

Разработка и анализ жидкого экстракта цветков липы

Э.Ф. Степанова¹, Д.В. Веселова², А.Г. Курегян¹,
М.А. Огай¹, А.М. Темирбулатова¹, Т.С. Кочконян²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ;
Российская Федерация, 357500, Пятигорск, пр. Калинина, д. 11,

²Кубанский государственный медицинский университет;
Российская Федерация, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Степанова Элеонора Федоровна – доктор фармацевтических наук, академик РАЕ, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ. *Тел.:* +7 (928) 919-83-35. *E-mail:* e.f.stepanova@mail.ru

Веселова Дарья Валерьевна – ассистент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины Кубанского государственного медицинского университета, аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ. *Тел.:* +7 (918) 957-06-70. *E-mail:* d_veselova@mail.ru

Курегян Анна Гургеновна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ. *Тел.:* +7 (909) 757-09-33. *E-mail:* Kooreguan@mail.ru

Огай Марина Алексеевна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ. *Тел.:* +7 (983) 621-76-55. *E-mail:* marinfarm@yandex.ru

Темирбулатова Анна Михайловна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры биологии и физиологии с курсами биологической химии и микробиологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ. *Тел.:* +7 (918) 751-73-65. *E-mail:* anna_vladimir@inbox.ru

Кочконян Таисия Суреновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии Кубанского государственного медицинского университета. *Тел.:* +7 (919) 491-13-53. *E-mail:* kochkonyantaisiya@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Цветки липы сердцевидной содержат богатый комплекс биологически активных веществ, из них основные – полисахариды, сапонины и флавоноиды. Учитывая небольшой ассортимент лекарственных средств цветков липы при широком диапазоне фармакологической активности этого сырья, разработку технологии получения экстракта из цветков липы можно считать актуальной фармацевтической задачей.

Цель работы – разработка технологии экстракта цветков липы жидкого и его всестороннее исследование.

Материал и методы. Для получения жидкого экстракта использовали цветки липы сердцевидной, собранные в фазу цветения в районе Кавказских Минеральных Вод. Жидкий экстракт липы получали методом реперколяции в батарее из 4 перколяторов. Влажность и содержание флавоноидов в исходном сырье определяли по методикам ГФ РФ XIII издания. Биотестирование полученного экстракта липы проводили на *Parametium caudatum*.

Результаты. Определены число ступеней экстракции, отношение между массой сырья и объемом экстрагента. Предложена технология получения экстракта цветков липы жидкого в батарее из 4 перколяторов с фактической эффективностью экстракции 70%, при соотношении фаз 1:1,8. Разработана методика качественного и количественного определения флавоноидов в пересчете на рутин в исходном сырье и в полученном экстракте. Содержание флавоноидов в экстракте липы составило 0,33%. Определена протективная активность экстракта липы по отношению к клеточным ядам – пероксиду водорода и спирту этиловому.

Заключение. Предложена оптимальная технология получения экстракта липы жидкого методом реперколяции с законченным циклом. Установлены оптимальные параметры экстракционного процесса. Разработано аналитическое сопровождение процесса экстракции. Показано, что жидкий экстракт липы оказывает выраженное мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие.

Ключевые слова: цветки липы, жидкий экстракт, флавоноиды, спектрофотометрия.

Для цитирования: Степанова Э.Ф., Веселова Д.В., Курегян А.Г., Огай М.А., Темирбулатова А.М., Кочконян Т.С. Разработка и анализ жидкого экстракта цветков липы. Фармация, 2019; 68 (2): 33–38. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-02-06>

DEVELOPMENT AND ANALYSIS OF LIQUID EXTRACT OF LINDEN FLOWERS

E.F. Stepanova¹, D.V. Veselova², A.G. Kuregyan¹, M.A. Ogaj¹, A.M. Temirbulatova¹, T.S. Kochkonyan²

¹Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia; 11, Kaninina Pr., Pyatigorsk 357532, Russian Federation,

²Kuban State Medical University; 4, Mitrofana Sedina St., Krasnodar 350063 Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Stepanova Eleonora Fedorovna – doctor of pharmaceutical Sciences, academician of RAE, professor in department of pharmaceutical technology with the course of medical biotechnology Medical Pharmaceutical Institute of Pyatigorsk branch of the Medical State University of Volgograd. *Tel.:* +7 (928) 919-83-35. *E-mail:* e.f.stepanova@mail.ru

Veselova Daria Valerievna – assistant of the department of public health, health and history of medicine of the Kuban State Medical University, post-graduate student of the department of pharmaceutical technology with the course of medical biotechnology Medical Pharmaceutical Institute of Pyatigorsk branch of the Medical State University of Volgograd. *Tel.:* +7 (918) 957-06-70. *E-mail:* d_veselova@mail.ru

Kuregyan Anna Gurgenovna – candidate of pharmaceutical Sciences, associate Professor of pharmaceutical and Toxicological chemistry Department of Medical Pharmaceutical Institute of Pyatigorsk branch of the Medical State University of Volgograd. *Tel.:* +7 (909) 757-09-33. *E-mail:* Kooreguan@mail.ru

Ogaj Marina Alekseevna – doctor of pharmaceutical Sciences, professor in department of pharmaceutical technology with the course of medical biotechnology Medical Pharmaceutical Institute of Pyatigorsk branch of the Medical State University of Volgograd. *Tel.:* +7 (983) 621-76-55. *E-mail:* marinfarm@yandex.ru

Temirbulatova Anna Mihailovna – candidate of pharmaceutical Sciences, senior lecturer in department of biology and physiology with courses in biochemistry and microbiology Medical Pharmaceutical Institute of Pyatigorsk branch of the Medical State University of Volgograd. *Tel.:* +7 (918) 751-73-65. *E-mail:* anna_vladimir@inbox.ru

Kochkonyan Taisiya Surenovna – candidate of medical Sciences, associate Professor of the Department of orthopedic dentistry of the Kuban State Medical University. *Tel.:* +7 (919) 491-13-53. *E-mail:* kochkonyantaisiya@mail.ru

SUMMARY

Intriduction. Heart-shaped linden flowers contain a rich complex of biologically active substances, the main ones being polysaccharides, saponins and flavonoids. Given the small range of medicines of linden flowers with a wide range of pharmacological activity of this raw material, the development of technology for obtaining an extract from linden flowers can be considered a valid pharmaceutical task

Objective: development of technology for obtaining extract of liquid linden flowers and its comprehensive research.

Materials and methods. To obtain a liquid extract, heart-shaped linden flowers, collected in the flowering phase in the area of the Caucasian Mineral Waters were used. Liquid linden extract was obtained by reperlating in a battery of 4 percolators. The moisture and content of flavonoids in the raw materials was determined by the methods of the State Fund of the Russian Federation XIII edition. Biotesting of the obtained linden extract was performed on *Parmetium caudatum*.

Results. The number of extraction steps, the ratio between the mass of the raw material and the volume of the extractant are determined. A technology is proposed for obtaining an extract of liquid linden flowers in a battery of 4 percolators with an actual extraction efficiency of 70%, with a phase ratio of 1: 1.8. A technique has been developed for the qualitative and quantitative determination of flavonoids in terms of rutin in the feedstock and in the resulting extract. The content of flavonoids in linden extract was 0.33%. The protective activity of linden extract was determined in relation to cellular poisons - hydrogen peroxide and ethyl alcohol.

Conclusion. An optimal technology for obtaining a liquid linden extract by the method of reperlating with a complete cycle is proposed. The optimal parameters of the extraction process are established. Analytical support of the extraction process has been developed. Liquid linden extract has been shown to have a pronounced membrane stabilizing and antioxidant effect.

Key words: linden flowers, liquid extract, flavonoids, spectrophotometry.

For citation: Stepanova E.F., Veselova D.V., Kuregyan A.G., Ogaj M.A., Temirbulatova A.M., Kochkonyan T.S. Development and analysis of liquid extract of linden flowers. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019; 68 (2): 33–38. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-02-06>

Введение

Приоритетным направлением современной медицины и фармации является получение фитопрепаратов из отечественного лекарственного растительного сырья (ЛРС). Однако далеко не все отечественные лекарственные растения в достаточной степени изучены и используются, хотя решение о импортозаме-

щении остается по-прежнему актуальным. В частности, недостаточно изучен и освоен такой отечественный растительный объект, как цветки липы.

Цветки липы сердцевидной содержат богатый комплекс биологически активных веществ (БАВ), из них основные – полисахариды, сапонины и флавоноиды [1, 2]. Полисахариды оказыва-

ют обволакивающее, противовоспалительное и отхаркивающее действие при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей. Для сапонинов установлены противовоспалительная, седативная, отхаркивающая и противовирусная активность. Комплекс флавоноидов оказывает выраженный антиоксидантный и противовоспалительный эффекты [3–5].

На современном российском фармацевтическом рынке лекарственных средств (ЛС) цветки липы представлены в виде измельченного сырья в пачках, фильтр-пакетах и брикетах, которые применяются в виде настоя как потогонное средство. В связи с отсутствием на фармацевтическом рынке РФ готовых ЛС из цветков липы своевременно и актуально создание экстракта цветков липы, а также необходима разработка его рациональной технологии [6, 7].

Цель работы – разработка технологии экстракта цветков липы жидкого, его исследование и предварительная биологическая оценка.

Материал и методы

Для получения жидкого экстракта использовали цветки липы сердцевидной, собранные в фазу цветения в районе Кавказских Минеральных Вод. Каждой серии был присвоен лабораторный номер: №1 (дата сбора – 08.06.2017), №2 (дата сбора – 16.06.2017), №3 (дата сбора – 24.06.2017).

Экстракт липы сердцевидной жидкий получали традиционным методом реперколяции – экстрагированием в батарее из 4 перколяторов. Извлечение, полученное из 1-го перколятора, направляли во 2-й, далее в 3-й и 4-й соответственно. При этом создавался противоток. Отбор проб готовой продукции проводили из 4-го перколятора, а «хвостовые» перколяторы выводили из технологического процесса. Перерывы при настаивании составили 8 и 16 пар часов.

В исходном растительном сырье определяли влажность и содержание флавоноидов, согласно требованиям методик Государственной фармакопеи РФ XIII издания (ГФ РФ XIII) [8]. Содержание флавоноидов в сырье рассчитывали с помощью дифференциального варианта спектрофотометрии и методики комплексообразования рутина с алюминия хлоридом. Навеску измельченных цветков липы экстрагировали спиртом этиловым 70% в течение 2 ч; полученное извлечение фильтровали; с 2 мл полученного фильтрата проводили реакцию образования комплекса рутина с алюминия хлоридом в

соотношении 1:1, кислотность среды создавали раствором кислоты уксусной 30%; время экспозиции – 40 мин. Аналитическая длина волны – 415 нм. Соблюдая принцип сквозной стандартизации, для анализа полученного экстракта липы применяли методику определения флавоноидов в сырье с частичной адаптацией разведения испытуемого раствора.

Биологический скрининг экстракта липы проводили на *Paramecium caudatum*, отобранных из естественных мест обитания отдельных клонов (от одной особи бесполом путем). Культура инфузорий находилась в среде Л.К. Лозина-Лозинского [9]. Пищей для парameций являлись *Rhodotorula gracilis* – живые дрожжи с пшеничной мукой.

Чувствительность парameций по параметру «ускорение движения» определяли в 5 повторностях при добавлении 0,9% раствора хлорида натрия, а чувствительность парameций по параметру «замедление движения» – по аналогичной методике при добавлении 0,5% раствора калия хлорида. В ходе эксперимента установили, что пороговая концентрация – минимальная концентрация, которая вызывает ускорение или замедление движения; остановочная концентрация вызывает необратимую остановку; лизирующая приводит к лизису. Чем меньше величина пороговой концентрации, тем выше степень биологической активности. С помощью пероксида водорода и этилового спирта воспроизводили патологическую модель повреждения мембраны клетки, на которой затем изучали протективную активность по отношению к клеточным ядам. При добавлении этилового спирта происходит повреждение белковой части биомембраны, а при добавлении пероксида водорода – перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембраны.

Результаты и обсуждение

Все серии исходного сырья – цветки липы – соответствовали требованиям ГФ РФ XIII издания и могли быть использованы для дальнейшей работы. Осуществлен качественный и количественный анализ флавоноидов каждой серии исходного сырья. Установлено, что в спектрах поглощения извлечений из цветков липы сердцевидной всех исследуемых серий наблюдался максимум поглощения при длине волны 414 нм (см. рисунок), что подтверждает наличие в исходном сырье флавоноидов. В ходе количественного анализа сырья вычислили среднее значение оптической плотно-

сти – 0,410. Показатель влажности колебался от 5,80 до 5,90. Содержание флавоноидов в цветках липы сердцевидной находилось в интервале от 0,436 до 0,446%, а среднее значение для 3 серий составило 0,439%.

В настоящее время получение жидкого экстракта осуществляется в том числе с использованием одного из классических способов экстракции противоточного многоступенчатого экстрагирования – варианта реперколяции, которая, как правило, выполняется в батарее из 3 перколяторов при соотношении фаз 1:1. Результат при этом достаточно скромный: эффективность 43–55% [10]. На эффективность равновесного многоступенчатого противоточного способа экстрагирования влияют такие факторы, как число ступеней экстракции и соотношение объема внешнего сока к внутреннему. Повышение эффективности экстракции возможно с помощью: увеличения числа перколяторов в батарее (но при этом происходит неоправданное увеличение веществ в экстракте); увеличения объема внешнего сока (коэффициента съема готовой продукции), что влечет за собой уменьшение концентрации веществ в экстракте в связи с дополнительно извлеченными БАВ и увеличенным объемом внешнего сока [10].

В настоящее время разработан метод расчета реперколяции с законченным циклом, кото-

рый связывается математической зависимостью между величинами эффективности экстрагирования и соотношения внешнего и внутреннего соков, числом ступеней экстракции. Это позволяет подобрать условия экстрагирования для любого вида сырья. В данных расчетах использовали технологические характеристики липы сердцевидной, которые были найдены экспериментальным путем.

Определить степень истощения цветков липы (S) в процентах позволил теоретический расчет поэтапным способом, для батареи с числом перколяторов от 3 до 7 и различных значениях η . Эффективность реперколяции рассчитывали по следующим формулам.

Значения η в интервале от 0,3333 до 1,0:

$$S=54,425\eta-2,496+\frac{\eta \lg n}{0,00711-0,001375\eta+0,017031\eta^2}. \quad (1)$$

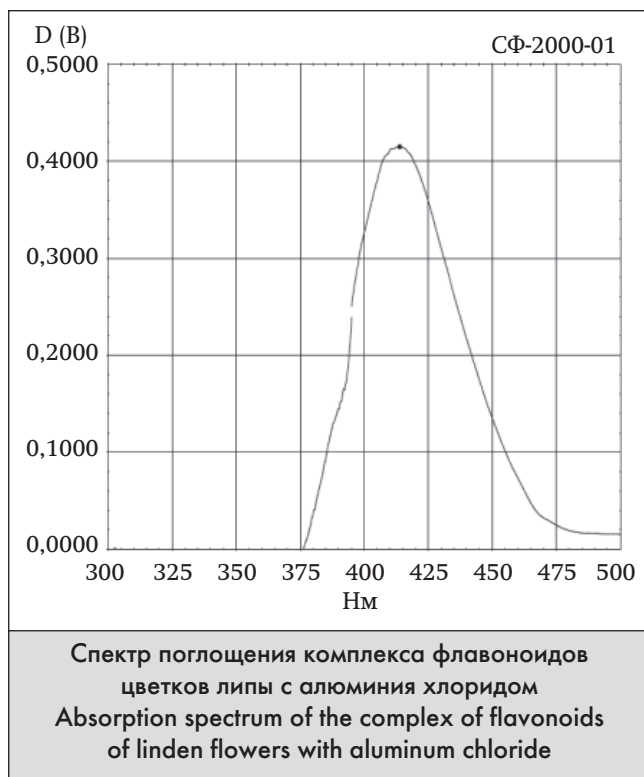
Значения η в интервале от 1,0 до 2,0:

$$S=51,06+94,5988 \lg n+\frac{\lg n}{0,025227-0,015469\eta+0,012653\eta^2}, \quad (2)$$

где $\eta=y/K$ – коэффициент распределения веществ или отношение объема внешнего сока к внутреннему; n – число в батарее перколяторов; y – отношение объема готовой продукции к массе сырья, см³/г.

Для оптимального проведения данного экстракционного процесса подбирали оптимальное число перколяторов и соотношение фаз. Эффективность экстракции изменялась в зависимости от количества перколяторов при $\eta=0,87$ (постоянное значение). Величина $\eta=0,87$ – это соотношение $\eta=y/K$, где $y=1,0$ и $K=1,98$. При увеличении числа перколяторов эффективность (S) экстракции увеличивается и при $n=4$ соответствует 72,40%. Было установлено, что последующий прирост эффективности (после $n=4$) становится менее значительным. Доказано, что при получении экстракта цветков липы жидкого предложенным способом – в батарее из 4 перколяторов и при $y=1:1,8$ см³/г эффективность составляет 70% и близка к теоретической (St) – 72,40%.

В полученных экстрактах анализировали качество и количество флавоноидов для контроля над процессом экстракции. Для растворов обоих экстрактов после реакции с раствором алюминия хлорида максимум находился при длине волны 415 ± 2 нм, в частности для экстракта жидкого 1:1 – 414 нм, для 1:1,8 – 416 нм, что подтверждало наличие в них суммы флавоноидов.



По результатам количественной оценки установлено, что среднее значение содержания флавоноидов в экстракте 1:1 составило 0,31%, а в экстракте 1:1,8–0,33%. Погрешность определения не превысила 2,0% (табл. 1).

Перед началом тестирования жидкого экстракта липы на парамециях с использованием камеры Горяева определяли число инфузорий в одной капле и основной размер клеток. Установлено, что размер парамеций в случае введения исследуемого экстракта (60–90 мкм) меньше, чем в контрольном опыте. Однако к 3-м суткам эксперимента количество парамеций увеличилось в 5–6 раз по сравнению с контролем. Это позволяет заключить, что исследуемый экстракт липы благоприятен для парамеций в экологическом плане.

Далее определяли протективную активность экстракта по отношению к клеточным ядам – пероксиду водорода и спирту этиловому. Разработанный экстракт существенно увеличивал время остановки парамеций под воздействием клеточных ядов – пероксида водорода и спирта этило-

вого. Мембраностабилизирующую активность разработанного экстракта характеризует увеличение времени движения парамеций до полной остановки под воздействием спирта этилового, компоненты которого препятствуют повреждению белковой части биомембраны. Повышение времени движения парамеций при добавлении 1% раствора пероксида водорода свидетельствует о наличии антиоксидантной активности. Это связано со способностью компонентов экстракта тормозить перекисное окисление липидов мембраны (табл. 2).

Заключение

Таким образом, впервые предложена оптимальная технология экстракта липы жидкого методом реперколяции с законченным циклом. Установлены оптимальные параметры экстракционного процесса: реперколяция, выполняющаяся в батарее диффузоров, состоящей из 4 перколяторов при соотношении фаз 1:1,8. Эффективность экстракции составила 70%. Предложено аналитическое сопровождение процесса экстракции. Содержание флавоноидов в разработанном экстракте липы составило 0,33%. Показано, что жидкий экстракт липы по предварительному биологическому скринингу оказывает выраженное мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие.

Таблица 1

Содержание флавоноидов в экстрактах цветков липы жидких

Table 1

Content of flavonoids in extracts of liquid linden flowers

№ серии	Содержание флавоноидов		Метрологические характеристики
	%	г/мл	
Экстракт 1:1			
1	0,301	0,00301	$\bar{x}=0,307$ $S\bar{x}=0,0017$ $\Delta X=0,0043$ $\epsilon\%=1,39\%$
2	0,312	0,00312	
3	0,308	0,00308	
4	0,311	0,00311	
5	0,306	0,00306	
6	0,305	0,00305	
Экстракт 1:1,8			
1	0,329	0,003290	$\bar{x}=0,327$ $S\bar{x}=0,0053$ $\Delta X=0,0022$ $\epsilon\%=1,73\%$
2	0,321	0,003210	
3	0,333	0,003330	
4	0,320	0,003200	
5	0,329	0,003290	
6	0,331	0,003310	

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Таблица 2

Время остановки парамеций при действии токсикантов

Table 2

Paramecia stop time when toxicants act

Наименование объекта	Время остановки парамеций, мин	
	при добавлении 14% спирта этилового	при добавлении 1% раствора пероксида водорода
Интактные	Живут бесконечно	
Контроль	0,78±0,01	0,25±0,01
Экстракт	0,81±0,01	0,38±0,01

Литература

1. Медведева Т.М., Сорокин В.В., Каухова И.Е., Болотова В.Ц. Препараты на основе экстрактов липы: получение и фармакологическая активность. Фармация, 2011; 7: 34–6.
2. Тутельян В.А. Лекарственные средства растительного происхождения и биологически активные добавки к пище. Оценка безопасности и стандартизация. «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. Фитофарм 2004». Тезисы VIII Международного съезда. 21–23 июня 2004 г. Миккели, 2004; 599–600.
3. Сычев И.А., Калинин О.В., Лаксаева Е.А. Биологическая активность растительных полисахаридов. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова, 2009; 4: 143–8.
4. Фаттахова Г.А., Канарский А.В. Сапонины как биологически активные вещества растительного происхождения. Вестник Казанского технологического университета, 2014; 17 (3): 196–202.
5. Куркин В.А., Куркина А.В., Авдеева Е.В. Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений. Фундаментальные исследования, 2013; 11–9: 1897–901.
6. Веселова Д.В., Темирбулатова А.М., Степанова Э.Ф. Разработка состава и технологические исследования сиропа липы. Кубанский научный медицинский вестник, 2017; 2: 39–43.
7. Темирбулатова А.М., Степанова Э.Ф., Лежнева Л.П., Хаджиева З.Д. Фармако-технологические исследования композитного сиропа на основе растительного сырья. Кубанский научный медицинский вестник, 2017; 1: 130–3.
8. Государственная фармакопея РФ XIII издание, [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>
9. Ким В.Э., Степанова Э.Ф. Экспресс-анализ биологической активности комплексного фитоизвлечения и разработка микрокапсул на его основе. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, Биология, Фармация, 2015; 4: 122–5.
10. Пшуков Ю.Г., Шаталова Т.А., Гужва Н.Н. и др. Разработка ресурсосберегающей технологии и норм качества на жидкие экстракты. Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях. Научные труды, т. 36, часть 1. М.:, 1997; 157–61.
2. Tutelyan V.A. Herbal medicines and biologically active food supplements. Safety assessment and standardization. «Actual problems of creating new drugs of natural origin. Fitofarm-2004». Abstracts of the VIII International Congress. June 21–23, 2004. Mikkeli, 2004; 599–600 (in Russian).
3. Sychev I.A., Kalinkina O.V., Laksaeva E.A. Biological activity of plant polysaccharides. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova, 2009; 4: 143–8 (in Russian).
4. Fattahova G.A., Kanarskiy A.V. Saponins as biologically active substances of plant origin. Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta, 2014; 17 (3): 196–202 (in Russian).
5. Kurkin V.A., Kurkina E.V., Avdeeva V.B. Flavonoids as biologically active compounds of medicinal plants. Fundamental'nyye issledovaniya, 2013; 11–9: 1897–901 (in Russian).
6. Veselova D.V., Temirbulatova A.M., Stepanova E.F. Development of composition and technological research of linden syrup. Kubanskiy nauchniy meditsinskiy vestnik, 2017; 2: 39–43 (in Russian).
7. Temirbulatova A.M., Stepanova E.F., Lezhneva L.P., Khadzhivaya Z.D. Pharmaceutical and technological research of composite syrup based on vegetable raw materials. Kubanskiy nauchniy meditsinskiy vestnik, 2017; 1: 130–3 (in Russian).
8. The State Pharmacopoeia of The Russian Federation, XIII ed. [Electronic resource]. Access mode: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
9. Kim V.E., Stepanova E.F. Express analysis of the biological activity of complex phyto-extraction and development of microcapsules based on it. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya, Biologiya, Farmatsiya, 2015; 4: 122–5 (in Russian).
10. Pshukov Y.G., Shatalova T.A., Guzhva N.N. et al. Development of resource-saving technology and quality standards for liquid extracts. Farmatsevticheskaya nauka i praktika v novykh sotsialno-ekonomicheskikh usloviyakh: Nauchnye Trudy., tom 36, part 1. Moscow, 1997; 157–61 (in Russian).

References

1. Medvedeva T.M., Sorokin V.V., Kauhova I.E., Bolotova V.C. Preparations based on linden extracts: preparation and pharmacological activity. Farmatsiya, 2011; 7: 34–6 (in Russian).

Поступила 28 июня 2018 г.

Received 28 July 2018

Принята к публикации 5 октября 2018 г.

Accepted 5 October 2018