

УДК 615.12

Ш.С. Рамазони,
соискатель кафедры фармацевтической технологии
Таджикского государственного медицинского
университета им. Абуали ибни Сино

Н.В. Чебышев,
д-р биол. наук, акад. РАО, проф. кафедры биологии
Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Л.А. Павлова,,
канд. фармацевт. наук, доц., зав. лабораторией
разработки и доклинических исследований
лекарственных средств НИИ фармации Первого
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Н.Б. Демина,
д-р фармацевт. наук, проф., проф. кафедры
фармацевтической технологии Первого МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России

Д.М. Попов,
д-р фармацевт. наук, проф.

Д.Р. Халифаев,
д-р фармацевт. наук, проф., проф. кафедры
фармацевтической технологии Таджикского
государственного медицинского университета им.
Абуали ибни Сино

Sh.S. Ramazoni,
postgraduate of Avicenna Tajik State Medical University

N.V. Chebishev,
doctor biologic Sciences, Acad. RAE, professor of
department of pharmaceutical technology of medicines
Institute pharmacy technology Institute of I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University

L.A. Pavlova,
K. Pharm. Sciences, Assoc. Prof., head. laboratory
development and preclinical testing of medicines Institute
pharmacy technology Institute of the First Sechenov
Moscow State Medical University

N.B. Demina,
doctor pharmaceutical Sciences, professor, professor.
of department of pharmaceutical technology of medicines
Institute pharmacy technology Institute of the First
Sechenov Moscow State Medical University

D.M. Popov,
doctor pharmaceutical Sciences, professor

D.R. Khalifaev,
doctor pharmaceutical Sciences, professor, professor
of department of pharmaceutical technology of Avicenna
Tajik State Medical University

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КЛУБНЕЙ ТОПИНАМБУРА DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR DRY EXTRACT PRODUCTION FROM JERUSALEM ARTICHOKE TUBERS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Павлова Людмила Анатольевна, канд. фармацевт. наук, доц., зав. лабораторией разработки и доклинических исследований лекарственных средств НИИ фармации Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2

Телефон: + 7 (495) 609-14-00 (доб. 3020)

e-mail: l-a-pavlova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 29.02.2016 г.

Статья принята к печати: 25.04.2016 г.

CONTACT INFORMATION:

Lyudmila Pavlova, K. Pharm. Sciences, associate Professor, head. laboratory development and preclinical testing of medicines Institute pharmacy technology Institute of the First Sechenov Moscow State Medical University

Address: p. 8, bld.2, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991

Tel.: + 7 (495) 609-14-00 (* 3020)

e-mail: l-a-pavlova@yandex.ru

The article received: February 29, 2016.

The article approved for publication: April 25, 2016.

Аннотация. В статье приведены результаты разработки технологии получения сухого экстракта из клубней топинамбура. Показано, что для получения извлечения наиболее перспективно применение метода мацерации с перемешиванием сырья и экстрагента – 20% этанола. Для идентификации использован метод ТСХ, содержание полисахаридов определяли спектрофотометрически. Полученный сухой экстракт перспективен в качестве активной субстанции для разработки лекарственной формы.

Abstract. The article dwells upon the technology of dry extract production from Jerusalem artichoke tubers. The most promising technology is maceration with stirring in 20% ethanol as an extractive solvent. the TLC method was used to identify the major active agents, polysaccharides content was determined spectrophotometrically. The obtained dry extract looks promising as an active substance for a drug formulation development.

Ключевые слова. Клубни топинамбура, экстракция, методы экстракции, сухие экстракты, полисахариды, методы анализа.

Keywords. Tubers of Jerusalem artichoke, extraction, methods of extraction, dry extracts, polysaccharides, and methods of analysis.

Актуальность. Перед современной фармацией поставлена важная задача по увеличению производства и улучшению обеспечения населения медикаментами, изготавливаемыми из сырья культивируемых и дикорастущих лекарственных растений. Поэтому поиск и внедрение в медицинскую практику новых источников сырья растительного происхождения, содержащих различные группы биологически активных веществ, а также разработка технологии их получения является актуальной задачей.

Топинамбур (*Helianthus tuberosus* L.) – ФС РТ 23-0004-15 – в последние годы привлекает внимание благодаря своим полезным свойствам. Его используют в народной медицине различных стран при мочекаменной и желчекаменной болезни, сахарном диабете, подагре, панкреатите, гепатите и холестиците, гастрите с повышенной кислотностью, язве желудка [1]. Фармакологическое и целебное действие топинамбура обусловлено, в первую очередь, высоким содержанием в нем растительных полисахаридов (инулина, пектиновых веществ), а также богатым аминокислотным и минеральным составом [2, 3].

Полисахарид инулин, обладающий высокой биологической активностью, регулирует обмен жиров и углеводов в организме, а также предупреждает энергетический дефицит, что особенно актуально для людей, страдающих сахарным диабетом. При попадании в желудок, инулин под действием хлористоводородной кислоты расщепляется на молекулы фруктозы (для усвоения которой не требуется инсулина) и другие молекулярные фрагменты. Нерасщепленная часть инулина, соединяясь с различными токсинами, кетонами, ацетонами, холестерином, выводится вместе с ними, при этом повышается усвоение минералов и витаминов, оставшихся в организме [3].

В РФ в медицине топинамбур не используется, однако входит в состав биологически активных добавок («Долголет» ОАО «Диод»; «Инулин форте», Эвалар; «Неовитэль», ООО «Планета здоровья-2000»; «Топинамбур хитозановый», ООО «Рязанские просторы» и др.).

Кроме того, имеются технологии получения пектоинулина из клубней топинамбура с использованием ферментного препарата Максазим NNP K [4].

В Таджикистане топинамбур является ценной сельскохозяйственной культурой, признанной приоритетной в Республике, как источник биотоплива (наземная часть) и как ценное лекарственное растительное сырье (клубни).

Цель работы. Разработать технологию получения сухого экстракта из клубней топинамбура, культивируемого в Таджикистане.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования использовали клубни топинамбура, отвечающие требованиям ФС РТ 23-0004-15. Свежее сырье представляет собой клубни грушевидной, веретеновидной или продолговатой овальной формы, массой от 10 до 90 г, цвет клубней – фиолетово-красный, светло-коричневый с почти белыми пятнами неправильной формы [6, 7].

Высушенное сырье – клубни топинамбура представляли собой пластины светло-серого цвета толщиной не более 2 мм, влажностью не более 15%. При подготовке к экстракции их измельчали на лабораторной дробилке NL 1009X/001 (NL SCIENTIFIC, Малайзия) до размера частиц 2–5 мм. Содержание биологически активных соединений оценивали по количеству полисахаридов, которое составляло $21 \pm 2,2\%$ (м).

Сырье экстрагировали в два этапа: первую и вторую экстракцию проводили спиртом этиловым в концентрации 20 или 40%.

Для получения спиртового извлечения использовали противоточную экстракцию в трех экстракторах с делением сырья на неравные части 5 : 3 : 2 (первый метод) и мацерацию при постоянном перемешивании (второй метод). Чистый экстрагент подавали на первый экстрактор, экстрагирование во втором и третьем экстракторе проводили слабыми извлечениями (отпусками), полученными из предыдущего экстрактора.

Полученные по первому методу из каждого экстрактора первые порции представляли собой концентрированные извлечения, их собирали из экстракторов в соотношении 2 : 3 : 5, объединяли, отстаивали в течение трех суток при температуре 18 ± 2 °С, фильтровали и упаривали до объема 40% на вакуум-выпарном аппарате ВУСН1, Германия, при следующих условиях: температура водяной бани – 60 ± 1 °С, разрежение – 175 ± 2 mbar, температура холодильника – 10 ± 2 °С.

Слабое извлечение (отпуск) собирали из третьего экстрактора после съема первой концентрированной порции извлечения.

При экстрагировании вторым методом сырье заливали экстрагентом в соотношении 1 : 5 и оставляли на настаивание в течение суток. После мацерационной паузы подсоединяли мешалку ES-8300D фирмы «Эколаб», скорость вращения которой составляла 100 об/мин (во избежание

измельчения сырья), и перемешивали в течение 2 часов. Полученное извлечение фильтровали и отстаивали при температуре 18 ± 2 °С в плотно закрытом сосуде. После фильтрования извлечение упаривали и сушили аналогично приведенным выше условиям.

Учитывая, что полисахариды хорошо растворимы в воде, для их более полного извлечения из сырья, шрот, оставшихся после спиртовой экстракции, повторно экстрагировали водой, очищенной в течение 4 часов.

Сушка экстракта. Процесс проводили в сублимационной сушилке Heto Dry Winner (Дания) при остаточном давлении $0,1 \pm 0,03$ mbar и комнатной температуре в течение 22–24 часов. Предварительно полученные упаренные извлечения разливали в кюветы по 15 мл и замораживали в морозильной камере при температуре $-24,0 \pm 1,0$ °С в течение 6–8 часов.

Содержание экстрактивных веществ в сырье при использовании различных экстрагентов определяли по ГФ XIII.ОФС 1.5.3.0006.15.

Идентификацию основных действующих веществ в лекарственном растительном сырье проводили методом хроматографии в тонком слое сорбента. Хроматографирование проводили восходящим способом на пластинках «Сорбфил». В качестве детектирующего раствора использовали 20%-ный спиртовой раствор тимола и кислоту серную разведенную [6, 7].

Методика. 1 г клубней топинамбура, измельченных до размера менее 1 мм, помещали в коническую колбу, прибавляли 80 мл воды и нагревали на кипящей водяной бане в течение 45 мин, затем охлаждали и фильтровали через бумагу фильтровальную лабораторную марки «Ф» в мерную колбу вместимостью 100 мл. В колбу с сырьем прибавляли 10 мл воды, промывали сырье водой, фильтровали в ту же мерную колбу, доводили объем раствора водой до метки, перемешивали.

На линию старта хроматографической пластинки наносили по 20 мкл водного извлечения из клубней

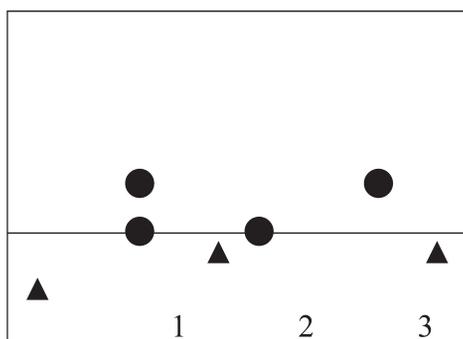


Рис. 1 – Хроматограмма извлечения из сырья топинамбура:

1 – водное извлечение из клубней топинамбура;
2 – 0,5%-ный раствор инулина; 3 – 0,5%-ный раствор фруктозы

топинамбура 1 : 100, 0,5%-ного водного раствора инулина и 0,5%-ного водного раствора фруктозы. Система растворителей изопропанол – вода (4 : 1), детектирование проводили последовательной обработкой 20%-ным раствором тимола в спирте этиловом 96%-ном и кислотой серной разведенной. Извлечение из сырья топинамбура соответствует зонам адсорбции красно-оранжевого цвета с $R_f 0,62$ (инулин) и $0,68$ (фруктоза) (рис.1).

Методика количественного определения полисахаридов в сырье, извлечениях, сухом экстракте. Определение суммарного содержания полисахаридов в сырье, сухих экстрактах из клубней топинамбура в пересчете на инулин проводили на спектрофотометре «Cary 50» ($D = 483 \pm 2$ нм), в кювете с толщиной слоя 10 мм, в качестве раствора сравнения использовали воду.

Определение суммы полисахаридов в сухом сырье [6, 7]. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья, прошедшего через сито с отверстиями диаметром 2 мм, помещали в коническую колбу вместимостью 300 мл, прибавляли 60 мл воды и нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин с обратным холодильником, охлаждали при комнатной температуре в течение 5 мин. Полученное извлечение фильтровали через бумагу фильтровальную лабораторную марки «Ф» в мерную колбу вместимостью 200 мл. Сырье в конической колбе промывали 10 мл воды, промывные воды фильтровали в ту же мерную колбу. Экстракцию повторяли дважды, нагревая в течение 15 мин с 30 мл воды очищенной, переносили сырье на бумагу фильтровальную лабораторную марки «Ф», промывали шрот в колбе два раза водой очищенной (по 10 мл), затем промывали сырье на фильтре, используя промывные воды.

К полученному извлечению прибавляли 2 мл 10%-ного раствора свинца ацетата, перемешивали и оставляли на 10 минут, затем прибавляли 2 мл 5%-ного раствора натрия фосфата, перемешивали, оставляли на 5 мин. Доводили объем раствора в колбе водой до метки, перемешивали (раствор А).

Раствор А фильтровали через бумажный складчатый фильтр, отбрасывая первые 10–15 мл фильтрата. После чего 5 мл фильтрата из клубней топинамбура помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора в колбе водой до метки, перемешивали (раствор Б).

В две конические колбы вместимостью 50 мл отмеривали по 5 мл 0,1%-ного спиртового раствора резорцина и по 10 мл 30%-ного раствора кислоты хлористоводородной. В первую колбу отмеривали 5 мл раствора Б (анализируемый раствор), во вторую – 5 мл воды (раствор сравнения). Обе конические колбы нагревали на водяной бане до 80 °С в течение 20 мин, охлаждали до комнатной температуры. Содержимое колб количественно переносили

в мерные колбы вместимостью 25 мл, доводили объем раствора в колбах 30%-ным раствором кислоты хлористоводородной до метки, перемешивали [2].

Измеряли оптическую плотность анализируемого раствора.

Содержание суммы фруктозанов и фруктозидов в пересчете на инулин и абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \times 200 \times 100 \times 25 \times 100}{498 \times m \times 5 \times 5 \times (100 - W)} = \frac{D \times 2\,000\,000}{498 \times m \times (100 - W)}$$

где D — оптическая плотность испытуемого раствора; 498 — удельный показатель поглощения продуктов реакции взаимодействия инулина с резорцином в кислой среде;

W — потеря в массе при высушивании сырья, %; m — масса сырья, г.

Определение суммы полисахаридов в извлечениях. Из полученного извлечения брали 4 мл и далее поступали, как описано выше.

Содержание суммы фруктозанов и фруктозидов в извлечениях в пересчете на инулин в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \times 200 \times 100 \times 25}{498 \times a \times 5 \times 5} - \frac{D \times 2\,000\,000}{498 \times a}$$

где D — оптическая плотность испытуемого раствора; 498 — удельный показатель поглощения продуктов реакции взаимодействия инулина с резорцином в кислой среде;

a — количество миллилитров извлечения, взятое на анализ.

Определение суммы полисахаридов в сухих экстрактах. Из полученного экстракта брали 0,4 г (точная навеска) полученного экстракта, поступали далее, как описано выше.

Содержание суммы фруктозанов и фруктозидов в сухом экстракте в пересчете на инулин в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{D \times 200 \times 100 \times 25 \times 100}{498 \times m \times 10 \times 5 \times (100 - W)} = \frac{D \times 2\,000\,000}{498 \times m \times a \times (100 - W)}$$

где D — оптическая плотность испытуемого раствора; 498 — удельный показатель поглощения продуктов реакции взаимодействия инулина с резорцином в кислой среде;

m — масса сырья, г;

W — потеря в массе при высушивании сырья, %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе экспериментальных исследований выявлено, что содержание экстрактивных веществ в извлечениях из клубней топинамбура незначительно отличается в зависимости от концентрации экстрагента. При экстракции высушенного сырья 40%-ным этанолом, содержание полисахаридов составило $15,76 \pm 0,31\%$, что ниже, чем при экстракции 20%-ным этанолом — $17,41 \pm 0,55\%$.

Таблица 1

Содержание экстрактивных веществ и полисахаридов в клубнях топинамбура

Экстрагент	Экстрактивные вещества	Сумма полисахаридов
Спирт этиловый 40%-ный	$23,43 \pm 1,23\%$	$15,76 \pm 0,31$
Спирт этиловый 20%-ный	$25,12 \pm 1,10\%$	$17,41 \pm 0,55$

Методом ТСХ жидких извлечений из клубней топинамбура и сухих экстрактов, полученных при помощи различных экстрагентов, на хроматограмме обнаруживаются пятна с R_f 0,62, соответствующие инулину и 0,68, соответствующие фруктозе, что свидетельствует об извлечении этих биологически активных веществ выбранными экстрагентами.

Данные результатов по определению полисахаридов в извлечениях при использовании первого и второго вариантов экстракции представлены в таблицах 2, 3.

Как видно из табл. 2, основное количество суммы полисахаридов экстрагируется с первой порцией экстрагента при любой его концентрации. Последующее добавление экстрагента обеспечивает экстракцию значительно меньшего, по сравнению с первым, количества полисахаридов, и им можно пренебречь.

При анализе данных табл. 2 можно отметить, что экстракция 20%-ным этанолом эффективнее экстракции 40%-ным спиртом этиловым.

Таблица 2

Экстракция полисахаридов из клубней топинамбура методом противоточной экстракции (вариант 1)

Экстрагенты	Сумма полисахаридов, в %, в первой концентрированной порции извлечения из третьего экстрактора, 1 этап	Сумма полисахаридов, в %, в слабом извлечении из третьего экстрактора, %	Сумма полисахаридов в водном извлечении
Спирт 20%-ный	$11,9 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1$
Спирт 40%-ный	$9,5 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,1$

Таблица 3

Экстракция полисахаридов из клубней топинамбура методом мацерации с постоянным перемешиванием (вариант 2)

	Сумма полисахаридов в спиртовом извлечении, %	Сумма полисахаридов в водном извлечении, %
Спирт 20%-ный	15,4±0,1	1,5±0,2
Спирт 40%-ный	12,4±0,2	2,2±0,2

Результаты, приведенные в таблицах 2 и 3, свидетельствуют о преимуществе второго варианта экстрагирования сырья топинамбура: извлеченная спиртом этиловым – сумма полисахаридов выше, максимально она составляет 15,4±0,1 при экстракции 20%-ным спиртом.

В результате технологического процесса были получены сухие экстракты по первому и по второму варианту и оценено в них количество и содержание полисахаридов (табл. 4).

Таблица 4

Содержание полисахаридов в сухом экстракте клубней топинамбура, полученном по различным технологическим схемам

Экстрагенты	Методы извлечения			
	Вариант 1		Вариант 2	
	Количество полисахаридов, г	Сумма полисахаридов, %	Количество полисахаридов, г	Сумма полисахаридов, %
Спирт 20%-ный	21,6±0,5	36,09±0,19	22,14±0,7	36,9±1,1
Спирт 40%-ный	16,07±0,8	32,73±0,25	17,75±1,0	31,13±0,15

Полученный сухой экстракт представлял собой легкий сыпучий порошок светло-коричневого цвета с характерным запахом, гигроскопичен. Содержание влаги в сухом экстракте, определенное в соответствии с ГФ XIII.ОФС 1.5.3.0007.15 издания, составило 4,65±0,03%.

Экспериментально обнаруженное количество полисахаридов в сухом экстракте топинамбура, полученном с использованием 20%-ного спирта этилового, составило 36,09 ±0,19%. При использовании в качестве экстрагента 40%-ного спирта этилового эта величина составила 32,73±0,25%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного эксперимента установлено, что для получения экстракта клубней топинамбура наиболее перспективно применение

метода мацерации с перемешиванием сырья и экстрагента – 20%-ного этанола.

Разработаны методики идентификации (ТСХ) и количественного определения полисахаридов (УФ СПФ) в сырье, жидких извлечениях, готовом сухом экстракте.

Полученный сухой экстракт содержит 36,09 ±0,19% полисахаридов, может быть использован в качестве активной субстанции для разработки лекарственной формы.

Список литературы

1. Зеленков В.Н. Медико-биологические свойства концентрата топинамбура (сушеного) и опыт применения БАД на его основе в медицинской практике / В.Н. Зеленков // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения : материалы IV междунар. съезда 29 июня – 1 июля 2000 г. Великий Новгород. 2000. С. 158-163. [Zelenkov V.N. Biomedical properties of a concentrate of Jerusalem artichoke (dried) and experience of using dietary SUPPLEMENTS on its basis in medical practice / V.N. Zelenkov // Actual problems of creation of new medicinal preparations of plant origin. Materials of the 4th Intern. Congress June 29 – July 1, 2000. Led. Novgorod, 2000. Pp. 158-163.]
2. Белецкая О.А. Биологически активная пищевая добавка – концентрат топинамбура в профилактике и реабилитации: иммунокоррекция у часто и длительно болеющих детей, больных инсулинзависимым сахарным диабетом и больных с постгриппозными состояниями / Е.А. Жук, В.А. Голинок и др. // Экология человека: пищевые технологии и продукты на пороге XXI века : тез. докл. V Междунар. симпоз. 18–21 сент. 1997 г. М. Пятигорск. С. 43-45. [Beletskaya O.A. Biologically active food Supplement is a concentrate of Jerusalem artichoke in prevention and rehabilitation : immunotherapy in frequently and chronically ill children, patients with insulin-dependent diabetes mellitus and patients with post-States / E.A. Zhuk, V.A. Golino and others // human Ecology: food technology and products on the threshold of XXI century : proc. Dokl. The V Intern. Symposium. 18-21 Sept. 1997. M. Pyatigorsk. Pp. 43-45.]
3. Аканов А.Б. Коррекция топинамбуром уровня глюкозы в крови у крыс с аллоксановым диабетом / А.Б. Аканов, Д.Д. Мухамбетов, А.Б. Жогмалиева и др. // Человек и лекарство : тез. докл. V Рос. нац. конгр. 21-25 апр. 1998 г. М. 1998. С. 342. [Akanov A.B. Correction of the Jerusalem artichoke to the level of blood glucose in rats with alloxan diabetes / D.D. Mukhambetov, A.B. Ahmadieva etc. // Man and medicine : abstracts. Dokl. 5 ROS. NAT. congruence. 21-25 APR. 1998. M. 1998. S. 342.]
4. Кисиева М.Т. Выбор условий извлечения пектина из клубней топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.) с использованием ферментного препарата Максазим

- NNP K / М.Т. Кисиева, Н.С. Зяблицева, В.А. Компанцев и др. // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2010; № 4: С. 237-239.
 [Kisieva M.T. The Selection of the extraction conditions of pectin from tubers of Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) using enzyme preparation Maksim NNP K / М.Т. Кисиева., Н.С. Зяблитсева, В.А. Комантсев and others // Bulletin PFUR. Series: Medicine. 2010; No. 4: 237-239.]
5. Рамазони Ш.С. Разработка комплексной технологии получения сухого экстракта из клубней топинамбура / Ш.С. Рамазони, Д.Р. Халифаев, Л.А. Павлова, Д.М. Попов // Вклад медицинской науки в оздоровление семьи : Материалы 63-й научно-практической конференции с международным участием в г. Душанбе. 2015. С. 130-131.
 [Ramazani Sh.S. The Development of complex technology of obtaining dry extract from Jerusalem artichoke tubers / Sh.S. Ramazani, D.R. Khalifaev, L.A. Pavlova, D.M. Popov // The Contribution of medical science to the improvement of the family : proceedings of the 63rd scientific and practical conference with international participation Dushanbe. 2015. Pp. 130-131.]
6. Топинамбура клубни свежие. *Helianthus tuberosus*. ФС РТ 23-0004-15.- 17 04.- 2015.
 [Jerusalem artichoke tubers fresh. *Helianthus tuberosus*. FS RT 23-0004-15.- 17 04.- 2015.]
7. Сафарзода Р.Ш. Получение и стандартизация настоек гомеопатической матричной из свежих клубней топинамбура / Р.Ш. Сафарзода, Д.Р. Халифаев, Д.М. Попов // Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине : тез. докл. III науч.-практ. конф. М. 2015.
 [Safarzoda R.Sh. Obtaining and standardization of homeopathic matrix tinctures of fresh tubers of Jerusalem artichoke / R.Sh. Safarzoda, D.R. Khalifaev, D.M. Popov // Modern aspects of the use of vegetable raw materials and raw materials of natural origin in medicine : proc. Dokl. 3rd scientific.-practical. Conf. Moscow. 2015.]