

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.322; 543.42.062
© Коллектив авторов, 2023

С.Р. Авылзаде, Н.М. Петухова,
Э.Х. Галияхметова, Н.В. Кудашкина, Р.Р. Шакирова
**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СТАНДАРТИЗАЦИИ
ЛИСТЬЕВ *PUNICA GRANATUM* L.
ПО СОДЕРЖАНИЮ ФЛАВОНОИДОВ**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель работы. Разработка методики стандартизации листьев граната обыкновенного (*Punica granatum* L.) по количественному содержанию флавоноидов.

Материал и методы. Объектом исследования явились листья граната обыкновенного (*Punica granatum* L.), заготовленные во время его цветения в 2020-2022 гг. на территории Республики Азербайджан.

Для установления, доминирующего флавоноида проводили спектральный анализ спиртовых извлечений в диапазоне от 220 до 450 нм. Для количественного определения суммы флавоноидов использовали метод дифференциальной спектрофотометрии в ультрафиолетовом (УФ) и видимой областях.

Результаты. В ходе разработки методики установлено, что оптимальными параметрами экстрагирования флавоноидов из листьев *Punica granatum* являются: экстрагент – спирт этиловый 95%, соответствие массы сырья и количества экстрагента 1:100, кратность экстракции – однократная, оптимальный размер частиц сырья – 1 мм, время экстракции – 30 минут, концентрация алюминия хлорида раствора 1% в спирте этиловом 70%, количество добавляемого комплексообразователя – 5 мл, время реакции с комплексообразователем – 40 минут.

Выводы. Изучены спектральные характеристики спиртовых извлечений листьев *Punica granatum*, свидетельствующие о доминировании апигенина. Предложена методика стандартизации листьев *Punica granatum* по количественному содержанию флавоноидов в пересчете на апигенин.

Ключевые слова: гранат обыкновенный, листья, флавоноиды, количественное определение, апигенин, спектрофотометрия, *Punica granatum*.

S.R. Avylzade, N.M. Petukhova,
E.Kh. Galiakhmetova, N.V. Kudashkina, R.R. Shakirova
**DEVELOPMENT OF A METHOD OF STANDARTIZATION
OF THE LEAVES OF *PUNICA GRANATUM* L.
ACCORDING TO THE CONTENT OF FLAVONOIDS**

Objective of the research. Development of a method for standardization of the leaves of common pomegranate (*Punica granatum* L.) according to the content of flavonoids.

Material and methods. The object of the study was the leaves of the common pomegranate (*Punica granatum* L.) harvested during its flowering in 2020-2022 on the territory of the Republic of Azerbaijan.

The spectral analysis of alcohol extracts was carried out in the range from 220 to 450 nm in order to establish the dominant flavonoid. For the quantitative determination of flavonoids, the method of differential spectrophotometry in the UV and visible regions was used.

Results. In the course of the development of the method, it was established that the optimal parameters for the extraction of flavonoids from the *Punica granatum* leaves are: the extractant - ethyl alcohol 95%, the correspondence of the mass of raw materials and the amount of extractant - 1:100, the multiplicity of extraction - single, the optimal particle size of raw materials - 1 mm, the extraction time - 30 minutes, the concentration of aluminium chloride solution of 1% in ethyl alcohol 70%, the amount of the added complexing agent - 5 ml, the reaction time with the complexing agent - 40 minutes.

Conclusions. Spectral characteristics of alcohol extracts from leaves of *Punica granatum* were studied, indicating the dominance of apigenin. A method of standardization of *Punica granatum* leaves on the quantitative content of flavonoids in terms of apigenin is proposed.

Key words: common pomegranate, leaves, flavonoids, quantitative determination, apigenin, spectrophotometry, *Punica granatum*.

Гранат обыкновенный (*Punica granatum* L.) семейства Дребенниковые (Lythraceae), ценное лекарственное растение тропической флоры [14], – разные части которого (плоды, семена, цветки, кожура плодов, кора) нашли свое применение в современной медицине. Они оказывают противовоспалительное, вяжущее, бактерицидное действие при различных заболеваниях полости рта и кишечника [8,9,10,12,15,17]. Плоды и сок из плодов также обладают поливитаминным и общеукрепляющим действием, а кора дерева часто используется при лечении заболеваний, вызванных гель-

минтами [11,16]. Из семян выжимают жирное масло, в составе которого содержится полиненасыщенная жирная кислота – пуниковая, оказывающая влияние на метаболический обмен, уменьшающая риск развития атеросклероза и сахарного диабета, также имеются сведения о применении пуниковой кислоты для профилактики болезни Альцгеймера, деменции и дегенерации желтого пятна [3,7,18]. Пуникалагин (эллагитаннин) (рис. 1), содержащийся в гранате, обладает выраженным противовоспалительным, антиоксидантным действием и защищает сердечно-сосудистую систему [5,13,20].

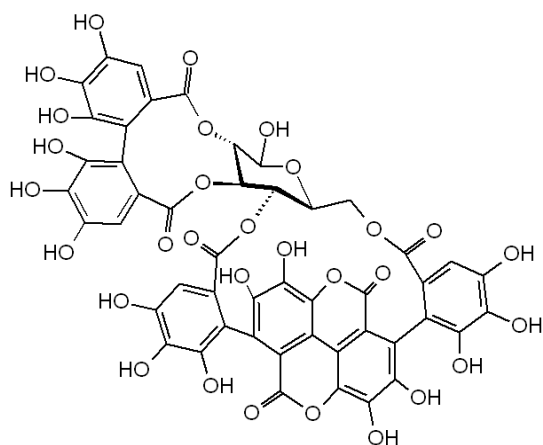


Рис. 1. Формула пуникалагина - фенольного соединения, выделенного из *Punica granatum*

Листья граната также достойны внимания в плане изучения лечебных свойств и выявления биологически активных веществ. В народной медицине, согласно литературным данным, листья граната улучшают работу кишечника, обладают вяжущим, антисептическим и глистогонным действием, также они эффективны при лечении колитов, энтеритов и других расстройств желудочно-кишечного тракта [4,16,19]. На данный момент известно, что в листьях содержатся тритерпеновые сапонины (урсоловая кислота), танины (пуникалин, пуникафолин) и флавоноиды (лютеолин и апигенин) [14,19].

На сегодняшний день актуальной задачей остается изучение различных видов лекарственного сырья с целью введения их в медицину и фармацию для успешного использования для профилактики и лечения заболеваний, для создания новых эффективных лекарственных препаратов растительного происхождения.

Цель работы

Разработка методики стандартизации листьев граната обыкновенного (*Punica granatum* L.) по количественному содержанию суммы флавоноидов.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовали листья *Punica granatum*, заготовленные во время его цветения в 2020-2022 гг. на территории Республики Азербайджан. Сырье представляло собой высушенные простые цельные листья эллиптической формы с острой верхушкой, клиновидным основанием, цельными краями и перистым жилкованием.

Все измерения с целью спектрального анализа извлечений и разработки методики проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 в диапазоне от 220 до 450 нм.

Для количественного определения флавоноидов использовали метод дифференци-

альной спектрофотометрии в ультрафиолетовом (УФ) и видимой областях, прототипом которого явилась методика В.В. Беликова [6]. При разработке данной методики учитывали основные параметры экстракции, влияющие на полноту извлечения флавоноидов из сырья: характер экстрагента (этиловый спирт различной концентрации), оптимальный размер частиц сырья (измельченность в 0,5;1;2;3 мм), соответствие массы сырья и количества экстрагента, влияние времени (20,30,45,60 минут) и кратность экстракции, а также условия проведения реакции комплексообразования (концентрация (1%,3%,5% на спирте этиловом 70% и 95%) и количество комплексообразователя (1,2,3,4,5,6 мл), время реакции комплексообразования и его устойчивость (20,40,60,80,100,120 минут) [1,2,6]. Для подбора условий использовали по 3 серии анализов, каждый анализ не менее 3-х повторностей.

Полученные результаты подвергали статистической обработке по методике ГФ XIV [21].

Результаты обсуждения

Анализ спектров спиртовых извлечений листьев *Punica granatum* на 95% этиловом спирте в диапазоне от 220 до 450 нм с комплексообразующей добавкой (алюминия хлорида раствор 1% в спирте этиловом 70%) показал, что спектры поглощения извлечения и стандартного образца (СО) апигенина имеют схожие максимумы (рис. 2). Вследствие этого было решено в качестве аналитической длины волны для определения суммы флавоноидов в извлечениях *Punica granatum* использовать 393 ± 2 нм [3].

Результаты подбора параметров экстракции и условий проведения реакции комплексообразования представлены в табл. 1

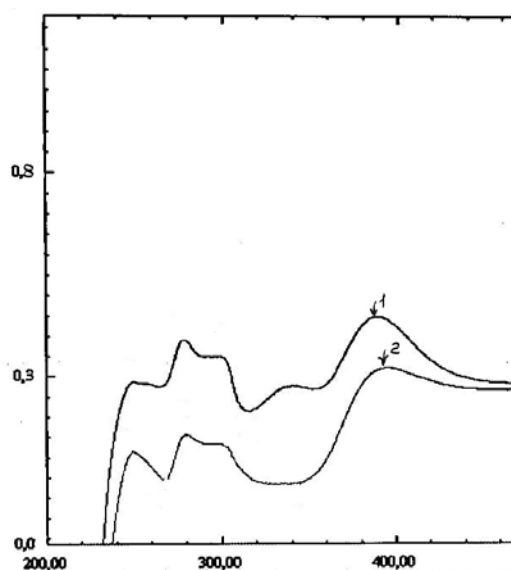


Рис. 2. Спектры поглощения исследуемых образцов : 1 – спиртовое извлечение из листьев граната обыкновенного с добавлением алюминия хлорида; 2 – спиртовый раствор стандартного образца апигенина с добавлением алюминия хлорида

Таблица 1

Влияние условий экстракции на выход флавоноидов, находящихся в листьях <i>Punica granatum</i>		
Параметры		Содержание флавоноидов в пересчете на апигенин, %
Экстрагент – спирт этиловый концентрации, %	40	0,43±0,04
	70	0,55±0,04
	95	0,61±0,04
Размер частиц сырья, мм	3	0,61±0,03
	2	0,74±0,02
	1	0,85±0,03
	0,5	0,80±0,03
Время экстракции, мин	20	0,72±0,01
	30	0,85±0,01
	45	0,80±0,01
	60	0,69±0,01
Соотношение экстрагент – сырье	1:10	1,05±0,03
	1:50	1,27±0,03
	1:100	1,49±0,03
	1:200	1,36±0,03
Кратность экстракции	Однократно	1,490±0,007
	Двукратно	1,460±0,007

В ходе экспериментальных исследований по подбору параметров экстракции было определено, что наиболее подходящими условиями являются: извлечение на спирте этиловом 95%, соответствие массы сырья и количества экстрагента 1:100 при однократной экстракции со степенью измельченности сырья 1мм.

На этапе исследований влияния реакции комплексообразования оказалось, что наибольшие показатели содержания флавоноидов в листьях *Punica granatum* наблюдаются при использовании 5 мл раствора алюминия хлорида 1% на спирте этиловом 70% (рис. 3).

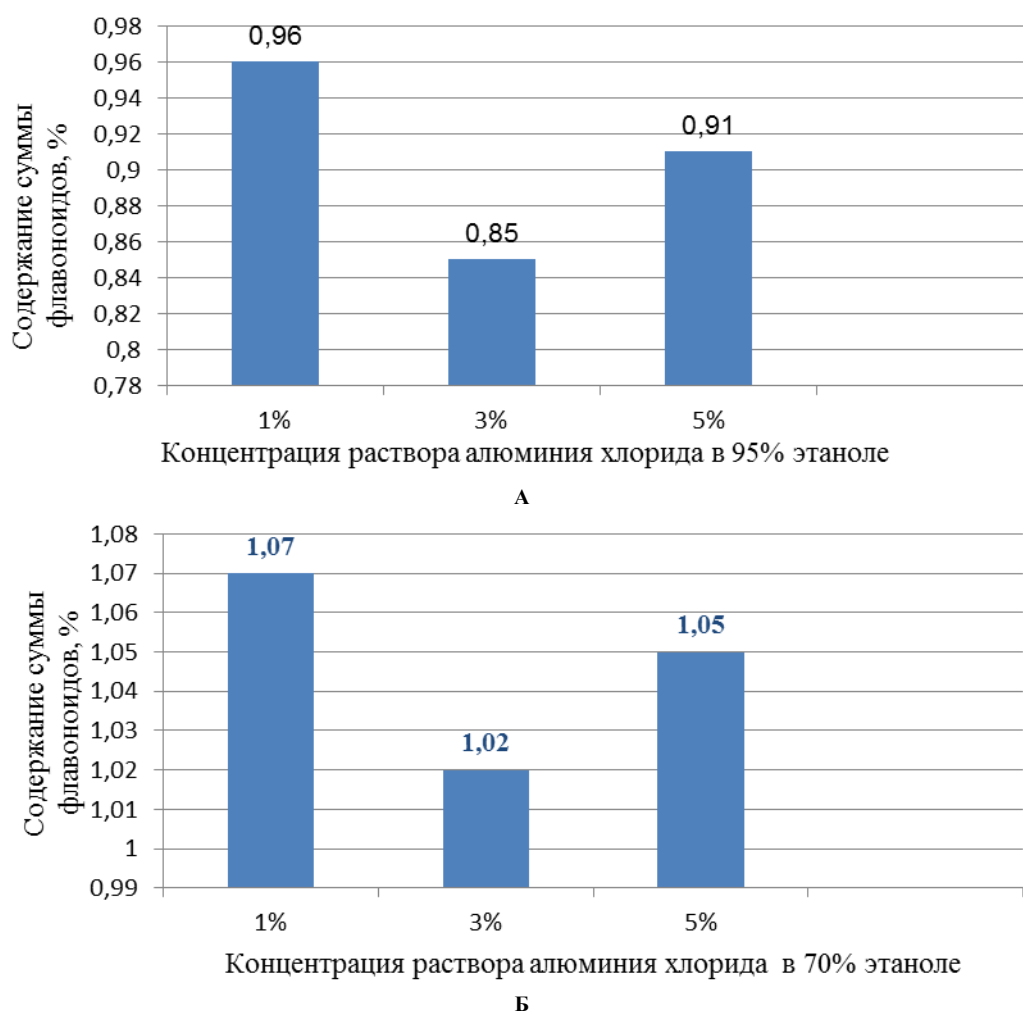


Рис. 3. Зависимость количественного содержания флавоноидов в пересчете на апигенин от концентрации комплексообразующей добавки (А – раствор алюминия хлорида в 95 % этаноле; Б – раствор алюминия хлорида в 70 % этаноле)

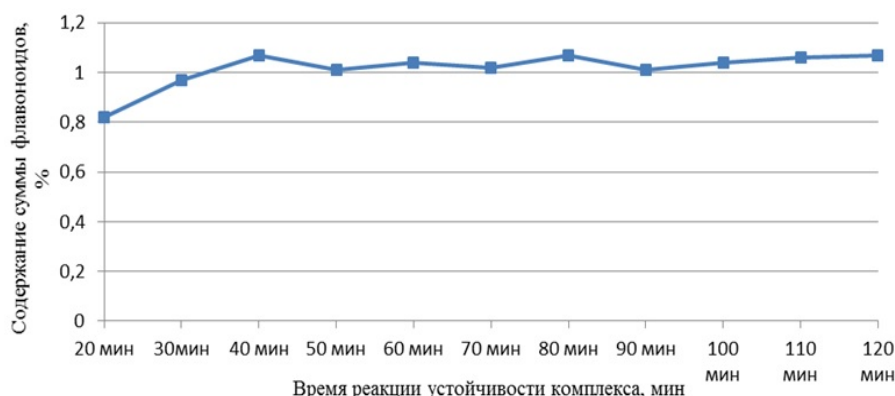


Рис. 4. Зависимость количественного содержания флавоноидов в пересчете на апигенин от времени реакции комплексообразования

Исследования по установлению устойчивости реакции флавоноидов с комплексообразователем показали, что реакция устойчива в интервале от 20 до 120 минут и наибольшее количественное содержание флавоноидов наблюдается в 40 мин с начала реакции комплексообразования (рис. 4).

Таблица 2
Результаты количественного определения суммы флавоноидов в листьях *Punica granatum*

№ серии	Среднее значение количественного содержания флавоноидов, %	Метрологические характеристики
1	1,50	$f=5$ $Sy=0,0100$ $Ea=0,02$ $E_{отн}=1,71$
2	1,48	$f=5$ $Sy=0,0109$ $Ea=0,03$ $E_{отн}=4,16$
3	1,46	$f=5$ $Sy=0,0085$ $Ea=0,02$ $E_{отн}=1,51$

Разработанная методика стандартизации листьев *Punica granatum* по количе-

ственному содержанию флавоноидов была апробирована в трех сериях и шести повторностях (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что сумма флавоноидов в пересчете на апигенин в извлечениях из листьев *Punica granatum* составляет в среднем 1,46%. Относительная погрешность результатов анализа составляет от 1,51 до 4,16%.

Выводы

Изучены спектральные характеристики спиртовых извлечений из листьев *Punica granatum*, свидетельствующие о доминировании апигенина. Предложена методика стандартизации листьев *Punica granatum* по количественному содержанию флавоноидов в пересчете на апигенин с использованием метода дифференциальной спектрофотометрии при аналитической длине волны 393 ± 2 нм. При разработке фармакопейной статьи «*Punica granatum* листья» в разделе «Количественное определение» рекомендуется указать содержание суммы флавоноидов в пересчете на апигенин не менее 1,0%.

Сведения об авторах статьи:

Авылзаде Сенан Расим оглы – аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: avylzade@inbox.ru.

Петухова Нина Максимовна – студент 4 курса фармацевтического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: nina.petukhova.01@mail.ru.

Галияхметова Эльвира Халитовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: galiahmetova.elvi@yandex.ru.

Кудашкина Наталья Владимировна – д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: phytoart@mail.ru.

Шакирова Рената Ринатовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: farenata@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галияхметова, Э.Х. Исследование содержания кверцетина в листьях лимонника китайского / Э.Х. Галияхметова, Н.В. Кудашкина, С.Р. Хасанова // Сеченовский вестник. – 2018. – № 2. – С. 58-62.
2. Галияхметова, Э.Х. Разработка методики количественного определения флавоноидов в траве *Gynostemma pentaphyllum* / Э.Х. Галияхметова, А.А. Низамова, Н.В. Кудашкина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 4 (100). – С. 35-39.
3. Горяинов, С.В. Жирно-кислотный состав семян *Punica granatum* L. из отходов от получения гранатового сока / С.В. Горяинов, А.С. Хомик, Г.А. Калабин [и др.] // Вестник РУДН, серия Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2012. – № 1. – С. 10-15.
4. Клышев Л.К. Флавоноиды растений / Л.К. Клышев, В.А. Бандюкова, Л.С. Алюкина. – Алма-Ата: Наука, 1978. – 220 с.
5. Окатьева, В.Е. Влияние концентрации этанола на антиоксидантную активность извлечений из перикарпия плода граната обыкновенного / В.Е. Окатьева, Е.М. Мальцева // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4 (часть 4) – С. 678-680.
6. Способ количественного определения флавоноидов в растительном сырье. Пат. № 4301201/28-14 СССР; заявл. 25.08.1987; опубл. 15.09.1989. Бюл. № 34.
7. Саминов, Х.Н. Исследование фитохимических компонентов *Punica granatum* сорта «Каюм», произрастающего в Узбекистане / Х.Н. Саминов, А.А. Ибрагимов, О.М. Назаров // Химия и биология: электрон. научн. журн. – 2021. – 1(79). – С. 57-60.

8. Hemayet Hossain. The antidiarrhoeal activity and total tannin content of the ethanolic extract from the leaves of *Punica granatum* / Hemayet Hossain, Md Sariful Islam Howlader, Shubhra Kanti Dey [et al.] // *International Journal of Drug Development and Technology*. – 2012. – Vol. 2. Nos. 3-4. – P. 163-168.
9. Hussein, A.M. Tannins from the leaves of *Punica Granatum* Sahar / A.M. Hussein, Haneen Mohammad Barakat, Irmgard Merfort [et al.] // *Phytochemistry*. – 2018. – Vol. 45(4). – P. 819-823.
10. Javid, Ali. Phytochemical and Antibacterial Potential of *Punica granatum* L. Leaves, Flower and Stem Bark Extracts against Human Pathogenic Bacteria // Javid Ali, Shamsur Rehman, Jehangir Shah [et al.] // *Science Arena Publications Specialty Journal of Biological Sciences*. – 2018, Vol. 4 (3). – P. 1-6.
11. Manisha Bapodara. Pharmacognostic and Physicochemical study of *Punica granatum* L. leaf / Manisha Bapodara, Krunal Nagani, Sumitra Chanda // *Pharmacognosy Journal*. – 2011, Vol. 3(21). – P. 29-32.
12. Manoj, Kumar. Phytochemical screening and antibacterial activity of aqueous leaf extract of *Punica granatum* / Manoj Kumar, Sukumar Dandapat, Manoranjan Prasad // *Balneo Research Journal*. – 2015. – Vol. 6(3), – P. 168-171.
13. Narender Boggula. Phytochemical analysis and evaluation of in vitro anti oxidant activity of *Punica granatum* leaves / Narender Boggula, Himabindu Peddappall // *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 2017. – Vol. 9(8). – P. 1110-1118.
14. Neelam, Arun. *Punica granatum*: A review on pharmacological and therapeutic properties / Neelam Arun and D. P. Singh // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2012. – Vol. 3 (5). – P. 1240-1245.
15. Pharmacological Characterization and Beneficial Uses of *Punica granatum* / Dr. Nakuleshwar Dut Jasuja, Richa saxena, Subhash Chandra, Richa Sharma Asian/ *Journal of Plant Sciences*. – 2013. – Vol. 11(6). – P. 251-267.
16. Samira Eghbali. Therapeutic Effects of *Punica granatum* (Pomegranate): An Updated Review of Clinical Trials / Samira Eghbali, S.Fatemeh Askari, Razieh Avan // *Journal of Nutrition and Metabolism*. – 2021. – P. 1-22.
17. Saurbh Das. Analgesic and anti-inflammatory activities of ethanolic extract of leaves of *Punica granatum* L. / Saurbh Das, S. Renuka Singh, S. Ahmed, L. [et al.] // *Pharmacologyonline*. – 2022. – Vol. 3. – P. 379-385.
18. Shinu Pottathil. Mechanisms of Antidiabetic Activity of Methanolic Extract of *Punica granatum* Leaves in Nicotinamide / Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes in Rats // Shinu Pottathil, Mohamed A Morsy [et al.] // *Special Issue Structurally and/or Biologically Novel Natural Products from Medicinal Plants* // *Plants*. – 2020. – Vol. 9 (11). – P. 1609.
19. Takashi Tanaka. Punicaifolin, an ellagitannin from the leaves of *Punica granatum* / Takashi Tanaka, Gen-Ichiro Nonaka, Itsuo Nishioka // *Phytochemistry*. – 1985. – Vol. 24(9). – P. 2075-2078.
20. Vinodhini, S. Antioxidant and free radical scavenging capacity of extensively used medicinal plant of *Punica granatum* / Vinodhini S., Shri preethi M., Nusrath F. A. Thia N. [et al.] // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2016. – Vol. 9, no. 6. – P. 140-146.
21. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронный ресурс] // Федеральная электронная медицинская библиотека. 2018. URL: <http://www.femb.ru> (дата обращения: 15.05.23).

REFERENCES

1. Galiakhmetova E.H., Kudashkina N.V., Khasanova S.R. A study of quantitative content of quercetin in the leaves of the *Schisandra chinensis*. *Sechenov Medical Journal*. 2018;2:58-62. (in Russ)
2. Galiakhmetova E.Kh., Nizamova A.A., Kudashkina N.V., Khasanova S.R., Andresova P.A., Galiakhmetova R.R., Khakimova E.R. Development of a method for quantitative determination of flavonoids in the herb of *Gynostemma pentaphyllum*. *Bashkir Medical Journal*. 2022;17(4):35-39. (in Russ)
3. Goryainov S.V., Khomik A.S., Kalabin G.A., Vandshev V.V., Abramovich R.A. The fatty acid profile of *Punica granatum* L. seed oil. *Rudn Journal of Ecology and Life Safety*. 2012;1:10-15. (in Russ)
4. Klyshev L.K., Bandjukova V.A., Aljukina L.S. Flavonoidy rastenij (Plant flavonoids). Alma-Ata: Nauka, 1978:220. (in Russ)
5. Okat'eva V.E., Mal'ceva E.M. Vliyanie koncentracii jetanola na antioksidantnuju aktivnost' izvlechenij iz perikarpija ploda granata obyknovennogo (*Punica granatum* L.) (Influence of ethanol concentration on the antioxidant activity of extracts from the pericarp of the common pomegranate fruit (*Punica granatum* L.)) *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2018;4(4):678-680. (in Russ)
6. Sposob kolichestvennogo opredelenija flavonoidov v rastitel'nom syr'e (Method for quantitative determination of flavonoids in plant materials). Pat. № 4301201/28-14 SSSR; zjavl. 25.08.1987; opubl. 15.09.1989. Bjul. № 34. (in Russ)
7. Saminov H.N., Ibragimov A.A., Nazarov O.M. Issledovanie fitohimicheskikh komponentov *Punica granatum* sorta «Kajum» proirastajushhej v Uzbekistane. *Himija i Biologija: elektron. nauchn. zhurn*. 2020;1(79):57-60. (in Russ)
8. Hemayet Hossain, Md Sariful Islam Howlader, Shubhra Kanti Dey [et al.] The antidiarrhoeal activity and total tannin content of the ethanolic extract from the leaves of *Punica granatum*. *International Journal of Drug Development and Technology*. 2012;2(3-4):163-168. (in Engl)
9. Hussein A.M., Haneen Mohammad Barakat, Irmgard Merfort [et al.] Tannins from the leaves of *Punica Granatum* Sahar. *Phytochemistry* 45(4):819-823. (in Engl)
10. Javid Ali, Shamsur Rehman, Jehangir Shah [et al.] Phytochemical and antibacterial potential of *Punica granatum* L. leaves, flower and stem bark extracts against human pathogenic bacteria. *Science Arena Publications Specialty Journal of Biological Sciences*. 2018;4 (3):1-6. (in Engl)
11. Manisha Bapodara, Krunal Nagani, Sumitra Chanda Pharmacognostic and Physicochemical study of *Punica granatum* L. leaf. *Pharmacognosy Journal* 3(21):29-32. (in Engl)
12. Manoj Kumar, Sukumar Dandapat, Manoranjan Prasad. Phytochemical screening and antibacterial activity of aqueous leaf extract of *Punica granatum*. *Balneo Research Journal*. 2015;6(3):168-171. (in Engl)
13. Narender Boggula, Himabindu Peddappall. Phytochemical analysis and evaluation of in vitro anti oxidant activity of *Punica granatum* leaves. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 2017; 9(8): 1110-1118. (in Engl)
14. Neelam Arun, D. P. Singh *Punica granatum*: A review on pharmacological and therapeutic properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012. 3 (5): 1240-1245. (in Engl)
15. Dr. Nakuleshwar Dut Jasuja, Richa saxena, Subhash Chandra, Richa Sharma Asian. Pharmacological Characterization and Beneficial Uses of *Punica granatum*. *Journal of Plant Sciences*. 2013;11(6):251-267. (in Engl)
16. Samira Eghbali, S.Fatemeh Askari, Razieh Avan Therapeutic Effects of *Punica granatum* (Pomegranate): An Updated Review of Clinical Trials. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2021:1-22. (in Engl)
17. Saurbh Das, S. Renuka Singh, S. Ahmed, L. [et al.] Analgesic and anti-inflammatory activities of ethanolic extract of leaves of *Punica granatum* L. *Pharmacologyonline*. 2022;3:379-385. (in Engl)
18. Shinu Pottathil, Mohamed A Morsy [et al.] Mechanisms of Antidiabetic Activity of Methanolic Extract of *Punica granatum* Leaves in Nicotinamide/ Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes in Rats. *Special Issue Structurally and/or Biologically Novel Natural Products from Medicinal Plants*. *Plants*. 2020;9 (11): 1609. (in Engl)
19. Takashi Tanaka, Gen-Ichiro Nonaka, Itsuo Nishioka. Punicaifolin, an ellagitannin from the leaves of *Punica granatum*. *Phytochemistry*. 1985; 24(9):2075-2078. (in Engl)
20. Vinodhini S., Shri preethi M., Nusrath F. A. Thia N. [et al.] Antioxidant and free radical scavenging capacity of extensively used medicinal plant of *Punica granatum*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2016; 9(6):140-146. (in Engl)
21. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii XIV izd. (State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed.) [Elektronnyj resurs]. Federal'naja elektron'naja medicinskaja biblioteka. 2018. URL: <http://www.femb.ru> (data obrashhenija: 15.05.23).