

УДК 615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.18

РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ В РАЗРАБОТКЕ МЕТОДИКИ ВЫДЕЛЕНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ ДЕВЯСИЛА© Дьякова Н.А.¹, Великанова Л.А.²¹Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1²Военно-воздушная академия имени профессора Н.Е. Жуковского и Ю.А. Гагарина, Россия, 394007, Воронеж, ул. Старых Большевиков, 54а*Резюме*

Цель исследования – подбор оптимальных параметров ультразвуковой экстракции водорастворимых полисахаридов из корней и корневищ девясила высокого на основе регрессионного анализа.

Методика. Для проведения эксперимента использовали сырье, приобретенное в одной из аптек города Воронежа. Образец сырья (1,0 грамм) помещался в ультразвуковую ванну «Град 40-35», позволяющую поддерживать необходимую температуру и частоту ультразвука с заданной продолжительностью времени. Затем мерной колбой отмеряли 10 (15 или 20) мл очищенной от примесей воды очищенной с температурой от 60°C до 80°C и производили экстрагирование от 10 до 20 мин. с кратностью от 1 до 3, при этом после каждого одного из кратных исследований производили фильтрацию далее заливали то же сырье новым растворителем.

Результаты. Исходные условия и полученные при проведении опытов данные позволили представить регрессионную модель в виде уравнения линейной множественной регрессии, которую с достаточной точностью можно использовать при прогнозировании и анализе. Уровень согласованности исходных данных по критерию Кохрена составил $G=0,013 < G_{\text{крит}}=0,05$, что подтверждает однородность и статистическую надежность условий проведения эксперимента. Адекватность модели подтверждена проверкой гипотез по χ^2 -критерию Пирсона. При определении тесноты общей взаимосвязи исходных и полученных данных использовался коэффициент корреляции, полученный на основе значений коэффициента регрессии и среднеквадратичного отклонения. Кроме того, проведено подробное изучение выборки тех переменных, приоритет которых был не ярко выражен, путем обработки при фиксации их значений.

Заключение. Наиболее важными условиями экстракции корневищ и корней девясила высокого для получения наиболее стабильной результативности следует считать: температуру экстракции, равной 80°C; кратность экстракции, равную 3; частоту ультразвука, равную 35 кГц; при этом измельченность сырья может варьировать от 0,5 мм до 2 мм, времени экстрагирования может быть в пределах от 15 мин. до 20 мин., соотношение сырья и экстрагента может варьировать от 1 г на 10 мл до 1 г на 15 мл.

Ключевые слова: водорастворимые полисахариды, инулин, корневища и корни девясила высокого

REGRESSION ANALYSIS IN DEVELOPMENT OF PROCEDURE FOR ISOLATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF WATER-SOLUBLE POLYSACCHARIDES OF RHIZOMES AND ROOTS OF DEVYASIL

Dyakova N.A., Velikanova L.A.

¹Voronezh State University, Russia, 394006, Voronezh, University Square, 1²Military Air Academy named after Professor N.E. Zhukovsky and Yu.A. Gagarin, Russia, 394007, Voronezh, Stary Bolshevikov str., 54a*Abstract*

Objective. The aim of the study is to select the optimal parameters of ultrasonic extraction of water-soluble polysaccharides from roots and rhizomes of a high devasil based on regression analysis.

Methods. For the experiment, raw materials purchased in one of the pharmacies in the city of Voronezh were used. A sample of raw material (1.0 grams) scales was placed in the Grad 40-35 ultrasonic bath,

which allows maintaining the necessary temperature and frequency of ultrasound with a given duration of time. Then, 10 (15 or 20) ml of water purified from impurities at a temperature of 60°C to 80°C were measured with a measuring flask and extracted from 10 to 20 minutes with a multiplicity of 1 to 3, and after each of the multiple studies, the same raw material was further filtered with a new solvent.

Results. The initial conditions and the data obtained during the experiments made it possible to present the regression model in the form of a linear multiple regression equation, which can be used with sufficient accuracy in prediction and analysis. The consistency level of the initial data according to the Kochren criterion was $G=0.013 < G_{crit}=0.05$, which confirms the homogeneity and statistical reliability of the experimental conditions. The adequacy of the model is confirmed by testing the hypotheses according to the Pearson χ^2 . The correlation coefficient derived from the values of the regression coefficient and the mean square deviation was used in determining the tightness of the overall relationship between the source and the obtained data. In addition, a detailed study of a sample of those variables whose priority was not clearly expressed was carried out by processing when fixing their values.

Conclusion. The most important conditions for the extraction of rhizomes and roots of the high devyasil in order to obtain the most stable performance should be considered: the extraction temperature is 80°C; the extraction multiplicity – equal to 3; the ultrasound frequency – 35 kHz. It should be noted here that raw material grinding can vary from 0.5 mm to 2 mm, extraction time can range from 15 min to 20 min, the ratio of raw material and extractant can vary from 1 g per 10 ml to 1 g per 15 ml.

Keywords: water-soluble polysaccharides, inulin, rhizomes and roots of the tall moth

Введение

Девясил высокий (*Inula helenium* L.) – многолетнее травянистое растение рода Девясил (*Inula*) семейства Астровые (*Asteraceae*), высотой до 1,5-2 м. В дикорастущем виде широко встречается на лугах, в карьерах, около водоемов в Европе, Азии и Африке. Благодаря красивому внешнему виду и лечебным свойствам активно используется в ландшафтном дизайне и вводится в культуру. Корневища и корни девясила высокого отличаются богатым химическим составом и содержат водорастворимые полисахариды, основу которых составляет инулин (до 44%), а также эфирное масло, горькие вещества, сапонины, смолы, камеди, алкалоиды, органические кислоты, микро- и макроэлементы [1, 2, 10].

Корневища и корни девясила высокого обладают отхаркивающим, противовоспалительным действием, антисептическим, желчегонным, спазмолитическим, кровоостанавливающим, мочегонным, глистогонным действиями, улучшают аппетит, снижают секрецию желудочного сока. Благодаря широкому спектру фармакологической активности корневища и корни девясила высокого широко используются как лекарственное растительное сырье в виде отвара, а также входят в состав сборов («Алфит-4», «Алфит-18», «Алфит-20») и сиропов (Сироп девясила с витамином С, Сироп сабельника с девясилом для суставов) [3, 7]. Таким образом, в медицинской и фармацевтической практике используются водные извлечения из лекарственного растительного сырья девясила высокого, а фармакологический эффект обусловлен водорастворимыми соединениями, основу которых составляют водорастворимые полисахариды [5, 6].

Перспективным методом воздействия на лекарственное растительное сырье с целью интенсификации выделения разных биологически активных веществ, в том числе, водорастворимых полисахаридов, является ультразвук частотой 15-35 кГц, что позволяет не только сократить процесс экстракции на 1-2 порядка, но и значительно увеличить выход основного продукта [4, 8, 9]. Использование ультразвука с частотой более 35 кГц приводит к гидролизу биологически активных веществ и в технологии фитопрепаратов не применяется.

Цель исследования – подбор оптимальных параметров ультразвуковой экстракции водорастворимых полисахаридов из корней и корневищ девясила высокого на основе регрессионного анализа.

Методика

Проведение эксперимента по получению инулина из корней девясила высокого методом ультразвуковой экстракции детерминируется несколькими одновременно и совокупно действующими заданными параметрами. Поэтому задача исследования стоит в определении зависимости одной зависимой переменной от нескольких объясняющих значений в различных

условиях варьирования параметров. Решение данной задачи можно найти, проведя множественный, или многофакторный, регрессионный анализ [5].

Различают уровни фактора проведения эксперимента, к которым следует отнести количественные и качественные. Качественные факторы следует учитывать на начальном этапе это качество и состояние сырья, оборудование. Для проведения эксперимента использовали сырье, приобретенное в одной из аптек города Воронежа (производитель ООО «Фитофарм», серия 170618). Измельчалось до однородной массы, отсеивалось через комплект сит с размерностями 0,2, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 мм. Образец сырья (1,0 грамм), взвешенный на весах «A&D GH-202», помещался в ультразвуковую ванну «Град 40-35», позволяющую поддерживать необходимую температуру и частоту ультразвука с заданной продолжительностью времени. Затем мерной колбой отмеряли 10 (15 или 20) мл очищенной от примесей воды очищенной с температурой от 60 °С до 80 °С и производили экстрагирование от 10 до 20 минут с кратностью от 1 до 3, при этом после каждого одного из кратных исследований производили фильтрацию далее заливали то же сырье новым растворителем. Количественными факторами являются: измельченность сырья (d , мм), температура (T , °С), кратность экстракции (n , раз), длительность экстракции (t , мин), частота ультразвука (f , кГц) и соотношение сырья и экстрагента (p , грамм: миллилитр).

Результаты исследования и их обсуждение

Для качественного проведения эксперимента проводился анализ ранее выполненных исследований с целью определения интервала варьирования переменных [5]. Анализ данных проведенных теоретических исследований и пробных опытов, позволил обосновать предложенные значения параметров как наиболее предпочтительные, которые в полной мере влияют на качество и эффективность эксперимента (табл. 1).

Таблица 1. Входные параметры значений переменных для проведения эксперимента

Переменная	Значение	Переменная	Значение	Переменная	Значение
d_1	0,2-0,5	n_1	1	f_1	15
d_2	0,5-1,0	n_2	2	f_2	25
d_3	1,0-2,0	n_3	3	f_3	35
T_1	60	t_1	10	p_1	1:10
T_2	70	t_2	15	p_2	1:15
T_3	80	t_3	20	p_3	1:20

При выборе интервала варьирования целесообразно учитывать, если это возможно, число уровней варьирования факторов в области эксперимента на протяжении проведения необходимого количества опытов. Зависимость числа опытов от числа уровней факторов имеет вид:

$$N = p \cdot k, \quad (1)$$

, где N – число опытов; p – число состояния уровней факторов; k – число факторов [6].

Для проведения расчетов необходимо преобразовать значения измельченности сырья (d , мм) и соотношения сырья и экстрагента (p , г:мл) к возможности расчета (табл. 2).

Таблица 2. Преобразование исходных данных

параметр	Исходные данные	Расчетные значения
d_1	0,2-0,5	1
d_2	0,5-1,0	2
d_3	1,0-2,0	3
p_1	1:10	0,1
p_2	1:15	0,06667
p_3	1:20	0,05

При этом параметр p_2 округлен до значений погрешности приборов измерения в соответствии с их паспортными данными [6].

В нашем случае система имеет два состояния уровней факторов (исходное состояние смеси и готовый экстракт), при меняющихся 6 факторах минимально необходимое число опытов составит 64. В случае фиксации одного или нескольких факторов число опытов может значительно уменьшиться. Но для качественного анализа адекватности выбранного способа следует провести такое количество опытов, которое позволит экспериментально определить значения выбранных параметров, при которых условия получения инулина протекают с лучшей результативностью, и выполнить статистическую оценку полученных данных по выбранной методике (табл. 3).

Таблица 3. Результаты количественного определения водорастворимых полисахаридов (ВРПС)

N опыта	x ₁ (d, мм)	x ₂ (Т°С)	x ₃ (n, раз)	x ₄ (t, мин)	x ₅ (f, кгЦ)	x ₆ (p, г:мл)	y (ВРПС), % в 15 мл. возм. откл. ±0,39 %	N опыта	x ₁ (d, мм)	x ₂ (Т°С)	x ₃ (n, раз)	x ₄ (t, мин)	x ₅ (f, кгЦ)	x ₆ (p, г:мл)	y (ВРПС), % в 15 мл. возм. откл. ±0,39 %
1.	1	60	1	10	15	0,1	6,31	43.	2	80	2	15	25	0,05	20,84
2.	3	70	1	20	25	0,05	10,43	44.	3	80	2	20	35	0,1	21,43
3.	2	60	2	15	25	0,06667	10,62	45.	3	80	3	20	25	0,1	21,62
4.	1	70	2	10	15	0,1	11,15	46.	3	80	3	15	35	0,06667	21,85
5.	2	80	1	10	35	0,06667	11,34	47.	2	80	3	15	25	0,1	21,86
6.	3	60	3	15	35	0,06667	12,25	48.	3	80	2	20	35	0,06667	22,05
7.	2	80	2	15	15	0,06667	13,36	49.	1	80	2	15	25	0,05	22,34
8.	3	60	3	20	35	0,05	13,58	50.	3	80	2	15	35	0,06667	22,38
9.	3	80	2	20	15	0,1	13,71	51.	1	70	3	15	35	0,06667	22,42
10.	2	80	2	15	15	0,05	14,17	52.	2	80	2	15	25	0,06667	22,42
11.	2	80	2	15	15	0,06667	14,44	53.	1	80	2	20	25	0,05	22,56
12.	2	80	3	15	15	0,1	14,68	54.	3	80	2	15	35	0,1	22,74
13.	1	80	2	20	15	0,1	14,92	55.	3	80	2	20	35	0,05	22,9
14.	2	60	3	15	35	0,06667	15,19	56.	2	80	2	20	35	0,06667	22,97
15.	1	60	3	15	35	0,06667	15,32	57.	2	80	3	15	35	0,1	23,49
16.	1	80	2	20	15	0,06667	15,35	58.	3	80	3	20	35	0,1	23,75
17.	1	80	3	20	15	0,1	15,57	59.	1	80	3	15	25	0,06667	23,82
18.	2	80	3	15	15	0,06667	15,86	60.	1	80	3	15	25	0,05	24,18
19.	1	80	2	20	25	0,1	16,15	61.	1	80	2	15	35	0,06667	24,21
20.	3	80	2	15	25	0,05	16,41	62.	3	80	3	15	35	0,1	24,26
21.	1	80	2	15	15	0,05	16,7	63.	2	80	3	15	25	0,05	24,3
22.	2	80	1	20	35	0,06667	16,78	64.	2	80	2	15	35	0,05	24,53
23.	1	80	2	15	25	0,06667	16,78	65.	3	80	3	20	25	0,05	24,57
24.	3	80	3	20	15	0,1	16,88	66.	1	80	2	20	35	0,06667	24,61
25.	2	80	3	15	15	0,05	16,9	67.	2	80	3	10	35	0,06667	24,68
26.	1	80	2	20	35	0,1	17,46	68.	3	80	3	20	35	0,05	24,73
27.	1	80	3	20	25	0,1	17,84	69.	2	80	2	20	35	0,05	24,83
28.	1	80	3	20	15	0,06667	17,95	70.	2	70	3	15	35	0,06667	24,9
29.	3	70	3	15	35	0,06667	18,28	71.	1	80	3	20	25	0,05	25,23
30.	3	80	2	20	25	0,1	18,34	72.	3	80	3	20	35	0,06667	25,46
31.	2	80	2	10	35	0,06667	18,47	73.	1	80	2	20	35	0,05	25,67
32.	1	80	3	15	15	0,05	18,48	74.	3	80	3	15	35	0,06667	25,99
33.	3	80	2	15	35	0,06667	19,14	75.	1	80	3	15	35	0,06667	26,12
34.	2	80	2	15	35	0,1	19,29	76.	1	80	3	20	35	0,05	26,14
35.	2	80	2	15	25	0,1	19,68	77.	1	80	3	20	35	0,06667	26,32
36.	1	80	3	20	35	0,1	19,72	78.	2	80	3	15	25	0,06667	26,37
37.	3	80	2	20	25	0,06667	19,97	79.	2	80	2	20	35	0,06667	26,41
38.	3	80	3	15	25	0,05	20,05	80.	2	80	3	20	35	0,1	26,93
39.	3	80	2	20	25	0,05	20,31	81.	2	80	3	20	35	0,05	27,36
40.	3	80	3	20	25	0,06667	20,38	82.	2	80	3	15	35	0,05	27,96
41.	2	80	2	20	15	0,1	20,5	83.	2	80	3	20	35	0,06667	28,96
42.	2	80	2	15	35	0,06667	20,8	84.	2	80	3	15	35	0,06667	31,57

Из таблицы следует, что количество полных опытов составило 50, так как при выполнении некоторых исследований полного цикла выделения ВРПС результаты фиксировались до 3 раз. В

результате выполнения опытов число варьирования исходных данных позволило составить матрицу эксперимента максимально приближенную к полному факторному эксперименту. Проверка гипотезы о согласованности условий эксперимента и отсутствия в них случайных событий проверялась путем анализа дисперсий их распределения. Для данного рода исследований, связанных с проверкой однородности дисперсий применяют G-критерий Кохрена [6]. Для получения значений указанного критерия произведем расчет арифметического среднего – X_{cp} ; стандартной ошибки – S_x ; дисперсии – S^2 ; стандартного отклонения (оно же среднеквадратическое отклонение, коэффициент вариации) – S (табл. 4).

Таблица 4. Межгрупповая обработка условий проведения эксперимента

№ п/п	X_{cp}	S	S^2	S_x	№ п/п	X_{cp}	S	S^2	S_x
1	14,52	23,08	532,52	9,42	43	12,50	30,63	937,89	12,50
2	17,34	23,03	530,61	9,40	44	12,46	30,52	931,26	12,46
3	19,18	23,90	571,26	9,76	45	12,73	31,18	972,47	12,73
4	19,01	24,05	578,29	9,82	46	12,68	31,06	964,50	12,68
5	19,34	23,76	564,55	9,70	47	12,50	30,63	937,89	12,50
6	20,18	23,67	560,16	9,66	48	12,46	30,51	931,00	12,46
7	19,84	26,73	714,57	10,91	49	12,50	30,63	938,24	12,50
8	16,35	26,93	725,22	10,99	50	12,46	30,51	930,94	12,46
9	20,68	27,55	758,92	11,25	51	12,48	30,56	933,78	12,48
10	20,84	27,41	751,21	11,19	52	12,61	30,88	953,34	12,61
11	21,01	27,27	743,84	11,13	53	12,73	31,18	972,18	12,73
12	21,34	31,61	999,30	12,91	54	12,68	31,05	964,20	12,68
13	21,51	31,49	991,33	12,85	55	12,66	31,02	962,10	12,66
14	23,01	31,15	970,59	12,72	56	12,61	30,88	953,80	12,61
15	23,18	31,02	961,95	12,66	57	12,50	30,63	938,02	12,50
16	21,68	31,36	983,69	12,80	58	12,46	30,52	931,38	12,46
17	20,68	30,64	938,52	12,51	59	12,51	30,64	938,65	12,51
18	20,84	30,52	931,21	12,46	60	12,46	30,52	931,35	12,46
19	19,68	30,68	941,08	12,52	61	12,73	31,19	972,62	12,73
20	19,85	30,56	934,18	12,48	62	12,68	31,06	964,65	12,68
21	21,35	30,64	939,02	12,51	63	12,68	31,05	964,20	12,68
22	21,52	30,52	931,44	12,46	64	12,62	30,92	956,16	12,62
23	23,02	31,15	970,28	12,72	65	12,43	30,44	926,80	12,43
24	23,18	31,02	962,04	12,66	66	12,38	30,33	919,76	12,38
25	20,51	30,76	946,15	12,56	67	12,41	30,39	923,40	12,41
26	20,68	30,64	938,92	12,51	68	12,35	30,26	915,70	12,35
27	22,18	31,32	980,78	12,79	69	12,61	30,88	953,34	12,61
28	22,34	31,19	972,87	12,73	70	12,55	30,74	944,96	12,55
29	19,68	30,68	941,34	12,53	71	12,41	30,39	923,69	12,41
30	19,84	30,57	934,44	12,48	72	12,36	30,27	915,99	12,36
31	23,01	31,15	970,59	12,72	73	12,61	30,88	953,65	12,61
32	23,18	31,02	962,35	12,66	74	12,55	30,75	945,27	12,55
33	21,34	30,65	939,44	12,51	75	12,68	31,06	964,50	12,68
34	21,51	30,53	931,87	12,46	76	12,63	30,93	956,46	12,63
35	23,01	31,16	970,74	12,72	77	12,68	31,06	964,50	12,68
36	23,18	31,02	962,50	12,67	78	12,63	30,93	956,46	12,63
37	18,84	30,74	944,99	12,55	79	12,61	30,88	953,80	12,61
38	19,01	30,63	938,42	12,51	80	12,55	30,75	945,43	12,55
39	20,51	30,76	946,29	12,56	81	12,41	30,39	923,83	12,41
40	20,68	30,64	939,05	12,51	82	12,36	30,27	916,13	12,36
41	23,18	31,02	961,95	12,66	83	12,46	30,52	931,35	12,46
42	23,34	30,88	953,65	12,61	84	12,41	30,40	923,98	12,41

Данные таблицы 4, при уровне значимости $\alpha=0,05$, числе степеней свободы 5 и количестве дисперсий 84, позволили получить значения $G=0,013$ и $G_{крит}=0,05$, что обуславливает гипотезу об однородности данных ($G < G_{крит}$), и подтверждает, статистическую надёжность условий проведения эксперимента, а также отсутствие случайных событий.

Анализ полученных результатов позволяет судить об их линейной зависимости, в связи с чем, следует рассматривать линейную функцию множественной регрессии [6]. Для проведения оценки регрессии введем ограничения рассмотрения линейного соотношения между зависимой переменной y и объясняющими переменными x_1-x_6 . Общее уравнение для шести переменных будет иметь вид:

$$y_{расчетн} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6; \quad (2)$$

, где не учитываем аддитивную составляющую – переменную u , дающую суммарный эффект от воздействия всех неучтенных факторов и случайностей $y_{эксперим} = y_{расчетн} - u$.

Регрессия линейного вида для исследуемых данных будет представлена формулой:

$$y_{расчетн} = b_0 + b_1d_1 + b_2T_2 + b_3n_3 + b_4t_4 + b_5f_5 + b_6p_6; \quad (3)$$

, где $d_1, T_2, n_3, t_4, f_5, p_6$ нам известны, а $b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_6$ определим:

Для решения общий вид уравнения регрессии будет иметь вид:

$$y_{расчетн} = b_0x_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6; \quad (4)$$

, где x_0 неэффективный фактор равный 1.

Математическая модель множественной регрессии метода наименьших квадратов (формула 5) требует использования матричных обозначений и владения техникой матричной алгебры:

$$b = [x^T[x]]^{-1}[x^T]y_{расчетн}. \quad (5)$$

Для компактности изложения примененных некоторых стандартных вычислительных процедур, представлены их результаты и описание. Введем вектор $y_{расчетн}$ и значения наблюдений объясняющих значений функции таблицы 2 транспонируем в матрицу $[x]$ размерности количества строк по количеству переменных и количеству столбцов равному числу опытов (7×84). Затем вычислим матричное произведение двух массивов транспонированной матрицы и исходной, $[x^T][x]$ затем найдем обратную матрицу $[x^T][x]^{-1}$ и вектор $[x^T]y_{расчетн}$ с размерностями 7×7 . Из выражения 5 произведение обратной матрицы и вектора позволит получить результирующую матрицу в виде вектор столбца значений b (табл. 5).

Таблица 5. Значения коэффициентов регрессии

Параметр	B_0	B_1	B_2	B_3	B_4	B_5	B_6
Значения	-31,233432	-0,634857	0,467882	3,171411	0,119273	0,341779	-42,736892

Таким образом, уравнение регрессии для проведенного экспериментального исследования получения ВРПС способом ультразвукового экстрагирования будет иметь вид:

$$y_{расчетн} = -31,233432 x_0 + -0,634857 x_1 + 0,467882 x_2 + 3,171411 x_3 + 0,119273 x_4 + 0,341779 x_5 + -42,736892 x_6. \quad (6)$$

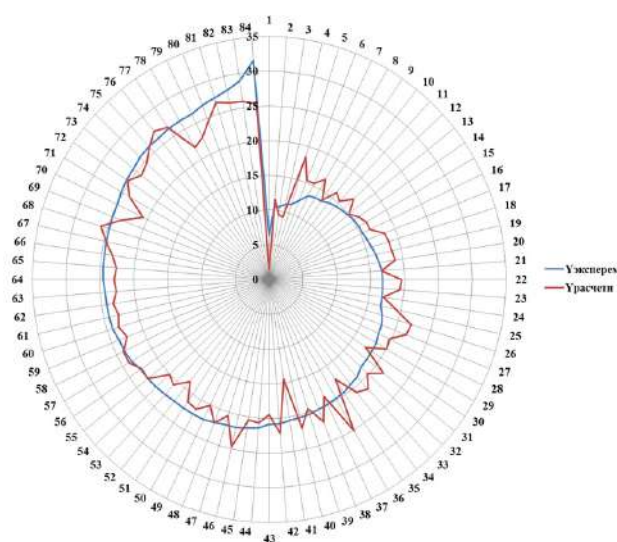
В соответствии с формулой 5 получим расчетные значения y (табл. 6). По полученным данным результирующим зависимостям различными способами построим зависимости экспериментальных и расчетных значений y (рис.).

Из графика, представленного на рисунке следует, что визуально расчетная ломаная прямая описывает результаты значений, полученных экспериментально, из чего предварительно можно судить о положительно проведенном регрессионном анализе.

Гипотеза о согласованности значений эксперимента и полученных теоретически проверяется путем анализа распределения этой статистики. Для данного рода исследований наиболее часто используют: χ^2 -критерий Пирсона, F-критерий Фишера или t – критерий Стьюдента [6].

Таблица 6. Расчетные значения «у»

№ опыта	Урасчетн	№ опыта	Урасчетн	№ опыта	Урасчетн	№ опыта	Урасчетн	№ опыта	Урасчетн
1.	1,42	18.	18,51	35.	17,33	52.	18,75	69.	23,48
2.	11,58	19.	18,56	36.	25,15	53.	20,70	70.	20,66
3.	9,40	20.	18,83	37.	18,72	54.	20,11	71.	23,87
4.	9,27	21.	16,68	38.	22,00	55.	22,85	72.	25,31
5.	18,40	22.	19,60	39.	19,43	56.	22,77	73.	24,12
6.	15,35	23.	19,39	40.	21,89	57.	23,92	74.	24,71
7.	15,34	24.	17,05	41.	14,51	58.	23,88	75.	25,98
8.	16,66	25.	19,22	42.	22,17	59.	22,56	76.	27,29
9.	13,87	26.	21,98	43.	19,47	60.	23,27	77.	26,58
10.	16,05	27.	21,73	44.	20,71	61.	22,81	78.	21,93
11.	15,34	28.	19,74	45.	20,46	62.	23,28	79.	22,77
12.	17,08	29.	20,03	46.	24,71	63.	22,64	80.	24,52
13.	15,14	30.	17,29	47.	20,50	64.	22,88	81.	26,65
14.	15,99	31.	21,58	48.	22,13	65.	22,60	82.	26,06
15.	16,62	32.	19,86	49.	20,10	66.	23,40	83.	25,94
16.	16,57	33.	21,54	50.	21,54	67.	24,75	84.	25,34
17.	18,32	34.	20,75	51.	21,30	68.	26,02	-	-

Рис. 1. Диаграмма зависимости $U_{\text{эксперим}}$ и $U_{\text{расчетн}}$

Для нахождения общей степени согласия расхождении при оценке экспериментальных и теоретических результатов целесообразно применять χ^2 -критерий согласия Пирсона (хи-квадрат). Это наиболее часто применяемый статистический критерий при анализе данных. Критерий отвечает на вопрос, с одинаковой ли частотой встречаются разные значения признака в $U_{\text{эмпирич}}$ и $U_{\text{расчетн}}$ распределениях, и определяется по формуле [5]:

$$U_{\text{эмпирич}}^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(U_{i \text{эксперим}} - U_{i \text{расчетн}})^2}{U_{i \text{расчетн}}}. \quad (7)$$

Откуда, из данных таблиц 3 и 6 вычислим $\chi_{\text{эмпирич}}^2 = 80,49820$. Критическое значение хи-квадрат является табличным значением и составит $\chi_{\text{таблич}}^2 = 103,00950$ при количестве степеней свободы $n-1=83$ [6].

Поскольку $\chi_{\text{эмпирич}}^2 < \chi_{\text{таблич}}^2$ то выдвинутая гипотеза (уравнение регрессии) подтверждается, следовательно, степень расхождения между эмпирическими и теоретическими частотами минимальная.

Кроме того, оценку значимости уравнения регрессии возможно осуществить при помощи параметрического F-критерия Фишера (F-распределения), который служит для определения достоверности различий между дисперсиями полученных результатов и показывает уровень однородности данных в выборках [5]. Составим матрицу оценки качества модели F-распределения (табл. 7) на основе вычислений и данных из пакета анализа в программе MS Excel 2016.

Таблица 7. Матрица оценки качества регрессии F-распределения

№ п/п	Расшифровка расчетных показателей	Формула	Полученное значение
1	среднее значение зависимой переменной	$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_{\text{эксн}}$	20,34809
2	Коэффициент детерминации	$R^2 = \frac{\sum (y_{\text{расч}} - \bar{y})^2}{\sum (y_{\text{эксн}} - \bar{y})^2}$	0,7638
3	Коэффициент множественной корреляции (индекс корреляции)	$R = \sqrt{\frac{\sum (y_{\text{расч}} - \bar{y})}{\sum (y_{\text{эксн}} - \bar{y})}}$	0,8739
4	F-критерий Фишера	$F = \frac{R^2/k}{(1 - R^2)/(n - m - 1)}$	1,24
5	Критическое значение (F-критерия Фишера)	$F_{\text{крит}}$ – табличное значение при вероятности 0,05 и коэффициентах регрессии $k_1=m-1=6-1=5$ и $k_2=n-m=84-6=78$, где m – число оцениваемых параметров уравнения регрессии, а n – число наблюдений	2,324473

Из данных табл. 7 следует, что коэффициент детерминации и коэффициент множественной корреляции (индекс корреляции) являются показателями, отражающими тесноту связи и точность регрессии, чем ближе они к единице, тем лучше регрессия аппроксимирует эмпирические данные, тем теснее наблюдения примыкают к линии регрессии и тем больше он отражает тесноту связи построенной модели под воздействием изучаемых объясняющих факторов. На основании того, что $(R)R^2 > 0,7$, то следует сделать вывод о том связь полученных результатов с выбранными параметрами вариации хорошая и функциональная форма выбрана верно.

Если фактическое значение $F < F_{\text{крит}}$, то коэффициент детерминации статистически значим, следовательно, найденная оценка уравнения регрессии статистически надежна при заданном уровне $\alpha=0,05$ [5]. Кроме того, сравнивались дисперсии распределения регрессии и эксперимента, в результате чего было установлено, что данные относятся к одной генеральной совокупности ($F=1,24 < F_{\text{табл}}=2,32$, при $S_1=25,05$; $S_2=20,13$).

Что касается t – критерия Стьюдента, то он используется для установления сходства-различия средних арифметических значений в двух выборках или в более общем виде, для установления сходства-различия двух эмпирических распределений, когда дисперсии в двух выборках совпадают (для выборок $D_{\text{эксперим}} (24,862) > D_{\text{расчетн}} (18,987)$), в связи с чем его следует исключить [5].

С целью оценки качества регрессионной модели используют среднюю ошибку выполненной аппроксимации [5]:

$$e_{\text{отн}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{|y_{\text{расч}} - y_{\text{эксн}}|}{y_{\text{эксн}}} 100 = 11,56850 \%, \quad (7)$$

которая позволяет сделать вывод о рассеянии экспериментальных точек относительно линии регрессии в пределах 12 %, что характеризует адекватно построенное уравнение регрессии.

Для определения тесноты зависимости результатов эксперимента X_i от Y используют коэффициент корреляции. Изначально подходящим измерителем тесноты связи X от Y является коэффициенты регрессии b , но он показывает на сколько в среднем изменяется Y , когда X

увеличивается на одну единицу, что в отдельных случаях может показывать очень абстрактное представление. Для сравнения данных по различным характеристикам между собой используется стандартная единица измерения переменной, называемая среднеквадратичным отклонением (СКО) s , которое определяется:

$$s_{x,y} = \sqrt{\sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2}. \quad (8)$$

Для того чтобы сравнить, на сколько величин s_y изменится в среднем Y , когда X увеличится на одно s_x применяется величина называемая коэффициентом корреляции который определяется по формуле:

$$r = b_1 \frac{s_x}{s_y}. \quad (9)$$

В соответствии с полученными данными определим тесноту связи переменных x_{1-6} с соответствующими им значениями $u_{\text{эксперимент}}$ (табл. 8).

Таблица 8. Определение коэффициента корреляции между переменными

Показатели СКО s_{x_i}	s_{x_1}	s_{x_2}	s_{x_3}	s_{x_4}	s_{x_5}	s_{x_6}
Значения s_{x_i}	0,791521	5,549289	0,589154	3,007807	7,911588	0,019207
показатели СКО $s_{y_{\text{эксперимент}}}$	$s_{y_{\text{эксперимент}}}$					
Значение $s_{y_{\text{эксперимент}}}$	4,986273804					
показатели коэффициента корреляции r_i	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
Значения r_i	0,030954	0,488531	0,433430	0,228560	0,547475	0,222802

На 5% уровне коэффициент корреляции статистически значим для x_2, x_3, x_4, x_5, x_6 . Особо ярко выражен у переменных (уровень значимости более 40 %) которые в последующих опытах можно зафиксировать на значениях $x_2=80, x_3=3, x_5=35$, как наиболее предпочтительные при получении наиболее стабильной результативности. Связь между полученными данными и переменными тесная, за исключением переменной x_1 , которую следует исследовать наиболее тщательно. Для более подробного изучения стабильности получения данных исследования, также нельзя исключать влияние переменных x_4 и x_6 . Из анализа полученных данных следует, что теснота взаимосвязи между выбранными показателями выражена достаточным уровнем значимости. Это позволяет судить о правильном выборе параметров, их значений и адекватности проведенного эксперимента.

Когда определены значения параметров оказывающих наибольшую тесноту связи на полученные результаты, проведем оценку выборки с рекомендуемыми значениями исходных данных, рассмотренными ранее (табл. 9).

Из данных табл. 9 следует, что в соответствии с формулой 1 количество проведенных опытов соответствует их минимальному количеству равному 8, и позволяет приступить к дальнейшей оценке. Так как произведена фиксация переменных x_2, x_3, x_5 , то примем их за постоянные условия эксперимента и в дальнейших расчетах учитывать не будем.

В соответствии с имеющимися данными таблицы 9 определим тесноту связи переменных x_1, x_4, x_6 , при фиксации каждого параметра в отдельности с соответствующими результатами $u_{\text{эксперимент}}$ и выделим наиболее предпочтительные параметры этих переменных согласно их уровню статистической значимости (табл. 10).

Анализ данных таблицы 10 свидетельствует о том, что в представленной выборке с точки зрения статистической значимости параметры переменных при $x_6=0,05$ и $x_1=2$, не отражают достаточной тесноты связи.

Таблица 9. Результаты эксперимента с рекомендовано-зафиксированными данными

N опыта	x ₁ (d, мм)	x ₂ (Т, °С)	x ₃ (n, раз)	x ₄ (t, мин)	x ₅ (f, кгЦ)	x ₆ (р, г:мл)	y (ВРПС), % в 15 мл. возм. откл. ±0,39 %
1.	1	80	3	15	35	0,1	18,15
2.	1	80	3	20	35	0,1	19,72
3.	3	80	3	15	35	0,06667	21,85
4.	2	80	3	15	35	0,1	23,49
5.	3	80	3	20	35	0,1	23,75
6.	3	80	3	15	35	0,1	24,26
7.	3	80	3	20	35	0,05	24,73
8.	1	80	3	15	35	0,05	24,53
9.	3	80	3	20	35	0,06667	25,46
10.	3	80	3	15	35	0,06667	25,99
11.	1	80	3	15	35	0,06667	26,12
12.	1	80	3	20	35	0,05	26,14
13.	1	80	3	20	35	0,06667	26,32
14.	2	80	3	20	35	0,1	26,93
15.	2	80	3	20	35	0,05	27,36
16.	2	80	3	15	35	0,05	27,96
17.	2	80	3	20	35	0,06667	28,96
18.	2	80	3	15	35	0,06667	31,57

Таблица 10. Определение коэффициента корреляции между переменными

	S _{x₁}	r _i	S _{x₁}	r _i	S _{x₁}	r _i	S _{x₁}	r _i	S _{x₁}	r _i
	общий		при x ₆ =0,06667		при x ₆ =0,1		при x ₆ =0,05		при x ₁ =1	
S _{x₁}	0,84	0,111	0,89	0,352	0,89	0,705	0,83	0,039	-	-
S _{x₄}	2,57	0,098	2,67	0,093	2,73	0,255	2,73	0,06	2,73	0,17
S _{x₆}	0,02	0,512	-	-	-	-	-	-	0,022	0,884
S _{y эксперимент}	3,173		3,022		3,213		1,531		3,26	
	S _{x₁}	r _i	S _{x₁}	r _i	S _{x₁}	r _i	S _{x₁}	r _i		
	при x ₁ =2		при x ₁ =3		при x ₄ =15		при x ₄ =20			
S _{x₁}	-	-	-	-	0,86	0,126	0,86	0,096		
S _{x₄}	2,73	0,011	2,73	0,092	-	-	-	-		
S _{x₆}	0,02	0,399	0,02	0,077	0,02	0,0541	0,02	0,497		
S _{y эксперимент}	2,648		1,461		3,773		2,636			

Заключение

В результате проведения статистической обработки многофакторных экспериментальных исследований следует отметить, что исходные условия и полученные при проведении опытов данные позволили представить регрессионную модель в виде уравнения линейной множественной регрессии, которую с достаточной точностью можно использовать при прогнозировании и анализе. Уровень согласованности исходных данных по критерию Кохрена составил $G=0,013 < G_{крит}=0,05$, что подтверждает однородность и статистическую надежность условий проведения эксперимента.

Для оценки качества модели регрессии определялись коэффициент множественной корреляции $R=0,87$ и коэффициент детерминации $R^2=0,76$ и среднюю ошибку выполненной аппроксимации $e_{отн}=11,57$, которые обусловили существенное влияние изучаемых факторов. Адекватность модели подтверждена проверкой гипотез по χ^2 -критерию Пирсона, где $\chi^2_{эмпирич}=80,49820 < \chi^2_{таблич}=103,00950$ и F-критерию Фишера, где $F=1,24 < F_{крит}=2,32$.

При определении тесноты общей взаимосвязи исходных и полученных данных использовался коэффициент корреляции ($r_1=0,11$, $r_2=0,48$, $r_3=0,43$, $r_4=0,22$, $r_5=0,54$, $r_6=0,22$), полученный на

основе значений коэффициента регрессии и среднеквадратичного отклонения. Кроме того, проведено подробное изучение выборки тех переменных, приоритет которых был не ярко выражен, путем обработки при фиксации их значений.

Таким образом, с точки зрения результатов, полученных при статистической обработке данных наиболее важными условиями экстракции корневищ и корней девясила высокого для получения наиболее стабильной результативности следует считать: температуру экстракции, равной 80°C; кратность экстракции, равную 3; частоту ультразвука, равную 35 кГц; при этом измельченность сырья может варьировать от 0,5 мм до 2 мм, времени экстрагирования может быть в пределах от 15 мин. до 20 мин., соотношение сырья и экстрагента может варьировать от 1 г на 10 мл до 1 г на 15 мл.

Исследования выполнены при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (проект МК-1177.2021.3).

Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1883 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIV, Tom 4. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. V. 4. – Moscow: FEMB, 2018. – 1883 p. (in Russian)*]
2. Захаренко В.Г. Девясил высокий - лекарственное и декоративное растение // Бюллетень Государственного Никитского ботанического сада. – 2006. – № 93. – С. 17-20. [*Zaharenko V.G. Byulleten' Gosudarstvennogo Nikitskogo botanicheskogo sada. Bulletin of the State Nikita Botanical Garden. – 2006. – N93. – P. 17-20. (in Russian)*]
3. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 1179. [*Kurkin V.A. Farmakognoziya. Farmakognoziya. Samara: Ofort, 2004. – 1179 p. (in Russian)*]
4. Патент 2712094 (РФ). Способ получения очищенного инулина из растительного сырья / Н.А. Дьякова, А.А. Мындра, А.И. Сливкин // 2020. Бюл. №3. 7 с. [*Patent 2712094 (RU). Dyakova N.A., Myndra A.A., Slivkin A.I. Sposob polucheniya ochishchennogo inulina iz rastitel'nogo syr'ya. Method for production of purified inulin from vegetable raw materials. 2020. – N3. – 7 p. (in Russian)*].
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: «МедиаСфера» – 2000. – 312 с. [*Rebrova O.Y. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. Moscow: MediaSphere. – 2000. – 312 p. (in Russian)*]
6. Статобработка экспериментальных данных в MS Excel / С.С. Бондарчук, И.С. Бондарчук. – Томск: Изд. ТГПУ, 2018. – 433 с. [*Bondarchuk S.S., Bondarchuk I.S. Statobrabotka eksperimental'nyh dannyh v MS Excel. State processing of experimental data in MS Excel. Tomsk: Izd. TGPU, 2018. – 433 p. (in Russian)*].
7. Яницкая А.В., Митрофанова И.Ю. Девясил высокий - перспективный источник новых лекарственных средств // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2012. – № 3. – С. 24-27. [*Anickaya A.V., Mitrofanova I.YU. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. Bulletin of Volgograd State Medical University. – 2012. – N3. – P. 24-27. (in Russian)*]
8. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. et al. Development and validation of an express method for assay of water-soluble polysaccharides in common burdock (*Arctium lappa* L.) roots. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2015. – V.49. – 9. – P. 620-623.
9. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. et al. Development and validation of an express technique for isolation and quantitative determination of water-soluble polysaccharides from roots of *Taraxacum officinale* Wigg. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2018. – V.52. – N 4. – pp. 343-346.
10. Konishi T., Shimada Y. Antiproliferative sesquiterpene lactones from the roots of *Inula helenium* // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2010. – V.25. – N10. – P.1370-1371.

Информация об авторах

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: Ninochka_V89@mail.ru

Великанова Лариса Алексеевна – младший научный сотрудник научно-исследовательского центра образовательных и информационных технологий ФГКВБОУ ВО Военный учебно-научный центр Военно-воздушных сил «Военно-воздушная академия им. проф. Н.Е. Жуковского и Ю.А. Гагарина». E-mail: velar1966@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.