

Я.К. Левая¹, Г.А. Атажанова^{1,2*}, С.А. Ивасенко¹, А.О. Сапиева³, М.К. Смагулов²

¹ Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан;

² Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова, Караганда, Казахстан;

³ Медицинский университет «Астана», Астана, Казахстан

*Автор для корреспонденции: g-atazhanova@mail.ru

Розмариновая кислота из *Salvia stepposa* и ее антирадикальная активность

Растения рода Шалфей (*Salvia* L., семейство *Lamiaceae*) включают 700 видов, которые широко применяются в народной медицине многих стран как лекарственное сырье. В настоящее время в Государственную фармакопею Республики Казахстан включен только Шалфей лекарственный (*Salvia officinalis* L.), однако в естественных условиях Центрального Казахстана этот вид не произрастает. В качестве замещающего растения нами предложен Шалфей степной (*Salvia stepposa* Des.-Shost.), широко распространенный на территории Республики Казахстан, имеющий значительные сырьевые ресурсы и обладающий сравнительно выраженными антимикробными, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами за счет мажорного компонента в своем составе фенилпропаноида розмариновой кислоты. Экстракция сырья впервые проведена различными методами с использованием ультразвуковой кавитации, микроволновой экстракции и мацерации с использованием водно-этанольных растворов. Методом ВЭЖХ проведено определение содержания розмариновой кислоты в сухих экстрактах шалфея степного. Максимальный выход экстрактов отмечен при микроволновой экстракции 40 %-ным этиловым спиртом. Для последующей стандартизации лекарственных средств на основе шалфея степного нами был выделен и идентифицирован основной компонент — розмариновая кислота, которая обладает антирадикальной активностью.

Ключевые слова: шалфей, фенилпропаноид, розмариновая кислота, ВЭЖХ, антирадикальная активность.

Введение

Фенилпропаноиды — природные ароматические соединения фенольного характера, содержащиеся в структуре один или несколько С6–С3 фрагментов. Фенилпропаноиды выделены в отдельный класс природных химических соединений сравнительно недавно. Учитывая широкое распространение фенилпропаноидных соединений в растениях, их необходимо изучить как ведущие группы соединений с позиции получения лекарственных средств. Розмариновая кислота представляет собой фенилпропаноид, распространенный во многих видах высших растений.

Несмотря на разнообразие современных принципов создания лекарственных средств, поиск перспективных соединений среди веществ растительного происхождения продолжает оставаться одним из основополагающих при разработке высокоэффективных и безопасных лечебно-профилактических препаратов. В настоящее время фенилпропаноидные соединения растений рассматриваются как новый класс низкомолекулярных веществ.

Фенилпропаноиды являются перспективным источником адаптогенных, тонизирующих, иммуномодулирующих, гепатопротекторных и антиоксидантных лекарственных средств. Фенилпропаноиды введены проф. В.А. Куркиным в фармакогнозию как самостоятельный класс биологически активных соединений с точки зрения физико-химических, химических свойств, биосинтеза, спектра фармакологической активности в 1992 году, что нашло отражение в химической классификации лекарственных растений, а также в учебнике «Фармакогнозия» [1–4]. Также В.А. Куркин — создатель 20 новых лекарственных средств на основе фенилпропаноидного сырья эхинацеи пурпурной, родиолы розовой, расторопши пятнистой, Melissa лекарственной, сирени обыкновенной и др. [5–13].

Фенилпропаноид розмариновая кислота представляет собой сложный эфир кофейной кислоты и 3,4-дигидроксифенилмолочной кислоты, которая обычно продуцируется некоторыми ароматическими и лекарственными растениями, принадлежащими к разным семействам, например, *Lamiaceae*, *Boraginaceae*, *Ariaceae* [14]. Соединение обладает множественными биологическими эффектами, среди которых антиоксидантный, мембранотропный, радиозащитный и противовоспалительный [15]. Ранее скрининг растений на содержание фенилпропаноидных соединений и их выделение в Казахстане не проводились.

Шалфеей степной является новым источником для выделения розмариновой кислоты, которая представляет интерес для фармации и медицины как вещество со сравнительно высокой противовоспалительной, антиоксидантной, противовирусной, антигерпетической, антиаллергической, противоопухолевой активностями при низкой токсичности.

Материалы и методы

Дикорастущее растение флоры Казахстана *Salvia stepposa* Des.-Schost (Шалфей степной) собрано в экспедиционных выездах по Карагандинской области, Республика Казахстан, координаты сбора (N 49,88898; E 73,15569) в фазе бутонизации и цветения в июле–августе 2023 года.

Тонкослойная хроматография была выполнена в соответствии с ГФ РК, т. 1, 2.2.27. С использованием пластин «Сорбфил ПТСХ-АФ-А-УФ», длина волны УФ 366 нм, система растворителей хлороформ–метанол–вода, 26:14:3.

Анализ полифенольных соединений экстрактов проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в сочетании с ультрафиолетовым детектором (УФ) и тандемной масс-спектрометрией в реальном времени (ESI-MS/MS).

Анализ выполняли на жидкостном хроматографе «Agilent 1260 Infinity HPLC system» (Agilent Technologies, США), оборудованном четырехканальным насосом G1311C 1260 Pump VL, автосамплером G1329B 1260 ALS, термостатом колонки G1316A 1260 TCC; детектором с переменной длиной волны G1314C 1260 VWD VL + и масс-спектрометром G6130A Quadrupole LC-MS/MS. Использовалось программное обеспечение ChemStation с управлением Windows NT.

Спектры ЯМР записывали на спектрометрах «Bruker DRX-600» (рабочая частота — 600.30 МГц для ^1H).

Определение антирадикальной активности (далее — АРА) розмариновой кислоты проводили методом ингибирования реакции 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилрадикала (DPPH). 0,1 мл спиртового раствора розмариновой кислоты в диапазоне концентраций 0,25; 0,5; 0,75 и 1,0 мг/мл добавляли к 3 мл $6 \times 10^{-5}\text{M}$ раствора радикала. Одним из условий успешного проведения эксперимента является проведение реакции в темноте, в связи с выраженной АРА розмариновой кислоты. Для пролонгирования времени протекания реакции пробирки для центрифугирования помещаются в штатив, который предварительно заворачивается в черный полиэтилен для создания темноты реакционной смеси. После перемешивания растворы оставляли в темноте на 30 мин, далее измеряли оптическую плотность растворов при 520 нм. Значения АРА (%) определяли по формуле (1):

$$APA = A_0 - A_t / A_0 \times 100 (\%), \quad (1)$$

где A_0 — значение оптической плотности контрольной пробы; A_t — величина оптической плотности при определенной концентрации исследуемого раствора. В качестве стандарта использовали бутилгидроксианизол (ВНА).

Результаты и их обсуждение

Ранее нами установлено, что водно-этанольные экстракты шалфея степного обладают различным спектром биологической активности и на их основе разработаны таблетки для рассасывания [16]. Экстракция сырья впервые проведена различными методами с использованием ультразвуковой кавитации, микроволновой экстракции и мацерации с использованием водно-этанольных растворов.

Методом ВЭЖХ проведено определение розмариновой кислоты в сухих экстрактах шалфея степного, полученных различными методами, и путем сравнения времени ее удерживания со стандартом розмариновой кислоты. Максимальный выход экстрактов отмечен при микроволновой экстракции 40%-ным этиловым спиртом. Результаты приведены в таблице 1.

Для максимального выделения фенилпропаноида розмариновой кислоты необходимо проводить мацерацию надземной части шалфея степного 40%-ным этиловым спиртом. Анализ ВЭЖХ данных экстрактов показал, что экстракт шалфея степного, полученный мацерацией, имеет большее содержание розмариновой кислоты среди представленных экстрактов и составляет 6,14 % в пересчете на массу экстракта.

Далее проводили выделение розмариновой кислоты аналогично способу ее получения из травы шалфея мутовчатого [17], но в данном патенте сырье предварительно экстрагировалось 70 %-ным этиловым спиртом. Нами получен готовый продукт с выходом 0,5 % от массы воздушно-сухого сы-

рья. Выделенную кристаллическую розмариновую кислоту далее идентифицируют аналитическим анализом ТСХ в системе растворителей хлороформ–метанол–вода, 26:14:3. Розмариновая кислота проявляется на хроматограмме в УФ-свете при длине волны в 366 нм в виде одного доминирующего ярко-голубого флуоресцирующего пятна, величина R_f составляет 0,5. Полученная розмариновая кислота имеет физико-химические и спектральные характеристики, соответствующие индивидуальному соединению.

Т а б л и ц а 1

Содержание розмариновой кислоты в сухих экстрактах шалфея степного, полученных различными методами

№ п/п	Время удерживания розмариновой кислоты	Наименование экстракта	Количественное содержание, %
1	17.070	Экстракт шалфея степного, полученного мацерацией 40%-ным этиловым спиртом	6,14±0,230
2	17.070	Экстракт шалфея степного, полученного микроволновой экстракцией 40%-ным этиловым спиртом	6,092±0,176
3	17.070	Экстракт шалфея степного, полученного ультразвуковой кавитацией 40%-ным этиловым спиртом	5,53±0,089

Выделенная розмариновая кислота представляет светло-желтое аморфное вещество состава $C_{18}H_{16}O_8$. 1H NMR (DMSO-d₆, 600 МГц, J, Гц): 7.02 (д, 2.0 Гц, Н-2), 6.73 (д, 8.1 Гц, Н-5), 6.92 (дд, 8.2 Гц, 2.1 Гц, Н-6), 7.35 (д, 15.9 Гц, Н-7), 6.16 (д, 15.9 Гц, Н-8), 6.65 (д, 2.1 Гц, Н-2'), 6.58 (д, 8.0 Гц, Н-5'), 6.47 (дд, 8.0 Гц, 2.0 Гц, Н-6'), 2.73 (дд, 14.4 Гц, 10.1 Гц, Н-7'), 2.99 (дд, 14.4 Гц, 3.1 Гц, Н-7'), 4.81 (дд, 10.0 Гц, 3.1 Гц, Н-8').

Проведена оценка АРА выделенной розмариновой кислоты. Исследование способности розмариновой кислоты улавливать радикалы было количественно оценено путем определения реакционной способности радикала DPPH с розмариновой кислотой при 520 нм. Данные по проценту ингибирования свободных радикалов DPPH представлены в таблице 2 и на рисунке.

Т а б л и ц а 2

Процент ингибирования свободных радикалов DPPH розмариновой кислотой и ВНА

Концентрация раствора, мг/мл	Ингибирование розмариновой кислотой, %	Ингибирование стандарта ВНА, %
0,25	32,76	80,7
0,5	68,96	80,3
0,75	88,01	80,5
1	89,45	80,7

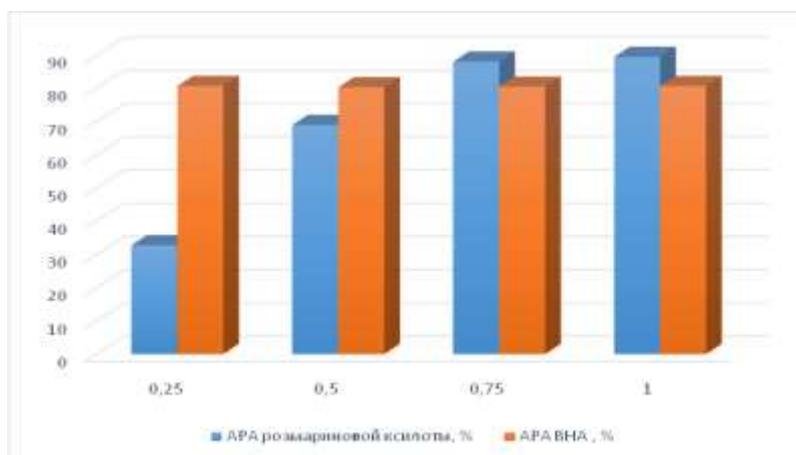


Рисунок. Антирадикальная активность розмариновой кислоты и стандарта ВНА

Ингибирование DPPH розмариновой кислотой колебалось от 32,76% до 89,45% при концентрациях от 0,25 мг/мл до 1 мг/мл. Высокой АРА обладает розмариновая кислота при концентрациях 0,75 мг/мл и 1 мг/мл, процент удаления свободных радикалов составляет 88,01 % и 89,45 % соответственно. АРА розмариновой кислоты значительно превосходит стандартный образец ВНА в тех же концентрациях, что свидетельствует о высокой антирадикальной способности.

Заключение

Розмариновая кислота представляет собой природное фенольное соединение, обладающее многими биологическими свойствами, такими как ингибирование ВИЧ-1, противоопухолевым и противовоспалительным действием. В данной статье предложено выделение розмариновой кислоты из *Salvia stepposa*, проведена оценка ее антирадикальной активности в отношении DPPH радикала. Исходя из литературных данных, ранее выделение розмариновой кислоты из шалфея степного, произрастающего на территории Республики Казахстан, не проводилось.

Установлено, что выделенная розмариновая кислота имеет физико-химические и спектральные характеристики, схожие с индивидуальным веществом, а также обладает высокой антирадикальной активностью в концентрациях 0,75 мг/мл и 1 мг/мл.

Данная работа была выполнена в рамках грантового проекта АР1677164 «Разработка новых космецевтических средств антиоксидантного действия на основе отечественного растительного сырья на 2023–2025 гг.», выданного Комитетом науки Министерства науки и высшего образования.

Список литературы

- 1 Куркин В.А. Фармакогнозия: учеб. для студ. фармацев. вузов (факультетов) / В.А. Куркин. – М.: Стандарт, 2020. — 1278 с.
- 2 Куркин В.А. Фармакогнозия как методологическая основа доказательной фитотерапии / В.А. Куркин // Изв. Самар. науч. центра РАН. — 2015. — Т. 17. № 5–2. — С. 592–596.
- 3 Куркин В.А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений / В.А. Куркин // Фармация. — 2002. — Т. 50, № 2. — С. 8–16.
- 4 Куркин В.А. Фенилпропаноиды как важнейшие метаболиты в биосинтезе фенольных соединений / В.А. Куркин // В сб. «От биохимии растений к биохимии человека»: Междунар. науч. конф. — М., 2022. — С. 195–199.
- 5 Куркин В.А. Сироп черники обыкновенной / В.А. Куркин, Т.К. Рязанова // Патент RU 2484671 С1, 20.06.2013. Заявка № 2011146295/13 от 15.11.2011.
- 6 Алексеева А.В. Способ получения средства «Мелиссы настойка» / А.В. Алексеева, Л.И. Мазур, В.А. Куркин, Е.В. Авдеева // Патент RU 2441665 С1, 10.02.2012. Заявка № 2010135471/15 от 24.08.2010.
- 7 Куркин В.А. Лекарственное средство для лечения иммунодефицитных состояний / В.А. Куркин, Л.Д. Климова, Е.И. Вельмьякина // Патент RU 2468810 С1, 10.12.2012. Заявка № 2011109427/15 от 11.03.2011.
- 8 Куркин В.А. Способ получения расторопши экстракта сухого / В.А. Куркин // Патент RU 2424818 С1, 27.07.2011. Заявка № 2009143217/15 от 25.11.2009.
- 9 Куркин В.А. Способ получения лавандозида / В.А. Куркин, М.Х. Ламрини, Ф.Ш. Сатдарова // Патент RU 2367431 С1, 20.09.2009. Заявка № 2008116406/15 от 24.04.2008.
- 10 Куркин В.А. Способ получения средства «Настойка лимонника» / В.А. Куркин, Ф.Ш. Сатдарова, А.В. Дубишев // Патент RU 2368388 С1, 27.09.2009. Заявка № 2008116407/15 от 24.04.2008.
- 11 Куркин В.А. Способ получения средства, обладающего антидепрессантной активностью / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, А.В. Дубишев, Д.В. Кадацкая // Патент RU 2327481 С1, 27.06.2008. Заявка № 2006132426/15 от 08.09.2006.
- 12 Куркин В.А. Способ получения иммуномодулирующего средства / В.А. Куркин, В.Н. Ежков, А.В. Жестков // Патент RU 2288732 С1, 10.12.2006. Заявка № 2005127149/15 от 29.08.2005.
- 13 Куркин В.А. Способ получения вещества, обладающего ноотропной активностью / В.А. Куркин, А.В. Дубишев, В.Н. Ежков, И.Н. Титова // Патент RU 2288733 С1, 10.12.2006. Заявка № 2005125170/15 от 08.08.2005.
- 14 Guan H. Comprehensive Review of Rosmarinic Acid: From Phytochemistry to Pharmacology and Its New Insight / H. Guan, W. Luo, B. Bao, Y. Cao, F. Cheng, S. Yu, Q. Fan, L. Zhang, Q. Wu, M.A. Shan // Molecules. — 2022. — Vol. 27. — P. 3292. <https://doi.org/10.3390/molecules27103292>
- 15 Noor S. Biomedical features and therapeutic potential of rosmarinic acid / S. Noor, T. Mohammad, M.A. Rub, A. Raza, N. Azum, D.K. Yadav, M.I. Hassan, A.M. Asiri // Arch. Pharm. Res. — 2022. — Vol. 45. — P. 205–228. <https://doi.org/10.1007/s12272-022-01378-2>
- 16 Левая Я.К. Фармацевтическая разработка готовой лекарственной формы на основе биологически активных веществ шалфея степного: дисс. PhD / Я.К. Левая. — Алматы, 2023. — 142 с.

Я.К. Левая, Г.А. Атажанова, С.А. Ивасенко, А.О. Сапиева, М.К. Смагулов

***Salvia stepposa* розмарин қышқылы және оның антирадикалды белсенділігі**

Шалфей тұқымдасы өсімдіктерінің (*Salvia* L., *Lamiaceae* тұқымдасы) 700 түрі бар, олар көптеген елдердің халық медицинасында дәрілік шикізат ретінде кеңінен қолданылады. Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясына тек емдік шалфей (*Salvia officinalis* L.) енгізілген, бірақ бұл түр Орталық Қазақстанның табиғи жағдайында өспейді. Біз алмастыратын өсімдік ретінде Қазақстан Республикасының аумағында кеңінен таралған, айтарлықтай шикізат ресурстары бар және құрамында фенилпропаноидты розмарин қышқылының негізгі компоненті есебінен салыстырмалы түрде айқын микробқақарсы, қабынуғақарсы, антиоксиданттық қасиеттері бар дала шалфейін (*Salvia stepposa* Des.-Shost.) ұсындық. Шикізатты экстракциялау алғаш рет ультрадыбыстық кавитацияны, микротолқынды экстракцияны және сулы-этанол ерітінділерін пайдаланып, мацерацияны қолдану арқылы әртүрлі әдістермен жүргізілді. ЖӨСХ әдісімен дала шалфейінің құрғақ экстракциядағы розмарин қышқылының құрамы анықталды. Экстракттердің максималды шығымы микротолқынды экстракцияда 40% этил спиртінде байқалады. Дала шалфейінің негізіндегі дәрілік заттарды кейіннен стандарттау үшін біз антирадикалды белсенділікке ие негізгі компонент — розмарин қышқылын бөліп, анықтадық.

Кілт сөздер: шалфей, фенилпропаноид, розмарин қышқылы, ЖӨСХ, антирадикалды белсенділік.

Ya.K. Levaya, G.A. Atazhanova, S.A. Ivashenko, A.O. Sapiyeva, M.K. Smagulov

Rosmarinic acid from *Salvia stepposa* and its antiradical activity

Plants of the genus Sage (*Salvia* L., family *Lamiaceae*) include 700 species, which are widely used in folk medicine in many countries as medicinal raw materials. Currently, only medicinal sage (*Salvia officinalis* L.) is included in the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, but this species does not grow in the natural conditions of Central Kazakhstan. As a replacement plant, we have proposed steppe sage (*Salvia stepposa* Des.-Shost.), which is widespread in the Republic of Kazakhstan, has significant raw material resources and has relatively pronounced antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant properties due to the major component in its composition, the phenylpropanoid rosmarinic acid. Extraction of raw materials was carried out for the first time using various methods using ultrasonic cavitation, microwave extraction and maceration using water-ethanol solutions. The HPLC method was used to determine the content of rosmarinic acid in dry extracts of steppe sage. The maximum yield of extracts was observed during microwave extraction with 40% ethyl alcohol. For the subsequent standardization of medicines based on steppe sage, we isolated and identified the main component — rosmarinic acid, which has antiradical activity.

Keywords: sage, phenylpropanoid, rosmarinic acid, HPLC, antiradical activity.

References

- 1 Kurkin, V.A. (2020). *Farmakognoziia: uchebnik dlia studentov farmatsevticheskikh vuzov (fakultetov) [Pharmacognosy: a textbook for students of pharmaceutical universities (faculties)]*. Moscow: Standart [in Russian].
- 2 Kurkin, V.A. (2015). Farmakognoziia kak metodologicheskaiia osnova dokazatelnoi fitoterapii [Pharmacognosy as a methodological basis for evidence-based herbal medicine]. *Izvestiia Samarskogo nauchnogo tsentra RAN — News of the Samara Scientific Center of RAS*, 17, 5–2; 592–596 [in Russian].
- 3 Kurkin, V.A. (2002). Sovremennye aspekty khimicheskoi klassifikatsii biologicheskii aktivnykh soedinenii lekarstvennykh rastenii [Modern aspects of the chemical classification of biologically active compounds of medicinal plants]. *Farmatsiia — Pharmacy*, 50(2), 8–16 [in Russian].
- 4 Kurkin, V.A. (2022). Fenilpropanoidy kak vazhneishie metabolity v biosinteze fenolnykh soedinenii [Phenylpropanoids as the most important metabolites in the biosynthesis of phenolic compounds]. *V sbornike «Ot biokhimii rastenii k biokhimii cheloveka»: Mezhdunarodnaia nauchnaia konferentsiia — In Book From plant biochemistry to human biochemistry*. Moscow, 195–199 [in Russian].
- 5 Kurkin, V.A., & Ryazanova, T.K. (2011). *Sirop cherniki obyknovnoii [Common blueberry syrup]*. Patent RU 2484671 C1, 06/20/2013. Application No. 2011146295/13 dated November 15, 2011 [in Russian].
- 6 Alekseeva, A.V., Mazur, L.I., Kurkin, & V.A., Avdeeva, E.V. (2010). *Sposob poluchenii sredstva «Melissa nastoika» [Method for obtaining the remedy “Melissa tincture”]*. Patent RU 2441665 C1, 02/10/2012. Application No. 2010135471/15 dated 08/24/2010 [in Russian].

- 7 Kurkin, V.A., Klimova, L.D. & Velmyaykina, E.I. (2011). *Lekarstvennoe sredstvo dlia lecheniia immunodefitsitnykh sostoianii [Medicine for the treatment of immunodeficiency states]*. Patent RU 2468810 C1, 12/10/2012. Application No. 2011109427/15 dated 03/11/2011 [in Russian].
- 8 Kurkin, V.A. (2009). *Sposob polucheniia rastoropshi ekstrakta sukhogo [Method for obtaining dry milk thistle extract]*. Patent RU 2424818 C1, 07.27.2011. Application No. 2009143217/15 dated 25/11/2009 [in Russian].
- 9 Kurkin, V.A., Lamrini, M.Kh. & Satdarova, F.Sh. (2008). *Sposob polucheniia lavandozida [Method for obtaining lavender]*. Patent RU 2367431 C1, 09/20/2009. Application No. 2008116406/15 dated 04/24/2008 [in Russian].
- 10 Kurkin, V.A., Satdarova, F.Sh. & Dubishchev, A.V. (2008). *Sposob polucheniia sredstva "Nastoika limonnika" [Method for obtaining the product "Schisandra Tincture"]*. Patent RU 2368388 C1, 09/27/2009. Application No. 2008116407/15 dated 04/24/2008 [in Russian].
- 11 Kurkin, V.A., Pravdivtseva, O.E., Dubishchev, A.V. & Kadatskaya, D.V. (2006). *Sposob polucheniia sredstva, obladaiushchego antidepressantnoi aktivnostiu [Method for obtaining a drug with antidepressant activity]*. Patent RU 2327481 C1, 06.27.2008. Application No. 2006132426/15 dated 09/08/2006 [in Russian].
- 12 Kurkin, V.A., Ezhkov, V.N. & Zhestkov, A.V. (2005). *Sposob polucheniia immunomoduliruiushchego sredstva [Method for obtaining an immunomodulatory agent]*. Patent RU 2288732 C1, 12/10/2006. Application No. 2005127149/15 dated 08/29/2005 [in Russian].
- 13 Kurkin, V.A., Dubishchev, A.V., Ezhkov, V.N. & Titova, I.N. (2006). *Sposob polucheniia veshchestva, obladaiushchego nootropnoi aktivnostiu [Method for obtaining a substance with nootropic activity]*. Patent RU 2288733 C1, 12/10/2006. Application No. 2005125170/15 dated 08.08.2005 [in Russian].
- 14 Guan, H., Luo, W., Bao, B., Cao, Y., Cheng, F., Yu, S., Fan, Q., Zhang, L., Wu, Q., & Shan, M.A. (2022). Comprehensive Review of Rosmarinic Acid: From Phytochemistry to Pharmacology and Its New Insight. *Molecules*, 27; 3292. <https://doi.org/10.3390/molecules27103292>
- 15 Noor, S., Mohammad, T., Rub, M.A., Raza, A., Azum, N., Yadav, D.K., Hassan, M.I., & Asiri, A.M. (2022). Biomedical features and therapeutic potential of rosmarinic acid. *Arch. Pharm. Res.*, 45; 205–228. <https://doi.org/10.1007/s12272-022-01378-2>
- 16 Levaya, Ya.K. (2023). *Farmatsevticheskaiia razrabotka gotovoi lekarstvennoi formy na osnove biologicheski aktivnykh veshchestv shalfeia stepnogo [Pharmaceutical development of a finished dosage form based on biologically active substances of steppe sage]*. *Doctor's thesis*. Almaty [in Russian].
- 17 Bubenchikova, V.N., & Kondratova, Yu.A. (2009). *Sposob polucheniia rozmarinovoii kisloty [Method for producing rosmarinic acid]*. Russian Federation Patent No. 2 402 525 dated 02.02.2009 [in Russian].