами в нативных таксонах *Crocus* L. являются кемпферол и кверцетин, а также их производные. Широкий спектр фармакологической активности растений данного рода обусловлен наличием вышеупомянутых соединений.

Многочисленные исследования подтвердили антиоксидантные свойства экстрактов и вторичных метаболитов шафрана. Метанольный экстракт шафрана демонстрирует высокую антиоксидантную активность, при этом кроцин, пикрокроцин и сафранал эффективно удаляют свободные радикалы [9]. Сафранал и кроцин способны захватывать свободные радикалы, в то время как кроцетин проявляет значительную эффективность в удалении свободных радикалов и ингибировании перекисного окисления липидов. Эти свойства предполагают их потенциальное применение в профилактике рака, а также в терапии сердечно-сосудистых и психических расстройств [10].

Дополнительные исследования подтвердили антиоксидантные свойства водных и этанольных экстрактов шафрана. Этанольные экстракты обладают активностью по поглощению радикалов и способствуют деградации дезоксирибозы, тогда как водные и этанольные экстракты ингибируют перекисное окисление липидов в эритроцитах и образование малонового диальдегида [11]. Исследования *in vivo* также показали, что шафран проявляет антиоксидантную активность в эпителиальных клетках бронхов мышей с астмой [12]. Более того, шафран и его активный ингредиент кроцин могут предотвращать окислительное повреждение мозга, печени и почек, вызванное хроническим стрессом у крыс [13]. В другом исследовании было установлено, что водный экстракт шафрана не только обладает антиоксидантной активностью, но и способен блокировать активные формы кислорода, а также ингибировать активацию внутриклеточных сигналов, что приводит к подавлению апоптотического пути и улучшению жизнеспособности клеток [14].

В последние десятилетия накоплено множество доказательств, подтверждающих также противоопухолевых свойств шафрана и его основных компонентов, отвечающих за органолептические характеристики. Исследо-

вания китайских ученых [15] изучили эффект и механизм действия кроцинов I и II против клеточных линий рака легких A549 и H446. *In vitro* анализы показали, что клеточная пролиферация и апоптоз изменяются в зависимости от дозы и времени воздействия. В ходе *in vivo* исследований, при пероральном введении экстрактов шафрана мышам в дозе 100 мг/кг/сут в течение 28 дней, наблюдалось уменьшение размера опухоли ксенотрансплантата, что связано с каскадным механизмом, опосредованным каспазами-8, -9 и -3.

Результаты *in vitro* исследований продемонстрировали, что кроцин из гималайского крокуса значительно снижает жизнеспособность клеток рака толстой кишки (HT-29, Caco-2) [16]. Эти данные были подтверждены в последующих *in vivo* исследованиях, где обработка мышей с опухолями высокими дозами (150 мг/кг) кроцина ингибировала ангиогенез и рост опухоли толстой кишки. Авторы [17] также отметили, что этанольный экстракт *C. sativus* демонстрирует выраженную цитотоксическую активность в отношении клеточных линий HeLa и HepG2.

Таким образом, основными группами действующих веществ экстракта, представляющими интерес, являются каротиноиды и флавоноиды.

Цель настоящего исследования заключается в выборе оптимального метода экстракции для получения извлечений с максимальным содержанием флавоноидов и каротиноидов из надземной части *Crocus alatavicus*.

Crocus alatavicus Regel et Semen. – является эндемиком Тянь-Шаня, встречается в Джунгарском Алатау, Заилийском Алатау, Кетмене, Кунгей и Терской Алатау, Каратау и Западном Тянь-Шане. Произрастает на щебенистых и глинистых склонах, луговых и степных участках, в зарослях кустарников от предгорий до верхней границы лесного пояса. В 2018 году нами были проведены культивирования методом семенного размножения на плантации фармацевтической компании ТОО «Фитолеум», что дало положительные результаты, и на настоящий момент растения успешно прижились [18].

Материалы и методы исследований

Объектом исследования является высушенное растительное сырье, полученное из надземной части культивированного *Crocus alatavicus* Regel et Semen. Для получения экстракта были применены методы экстрагирова-

ния: мацерация, мацерация с применением ультразвука и перколяция.

Методика экстракции.

• для получения флавоноидно-каротиноидного экстракта методом мацерации, измельченное воздушно-сухое сырье - *Crocus alatavicus*, заливали пятикратным избытком (по объему) хлороформа и оставляли в экстракторе для настаивания при комнатной температуре на 48 часов, после чего экстракт отфильтровывали и концентрировали досуха в мягких условиях (температура 40-50°C, вакуум водоструйного насоса).

• для получения флавоноидно-каротиноидного экстракта методом мацерации с ультразвуком, измельченное воздушно-сухое сырье - *Crocus alatavicus*, заливали пятикратным избытком (по объему) хлороформа и оставляли в экстракторе для настаивания при комнатной температуре на 24 часа, в течении процесса через каждый 8 часов по 20 минут воздействовали ультразвуком частотой колебаний 30 кГц.

• для получения флавоноидно-каротиноидного экстракта методом перколяции, измельченное воздушно-сухое сырье - *Crocus alatavicus*, заливали в двухкамерном перколяторе трехкратным (по объему) избытком хлороформа и оставляли на 24 часа без перемешивания. После чего в перколятор добавляли экстрагент до «зеркала» и выдерживали еще 48 часов. Экстрагирование протекало в два приема: первую порцию в количестве 85% (концентрированная вытяжка) по отношению к массе сырья собирали в отдельную емкость, затем подставляли другую емкость и вели перколяцию до полного истощения сырья (разбавленная вытяжка). Полученные экстракты объединяли отфильтровывали и концентрировали досуха в мягких условиях (температура 40-50°C, вакуум водоструйного насоса).

Методика хроматографирования.

Анализы полученных экстрактов проводили на газовом хроматографе с масс-

спектрометрическим детектором 6890N/5973C (Agilent, США), оснащенном автосамплером Combi-PAL (CTC Analytics, Швейцария). Для ГХ-МС анализа 1.00 мкл образца вводили в инжектор газового хроматографа при помощи автосамплера при температуре инжектора 250°C. Хроматографирование проводили с использованием капиллярной колонки HP-5ms (Agilent, США) длиной 30 м, внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной пленки 0.25 мкм при постоянной скорости газа-носителя (гелий, >99.995%, Оренбург-Техгаз, Россия), равной 1,0 мл/мин. Программа нагрева хроматографической колонки: выдержка 5 мин при 40°C, нагрев со скоростью 10°C/мин до 280°C, выдержка 5 мин. Полное время хроматографирования – 34 мин. Температуры квадруполя и источника ионов МСД составляли 150 и 230°C, соответственно.

Масс-спектрометрическое детектирование кверцетина и бета-каротина проводили в режиме сканирования ионов в диапазоне m/z от 40 до 650 в задержкой растворителя 5 мин. Идентификацию пиков, обнаруженных на хроматограммах, проводили при помощи библиотек масс-спектров NIST'11 и Wiley 10.

Результаты и их обсуждение

При выборе оптимальной технологии экстрагирования флавоноидно-каротиноидного экстракта сложность задания заключалась в том, что в практически полном несовпадении по растворимости флавоноидов и каротиноидов. Из разрешенных в технологии лекарственных форм растворителей, в достаточной степени извлекающих оба целевых класса растительных веществ, были выбраны хлороформ для мацерации (в том числе ультразвуковой) и перколяции. Результаты газовой хроматографии представлены на рисунках 1-3 и в таблице 1.

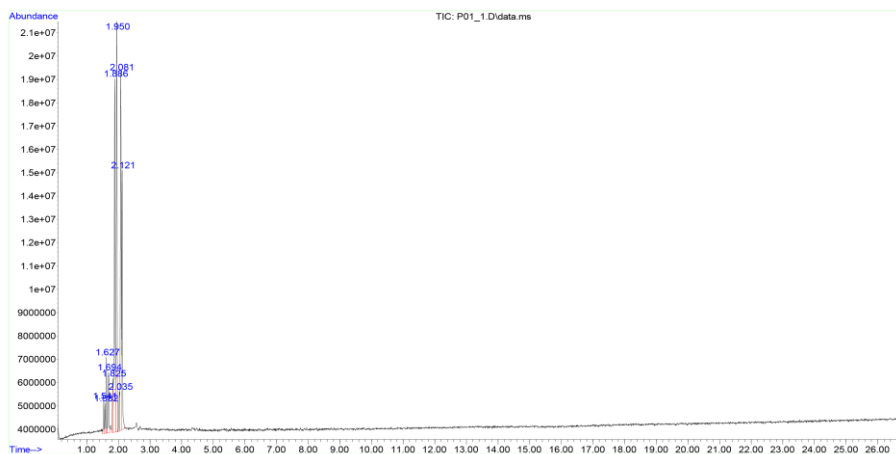


Рисунок 1. ГХ-хроматограмма сухого экстракта *Crocus alata*vicus, полученного методом мацерации

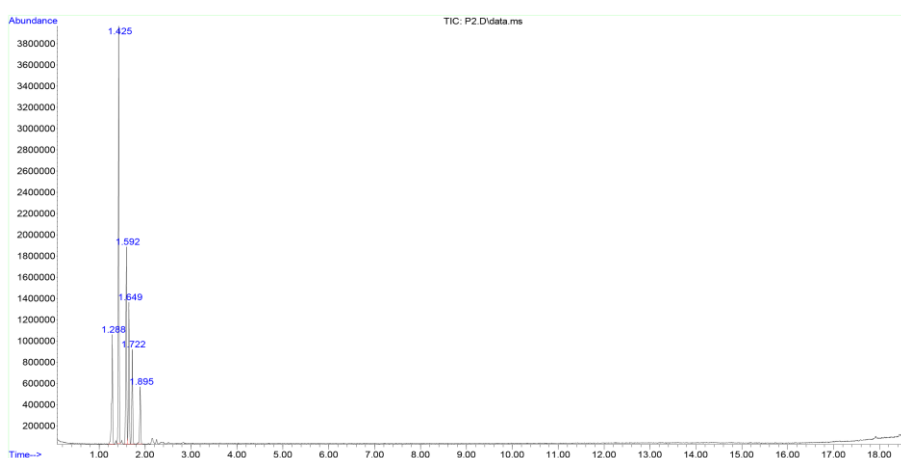


Рисунок 2. ГХ-хроматограмма сухого экстракта *Crocus alata*vicus, полученного методом ультразвуковой мацерации

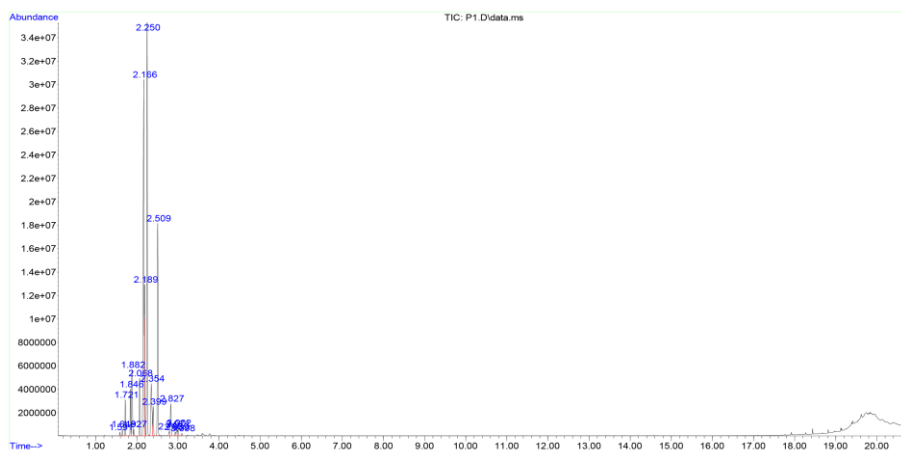


Рисунок 3. ГХ-хроматограмма сухого экстракта *Crocus alata*vicus, полученного методом перколяции

Таблица 1. Сравнительная таблица содержания кверцетина и бета-каротина в сухих экстрактах *Crocus alata*vicus

№	Метод экстракции	Время удерживания, мин		Содержание в экстракте, %	
		кверцетин	β-каротин	кверцетин	β-каротин
1	48 ч. мацерация CHCl ₃	1.592	1.722	1.236	1.561
2	24 ч. мацерация CHCl ₃ с ультразвуком 30 кГц	1.592	1.722	6.849	4.723
3	72 ч. перколяция CHCl ₃	1.591	1.721	1.147	4.658

Содержание суммы флавоноидов рассчитывали в пересчете на кверцетин, а сумму каротиноидов - в пересчете на β -каротин. Максимальные показатели кверцетина (6,849 %) и β -каротина (4,723 %) были обнаружены при экстракции методом мацерации с ультразвуком. Основываясь на данных зарубежных авторов, нами были выбраны параметры: продолжительность экстрагирования - 24 часа, воздействие ультразвука - через каждые 8 часов по 20 минут, частота колебаний 30 кГц. Эффективность метода объясняется тем, что ультразвуковой способ обеспечивает более глубокое проникновение растворителя в клеточную структуру материала, что приводит к увеличению скорости процесса и позволяет экстрагировать термолабильные соединения. Увеличение указанных параметров может привести к разрушению мембран и значительному выходу балластных веществ в экстракт. Увеличение коэффициента внутренней молекулярной диффузии при прочих равных условиях возможно за счет уменьшения размера частиц экстрагируемого материала [19, 20].

Заклучение, выводы

Таким образом, оптимальным методом экстрагирования для получения флавоноидно-каротиноидного экстракта является ультразвуковая мацерация. На основании анализа полученных результатов предложен эффективный режим экстрагирования, позволяющий получить извлечения с высоким содержанием суммы флавоноидов и каротиноидов: экстрагент – хлороформ; модуль экстракции 1:5; метод экстракции – мацерация с применением ультразвука частотой 25 кГц; время экстракции 24 часа, продолжительность воздействия ультразвуком – 3 раза по 20 минут; температура процесса 25 С.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cerdá-Bernad D. et al. Saffron bioactives crocin, crocetin and safranal: effect on oxidativestress and mechanisms of action // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1-18.
2. Shahi T., Assadpour E., Jafari S.M. Main chemical compounds and pharmacological activities of stigmas and tepals of 'red gold' // *Trends Food Sci. Technol.* – 2016. – Vol. 58. – P. 69–78.
3. Esmaeili N., Ebrahimzadeh H., Abdi K., Sa-farian S. Determination of some phenolic compounds in *Crocus sativus* L. corms and its antioxidant activities study // *Pharmacog. Mag.* - 2011. - №7. – P. 74–80.
4. Karimi E., Oskoueian E., Hendra R., Jaafar H.Z. Evaluation of *Crocus sativus* L. stigma phenolic and flavonoid compounds and its antioxidant activity // *Molecules*. - 2010. - № 15. – P. 6244–6256.
5. Zengin G. et al. Chemical characterization, antioxidant, enzyme inhibitory and cytotoxic properties of two geophytes: *Crocus pallasii* and *Cyclamen cilicium* // *Food Research International*. – 2020. – Vol. 133. – P. 109-129.
6. Mykhailenko O., Kovalyov V., Goryacha O., Ivanauskas L., Georgiyants V. Biologically active compounds and pharmacological activities of species of the genus *Crocus*: A review. // *Phytochemistry*. – 2019. - Vol. 162. – P. 56-89.
7. Allamberganova Z.B., Sakipova Z.B., Aliev N.U., Omarkulova N.S. The main groups of biologically active substances of plants genus *Crocus* L.: a review article // *Астана медициналық журналы*. – 2020. - №4. – С. 106-114.
8. Saffron production worldwide in 2019, by leading country. – Statista. - Accessed 23 January 2022. - URL: <https://www.statista.com/statistics/1135621/leading-saffron-producers-worldwide> (дата обращения 15.05.2024).
9. Omidkhoda S.F, Hosseinzadeh H. Saffron and its active ingredients against human disorders: A literature review on existing clinical evidence // *Iran J Basic Med Sci*. – 2022. - Volumr 25. – P. 913-933.
10. Cerdá-Bernad D. et al. Saffron bioactives crocin, crocetin and safranal: effect on oxidativestress and mechanisms of action // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2020. – Vol. 10. – P. 1-18.
11. Shahi T., Assadpour E., Jafari S.M. Main chemical compounds and pharmacological activities of stigmas and tepals of 'red gold' // *Trends Food Sci. Technol.* – 2016. – Vol. 58. – P. 69–78.
12. Bukhari S.I., Pattnaik B., Rayees S., Kaul S., Dhar M.K. Safranal of *Crocus sativus* L. inhibits inducible nitric oxide synthase and attenuates asthma in a mouse model of asthma // *Phytother Res.* - 2015. – Vol. 29 (4). – P. 617–627.
13. Violeta R.R. et al. Potential of aqueous extract of saffron (*Crocus sativus* L.) in blocking the oxidative stress by modulation of signal transduction in human vascular endothelial cells // *J. Funct. Foods*. - 2016. – Vol. 26. – P. 123–134.
14. Gokhan Z. et al. Chemical characterization, antioxidant, enzyme inhibitory and cytotoxic properties of two geophytes: *Crocus pallasii* and *Cyclamen cilicium* // *Food Research International*. - 2020. – Vol. 133. – P. 1-9.
15. Liu Dan-Dana, Ye Yi-Lua, Zhang Jinga, Xu Jia-Nia, Qian Xiao-Dongb. Distinct pro-apoptotic properties of Zhejiang Saffron against human lung cancer via a caspase-8-9-3 cascade // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2014. – Vol. 15. – P. 6075-6080.
16. Bakshi H.A., Quinn G.A., Nasef M.M., Mishra V., Aljabali A.A., El-Tanani M., Serrano-Aroca Á., Webba Da Silva M., Tambuwala M.M. Crocin Inhibits Angiogenesis and Metastasis in Colon Cancer via TNF- α /NF- κ B/VEGF Pathways // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – P. 1-15.
17. Tavakkol-Afshari J, Brook A, Mousavi S.H. Study of cytotoxic and apoptogenic properties of saf-

from extract in human cancer cell lines // *Food Chem Toxicol.* – 2008. – Vol. 46. – P. 3443-3447.

18. Алламбергенова З.Б. и др. Технологические аспекты интродукции *Crocus alata* по требованиям ГАСТП // Алматы технологиялық университетінің хабаршысы. - 2022. - №4. – С. 82-91.

19. Белокуров С.С., Флисюк Е.В., Смахова И.Е. Выбор метода экстрагирования для получения извлечений из семян пажитника сеного с высоким содержанием биологически активных веществ // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2019. - Т. 8. - № 3. – С. 35-39.

20. Яборова О.В., Соснина С.А., Турышев А.Ю. Выбор оптимальной технологии получения экстракта листьев земляники садовой сухого // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". - 2021. - Vol. 23. - №1. – С. 60-65.

REFERENCES

1. Cerdá-Bernad D. et al. Saffron bioactives crocin, crocetin and safranal: effect on oxidative stress and mechanisms of action // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1-18.

2. Shahi T., Assadpour E., Jafari S.M. Main chemical compounds and pharmacological activities of stigmas and tepals of 'red gold' // *Trends Food Sci. Technol.* – 2016. – Vol. 58. – P. 69–78.

3. Esmaili N., Ebrahimzadeh H., Abdi K., Saifarian S. Determination of some phenolic compounds in *Crocus sativus* L. corms and its antioxidant activities study // *Pharmacog. Mag.* - 2011. - №7. – P. 74–80.

4. Karimi E., Oskoueian E., Hendra R., Jaafar H.Z. Evaluation of *Crocus sativus* L. stigma phenolic and flavonoid compounds and its antioxidant activity // *Molecules.* - 2010. - № 15. – P. 6244–6256.

5. Zengin G. et al. Chemical characterization, antioxidant, enzyme inhibitory and cytotoxic properties of two geophytes: *Crocus pallasii* and *Cyclamen cilicium* // *Food Research International.* – 2020. – Vol. 133. – P. 109-129.

6. Mykhailenko O., Kovalyov V., Goryacha O., Ivanauskas L., Georgiyants V. Biologically active compounds and pharmacological activities of species of the genus *Crocus*: A review. // *Phytochemistry.* – 2019. - Vol. 162. – P. 56-89.

7. Allambergenova Z.B., Sakipova Z.B., Aliev N.U., Omarkulova N.S. The main groups of biologically active substances of plants genus *Crocus* L.: a review article // Астана медициналық журналы. – 2020. - №4. – С. 106-114.

8. Saffron production worldwide in 2019, by leading country. – Statista. - Accessed 23 January 2022. - URL: <https://www.statista.com/statistics/1135621/leading-saffron-producers-worldwide> (дата обращения 15.05.2024).

9. Omidkhoda S.F, Hosseinzadeh H. Saffron and its active ingredients against human disorders: A literature review on existing clinical evidence // *Iran J Basic Med Sci.* – 2022. - Volumr 25. – P. 913-933.

10. Cerdá-Bernad D. et al. Saffron bioactives crocin, crocetin and safranal: effect on oxidative stress and mechanisms of action // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1-18.

11. Shahi T., Assadpour E., Jafari S.M. Main chemical compounds and pharmacological activities of stigmas and tepals of 'red gold' // *Trends Food Sci. Technol.* – 2016. – Vol. 58. – P. 69–78.

12. Bukhari S.I., Pattnaik B., Rayees S., Kaul S., Dhar M.K. Safranal of *Crocus sativus* L. inhibits inducible nitric oxide synthase and attenuates asthma in a mouse model of asthma // *Phytother Res.* - 2015. – Vol. 29 (4). – P. 617–627.

13. Violeta R.R. et al. Potential of aqueous extract of saffron (*Crocus sativus* L.) in blocking the oxidative stress by modulation of signal transduction in human vascular endothelial cells // *J. Funct. Foods.* - 2016. – Vol. 26. – P. 123–134.

14. Gokhan Z. et al. Chemical characterization, antioxidant, enzyme inhibitory and cytotoxic properties of two geophytes: *Crocus pallasii* and *Cyclamen cilicium* // *Food Research International.* - 2020. – Vol. 133. – P. 1-9.

15. Liu Dan-Dana, Ye Yi-Lua, Zhang Jinga, Xu Jia-Nia, Qian Xiao-Dongb. Distinct pro-apoptotic properties of Zhejiang Saffron against human lung cancer via a caspase-8-9-3 cascade // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* – 2014. – Vol. 15. – P. 6075-6080.

16. Bakshi H.A., Quinn G.A., Nasef M.M., Mishra V., Aljabali A.A., El-Tanani M., Serrano-Aroca Á., Webba Da Silva M., Tambuwala M.M. Crocin Inhibits Angiogenesis and Metastasis in Colon Cancer via TNF- α /NF- κ B/VEGF Pathways // *Cells.* – 2022. – Vol. 11. – P. 1-15.

17. Tavakkol-Afshari J, Brook A, Mousavi S.H. Study of cytotoxic and apoptogenic properties of saffron extract in human cancer cell lines // *Food Chem Toxicol.* – 2008. – Vol. 46. – P. 3443-3447.

18. Allambergenova Z.B. et al. Tekhnologicheskie aspekty introduktsii *Crocus alata* po trebovaniyam GACP [Technological aspects of *Crocus alata* introduction according to GACP requirements] // The journal of Almaty Technological University. - 2022. - №4. - P. 82-91.

19. Belokurov S.S., Flisyuk E.V., Smekhova I.E. Vybora metoda ekstragirovaniya dlya polucheniya izvlecheniy iz semyan pazhitnika sennogo s vysokim soderzhaniem biologicheskii aktivnykh veshchestv [Choice of extraction method to obtain extracts from the seeds of fenugreek hay with a high content of biologically active substances] // Development and registration of medicines. - 2019. - Т. 8. - № 3. - P. 35-39.

20. Yaborova O.V., Sosnina S.A., Turyshev A.Yu. Vybora optimal'noj tekhnologii polucheniya ekstrakta list'ev zemlyaniki sadovoj suhogo [Choice of optimal technology for obtaining the extract of garden strawberry leaves dry] // *Medico-Pharmaceutical Journal "Pulse".* - 2021. - Vol. 23. - №1. - P. 60-65.