

## СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО СБОРА

### П.Б. Лубсандоржиева

д.фарм.н., ст. науч. сотрудник,  
Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (г. Улан-Удэ)  
E-mail: bpunsic@mail.ru

### Т.Д. Даргаева

д.фарм.н., профессор, гл. науч. сотрудник,  
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)

### Е.В. Ферубко

к.м.н., зав. отделом экспериментальной и клинической фармакологии,  
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)

Определено содержание биологически активных веществ в гепатопротекторном 6-компонентном сборе, предназначенном для лечения и профилактики патологического влечения к алкоголю. Методом ВЭЖХ в сборе идентифицированы фенольные соединения. Разработана методика стандартизации исследуемого сбора.

**Ключевые слова:** сбор, фенольные соединения, методика стандартизации.

**Для цитирования:** Лубсандоржиева П.Б., Даргаева Т.Д., Ферубко Е.В. Стандартизация гепатопротекторного сбора. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 22(8):21–26. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-08-04>

Фитотерапия больных хроническим алкоголизмом включает не только соматическое (общеукрепляющее, иммуностимулирующее, седативное, снотворное), но и специфические антиалкогольные виды лечения: купирование абстинентного синдрома и первичного патологического влечения к алкоголю [2]. При алкоголизме поражаются все органы и системы организма, прежде всего пищеварительная, сердечно-сосудистая, нервная и др. Актуальность разработки антиалкогольных средств возрастает в связи с увеличением потребления алкоголя и алкогольных интоксикаций за последние десятилетия в России.

Ранее авторами была разработана рецептура лекарственного сбора, состоящего из корневищ аира болотного, травы чабреца, полыни горькой, тысячелистника обыкновенного, листьев крапивы двудомной, цветков пижмы обыкновенной (6-компонентный сбор), предназначенного для лечения и профилактики патологического влечения к алкоголю [2]. Сбор влиял на состояние нервной системы, подавляя развитие депрессивных расстройств, оказывая анксиолитическое действие и тем самым снижал влечение к алкоголю в клинических условиях. Также сбор в экспериментах на животных ингибировал перекисное окисление липидов (ПОЛ) биологических мембран гепатоцитов, снижал явление цитолиза и холестаза при алкогольном гепатите [2].

Извлечения и биологически активные вещества (БАВ) из компонентов сбора обладают широким спектром фармакологических свойств, необходимых для достижения фармакотерапевтического эффекта 6-компонентного сбора. Так, седативное действие оказывало эфирное масло (ЭМ) чабреца [8], антидепрессивное действие – трава полыни [9], ЭМ аира без  $\beta$ -азарона [10] – спазмолитическое, экстракт тысячелистника – анксиолитическое действие [6]. Водорастворимые вещества крапивы снижали токсическое воздействие алкоголя на головной мозг с преимущественным влиянием на структуры дорсального гиппокампа по сравнению со зрительной корой [4]. Дикофеилхинные кислоты тысячелистника оказывали холеретическое действие [7], водорастворимые вещества экстракта полыни без эфирных масел – гепатопротекторное и иммуномодулирующее действия [5].

Таким образом, в фармакотерапевтический эффект сбора вносят вклад летучие вещества эфирного масла, фенольные соединения и другие БАВ компонентов сбора. Ранее был изучен состав эфирного масла сбора и антиоксидантная активность водных извлечений (1:10) сбора и его компонентов [3].

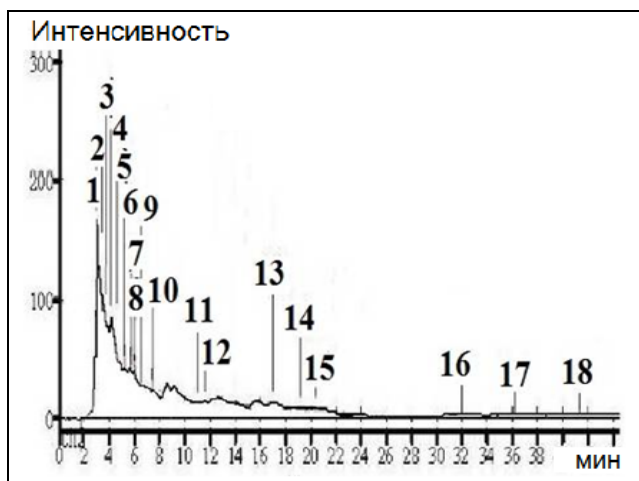
Цель работы – определить содержание биологически активных веществ в гепатопротекторном 6-компонентном сборе и разработать методику стандартизации сбора.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы образцы сбора производства МИП «Арура» (г. Улан-Удэ). Качественный анализ фенольных соединений в сборе проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Gilson, модель 305 (Франция), инжектор ручной, модель Rheodyne 7125 USA. Неподвижная фаза: металлическая колонка размером 4,6×250 мм Kromasil C18, размер частиц – 5 микрон; подвижная фаза: метанол – вода – фосфорная кислота концентрированная (400:600:5). Анализ проводили при температуре 20 °С, скорость подачи элюента – 0,8 мл/мин, продолжительность анализа – 50 мин, детектирование при 254 нм.

Пробоподготовка: около 2,0 г сбора помещали в колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 20 мл 70%-ного спирта этилового, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 ч с момента закипания спиртоводной смеси в колбе. После охлаждения смесь пропускали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводили 70%-ным спиртом этиловым до метки.

Содержание флавоноидов методом ВЭЖХ/МС определяли с помощью высокоэффективного жидкостного хроматографа марки «Agilent 1200», с тандемным масс-спектрометрическим детектором «ионная ловушка» 6330, способ ионизации электроспрей, колонка Zorbax Eclipse C18, 5 мкм,



**Рис. 1.** Хроматограмма (ВЭЖХ) 70%-ного спиртового извлечения сбора: 1 – *o*-кумаровая; 2 – аскорбиновая кислоты; 3 – таннин; 4 – галловая кислота; 5 – катехин; 6 – эпикатехин; 7 – хлорогеновая; 8 – цикориевая; 9 – кофейная; 10 – неохлорогеновая; 11 – феруловая; 12 – изоферуловая кислоты; 13 – цинарозид; 14 – гиперозид; 15 – рутин; 16 – коричная кислота; 17 – *O*-метоксикумарин; 18 – кверцетин По оси абсцисс – время удерживания, в мин; по оси ординат – интенсивность сигнала (отклик детектора)

4,6×150 мм, 30 °С. Подвижная фаза – смесь 0,1%-ного раствора муравьиной кислоты и ацетонитрила в соотношении (1:0,1 – 9,9:1). Объемная скорость потока элюента – 1,0 мл/мин, объем вводимой пробы – 10 мкл, время элюирования – 30 мин. Расчет количественного содержания отдельных веществ производили методом абсолютной калибровки.

Содержание биологически активных веществ определяли по фармакопейным методикам. Для изучения качественного состава исследуемого средства методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовали пластинки «Сорбфил», и смесь растворителей: этилацетат – муравьиная кислота – уксусная кислота – вода, 100:11:11:26. Статистическая обработка данных произведена с использованием прикладной программы Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения качественного состава фенольных соединений использован метод ВЭЖХ (рис. 1).

В спиртовом извлечении исследуемого сбора методом ВЭЖХ идентифицированы (содержание в смеси, %): катехин (2,98), эпикатехин (2,54), цинарозид (4,11), гиперозид (2,17), рутин (2,92), кверцетин (5,05), фенолоксилоны: *o*-кумаровая (12,52), аскорбиновая (5,05), галловая (8,56), хлорогеновая (2,67), цикориевая (3,76), кофейная (3,91), неохлорогеновая (2,78), феруловая (1,33), изоферуловая (1,48), коричная (3,89) кислоты, *O*-метоксикумарин (2,56), таннин (3,58) (рис. 1). Таким образом, в составе фенольных соединений сбора доминируют *o*-кумаровая, галловая, кофейная, коричная кислоты, кверцетин, цинарозид.

В достижение необходимого фармакотерапевтического эффекта сбора вносят вклад БАВ растений, входящих в его состав, в том числе компоненты эфирного масла, фенольные соединения, тритерпеновые сапонины, полисахариды и другие биологически активные вещества, и их содержание в изучаемом сборе определено по фармакопейным и описанным в литературе методикам (табл. 1).

Выход флавоноидов и дубильных веществ в настое сбора составляет соответственно 32,8 и 37,5% от их содержания в сборе (табл. 1), и по содержанию этих веществ можно характеризовать качество сбора. Также при выборе методик стандартизации необходимо учитывать, что пять компонентов сбора (трава чабреца, тысячелистника, полыни, цветки пижмы, корневища аира) являются эфирномасличными, и по содержанию эфирных

масел стандартизируются корневища аира, трава тысячелистника, полыни [1].

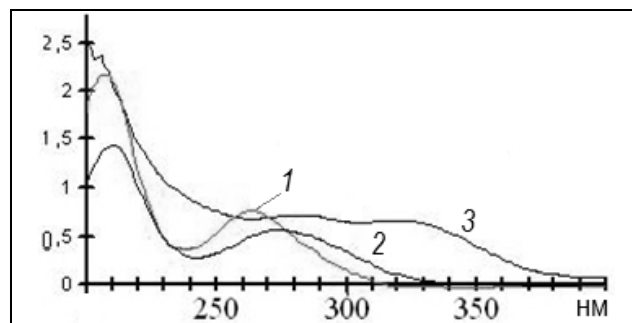
Выход эфирного масла из семи образцов разной серии сбора при гидродистилляции с прибором Клевенджера колеблется от 0,57 до 0,80%, или

0,73±0,06% (табл. 1). С учетом полученных данных содержание эфирных масел в сборе предлагается нормировать нижним пределом – не менее 0,5%; экстрактивных веществ, извлекаемых водой – не менее 25,0%.

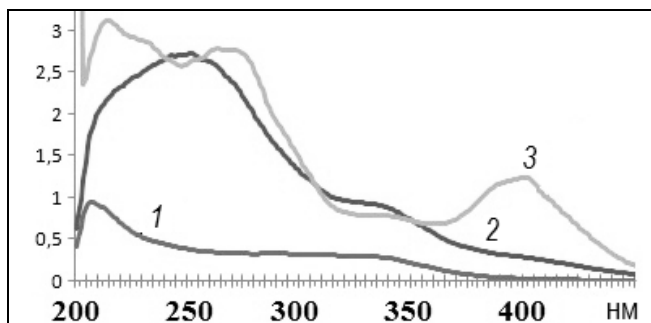
**Таблица 1. Содержание биологически активных веществ в сборе**

Наименование	Метод	Содержание, % *	
		в сборе	в настое (1:10)**
Экстрактивные вещества, извлекаемые водой, %	ГМ	30,0±0,47	24,00±0,39
Флавоноиды, в пересчете на лютеолин, %	СФ	1,25±0,03	1,71±0,02
Дубильные вещества, %	ТМ	4,32±0,08	6,75±0,03
Антоцианы, %	СФ	0,080±0,004	...
Аскорбиновая кислота, %	СФ	0,160±0,007	0,130±0,004
Тритерпеновые сапонины, %	СФ	6,99±0,22	1,25±0,01
Фенольные кислоты, в пересчете на кофейную кислоту, %	ХСФ	0,170±0,008	...
Водорастворимые полисахариды, %	ГМ	3,40±0,20	18,80±0,1
Органические кислоты, %	ТМ	2,71±0,05	6,42±0,12
Аминокислоты, %	СФ	0,14±0,006	...
Эфирное масло, %	ГД	0,73±0,02	...

Примечание: СФ – спектрофотометрия, ТМ – титриметрия, ГМ – гравиметрия, ХСФ – хроматоспектрофотометрия, ГД – гидродистилляция; \* – среднее из трех определений; \*\* – содержание веществ в процентах от массы сухого остатка водного извлечения (1:10); многоточие означает отсутствие данных.



**Рис. 2.** УФ-спектры галловой кислоты (1), таннина (2) и водного извлечения сбора (3). По оси абсцисс – длина волны; по оси ординат – оптическая плотность



**Рис. 3.** УФ-спектр 70%-ного спиртового извлечения сбора (1), дифференциальные спектры сбора (2) и лютеолина (3) при добавлении 2%-ного раствора алюминия хлористого. По оси абсцисс – длина волны; по оси ординат – оптическая плотность

В УФ-спектре водного извлечения сбора наблюдается полоса поглощения ( $\lambda_{max}$ , нм) при 277 нм (рис. 2), близкая к аналитической длине волны для спектрофотометрического определения дубильных веществ – 275±2 нм [1].

Содержание дубильных веществ в сборе в пересчете на таннин, определенное спектрофотометрическим методом, составляет 3,24±0,01 %, что меньше значений, полученных при титриметрическом определении (табл. 1). В компонентах сбора содержится дубильных веществ (в %): траве тысячелистника – 1,80±0,10; полыни горькой –

2,47±0,04; чабреца – 4,95±0,13; цветках пижмы – 6,11±0,14; листьях крапивы двудомной – 2,16±0,09; корневищах аира – 0,23±0,01 %. Аналитическая длина волны сбора при 275–277 нм нечетко выражена, и с учетом полученных данных для стандартизации сбора выбрана фармакопейная методика определения окисляемых перманганатом калия дубильных веществ [1], норма содержания дубильных веществ в исследуемом сборе – не менее 4,0%.

В УФ-спектрах настоев (1:10) отдельных компонентов сбора с добавлением алюминия хло-

ристого имеются максимумы поглощения при 390–395 нм (трава полыни горькой, тысячелистника обыкновенного, чабреца), 410 нм (цветки пижмы). В УФ-спектре водно-спиртового извлечения сбора имеются максимумы поглощения ( $\lambda_{\max}$ , нм): 210, 338,  $400 \pm 3$  (+AlCl<sub>3</sub>) (рис. 3).

Методом ВЭЖХ/МС установлено, что в сборе доминирует лютеолин (табл. 2).

С учетом полученных данных для проведения количественного анализа содержания флавоноидов

в сборе выбраны: аналитическая длина волны для определения содержания флавоноидов в сборе –  $400 \pm 3$  нм; стандартное вещество для пересчета содержания флавоноидов – лютеолин, доминирующий флавоноид в сборе (табл. 2). Подобраны оптимальные условия для количественного определения флавоноидов в пересчете на лютеолин в исследуемом сборе (табл. 3). Экстрагирование сбора проводили на кипящей водяной бане с обратным холодильником.

**Таблица 2. Содержание флавоноидов в сборе (метод ВЭЖХ/МС)**

Наименование	Время удерживания, мин	Масс-спектр, m/z	Содержание в сборе, мкг/г*
Кверцетин	11,9	301	0,10
Рутин	9,9	609,1	0,18
Лютеолин	11,8	286,2	44,86
Цинарозид	10,2	447,2	3,36

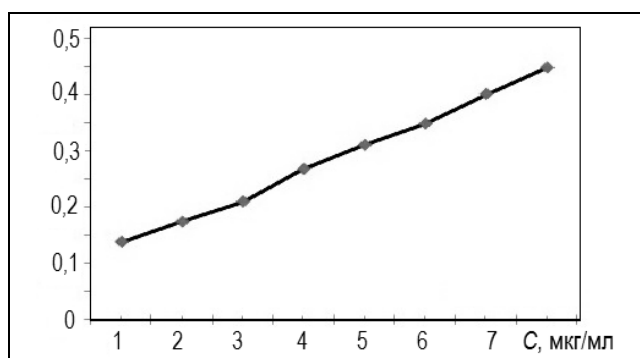
Примечание: среднее из трех определений.

**Таблица 3. Выбор оптимальных условий для количественного определения флавоноидов в пересчете на лютеолин в сборе**

Наименование	Значение параметра	Выход флавоноидов, %
Экстрагент	40%-ный спирт	0,90
	70%-ный спирт	1,04
	96%-ный спирт	0,62
Число экстракции (соотношение сбор : экстрагент)	(1:100)	0,92
	I экстракция, (1: 50)	I – 0,83
	II экстракция, (1: 50)	II – 0,25
	Итого: 1: 100	Итого: 1,08
Время I и II экстракции, мин	45	I – 0,74; II – 0,28
	60	I – 0,88; II – 0,22

**Таблица 4. Метрологические характеристики методики количественного определения действующих веществ в сборе ( $p = 95\%$ )**

Наименование	$f$	$\bar{X}$	S	S <sub>x</sub>	$t(p,f)$	$\Delta\bar{X}$	E, %	$\bar{E}$ , %
Флавоноиды, %	10	1,25	0,018	0,0056	2,23	0,0128	3,21	1,02
Дубильные вещества, %	6	4,32	0,051	0,0196	2,45	0,0480	2,94	1,11



**Рис. 4.** График зависимости оптической плотности от концентрации лютеолина ( $Y = -0,00464 + 0,056205X$ ,  $R^2 = 0,997289$ )

При двукратной экстракции сбора 70%-ным спиртом этиловым, при соотношении фаз 1:50 в течение 2 ч (по 1 ч каждая экстракция) извлекается максимальное количество флавоноидов (табл. 3). Оптическая плотность аналитических растворов сбора в диапазоне концентрации 1,38–6,9 мкг/мл (30–150% от теоретического содержания флавоноидов в исследуемом сборе) находится в линейной области графика зависимости оптической плотности лютеолина от его концентрации (рис. 4).

Процент восстановления 98,1–104,0%; повторяемость методики проверена на одном образ-

це в 11 повторностях, коэффициент вариации CV=1,44%; S=0,018. Метрологические характеристики методик количественного определения БАВ в сборе представлены в табл. 4.

Относительные ошибки среднего и отдельно результатов не превышают допустимые 5%. Линейность графика зависимости оптической плотности аналитического раствора от массы сбора, взятой на анализ, сохраняется в диапазоне 0,75–2,00 г ( $Y = 0,00451 + 0,2530X$ ;  $R^2 = 0,9997$ ). Оптическая плотность аналитической пробы сбора при  $400 \pm 3$  нм должна быть в диапазоне 0,25–0,27 (навеска сбора – 1,0 г), и 0,49–0,51 (навеска сбора – 2,0 г, объем экстрагента – 100 мл, объем пробы – 1 мл, объем аналитического раствора – 25 мл). В пяти сериях сбора содержание суммы флавоноидов составило 0,87–1,25 %.

Для определения подлинности сбора предложены хроматографическое обнаружение лютеолина и хлорогеновой кислоты и УФ-спектр спиртового извлечения сбора, полученного при количественном определении, который должен иметь максимумы поглощения при 206, 277 нм., 322, минимум при 270 нм.

Для обнаружения фенольных соединений 10,0 мл спиртового извлечения сбора, полученного при количественном определении, упаривают до 0,2–0,3 мл, затем наносят капилляром 20 мкл на стартовую линию пластинки, рядом наносят по 10 мкл растворов стандартных образцов лютеолина, хлорогеновой кислоты. Пластинку высушивают, хроматографируют в смеси растворителей этилацетат – муравьиная кислота – уксусная кислота-вода, 100:11:11:26. При просмотре хроматограммы в УФ-свете хлорогеновая кислота проявляется сине-зеленым пятном с  $R_f = 0,44$ , лютеолин с  $R_f = 0,90$  – желтым пятном после проявления хроматограммы 3%-ным спиртовым раствором алюминия хлорида на уровне стандартных образцов.

## ВЫВОДЫ

1. Методом ВЭЖХ идентифицированы фенольные соединения в 6-компонентном сборе: цинарозид, кверцетин, *o*-кумаровая, галловая, кофейная, коричная кислоты.
2. С учетом данных о фармакологической активности фенольных соединений, их вкладе в фармакотерапевтический эффект при алкогольном гепатите, о содержании фенольных

соединений в сборе, значимом влиянии содержания фенольных соединений на суммарную антиоксидантную активность сбора и его компонентов в качестве методик стандартизации выбраны: дифференциальный вариант спектрофотометрического анализа флавоноидов с применением алюминия хлористого в качестве комплексообразователя; фармакопейная титриметрическая методика определения дубильных веществ; метод гидроdistилляции для определения эфирных масел с прибором Клевенджер.

3. На основе результатов, полученных при анализе пяти серий сбора, установлены показатели его качества: экстрактивных веществ, извлекаемых водой – не менее 25,0%; суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин – не менее 0,8%; дубильных веществ – не менее 4,0%; эфирного масла – не менее 0,5%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации 14 изд. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>.
2. Дашинамжилов, Ж.Б. Фитотерапия и фитопрофилактика алкогольных интоксикаций. Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2012. 169 с.
3. Лубсандоржиева П.Б., Болданова Н.Б., Дашинамжилов Ж.Б. Химический состав эфирного масла и антиоксидантная активность гепатопротекторного сбора *in vitro* // Химико-фармацевтический журнал. 2013; 47(1): 43–48.
4. Патент № 2011382 (РФ). Антиалкогольное средство. / Л.В. Ратахина, В.Г. Пащинский, Н.И. Суслов // Заявка № 4759439/14 Заявл. 20.11.1989. Опубл. 30.04.1994.
5. Amat N., Upur H., Blažeković I. *In vivo* hepatoprotective activity of the aqueous extract of *Artemisia absinthium* L. against chemically and immunologically induced liver injuries in mice // Journal of Ethnopharmacology. 2010, 131: 478–484.
6. Baretta I.P., Felizardo R.A., Bimbato V.F. et al. Anxiolytic effects of acute and chronic treatment with *Achillea millefolium* L. extract // Journal of Ethnopharmacology. 2012, 140: 46–54.
7. Benedek B., Geisz I., Jager W. Choleric effects of yarrow (*Achillea millefolium* s.l.) in the isolated perfused liver // Phytomedicine. 2006, 13: 702–706.
8. Jarić S., Mitrović M., Pavlović P. Review of ethnobotanical, phytochemical, and pharmacological study of *Thymus serpyllum* L. [Электронный ресурс] // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015. 10 с. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/101978>.
9. Omer B. Steroid-sparing effect of wormwood (*Artemisia absinthium*) in Crohn's disease: A double-blind placebo-controlled study // Phytomedicine. 2007, 14: 87–95.
10. Raja A.E., Vijayalakshmi M., Delavarao J. *Acorus calamus* Linn: chemistry and biology // Res. J. Pharm. Tech. 2009, 2: 256–261.

Поступила 24 июня 2019 г.

## STANDARDIZATION OF HEPATOPROTECTIVE HERB TEA

© Authors, 2019

**P.B. Lubsandorzhieva**

Dr.Sc. (Pharm.), Laboratory of Biomedical Research  
Institute of General and Experimental Biology of the SB RAS  
E-mail: bpunsic@mail.ru

**T.D. Dargaeva**

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Department of standardization and certification  
All-Russian Scientific Research of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

**E.V. Ferubko**

Ph.D. (Med.), Head of Department of Experimental and Clinical Pharmacology,  
All-Russian Scientific Research of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

Previously, the chemical composition of volatile compounds has been studied in the 6-component herb tea intending for the treatment and prevention of pathological craving for alcohol, consisting of flowers of *Tanacetum vulgare* L., leaves of *Urtica dioica* L., herb of *Artemisia absinthium* L., *Achillea millefolium* L. and *Thymus serpyllum* L. and rhizomes of *Acorus calamus* L. The herb tea inhibited lipid peroxidation of biological membranes of hepatocytes, reduced the phenomenon of cytolysis and cholestasis in alcoholic hepatitis in experiments on rats.

The aim of this article is herb tea standartization by content of phenolic compounds responsible for the pharmacological activity of herb tea.

Herb tea samples of production of the MIP "Arura" (Ulan-Ude), HPLC and HPLC/MS methods, pharmacopoeial methods for determining the amount of substances were used in study.

Phenolic compounds have been identified in herb tea by HPLC: cinaroside, quercetin, o-coumaric, gallic, caffeic, cinnamic acid. It was found that the herb tea contains (in µg / g): luteolin (44.85), cinaroside (3.36), rutin (0.18), quercetin (0.10) using HPLC / MS. The content of the sum of substances in herb tea were determined (%): flavonoids in terms of luteolin (1.25), phenolic acids in terms of caffeic acid (0.17), triterpene saponins (6.99), essential oil (0.73), ascorbic acid (0.16), organic acids (2.71), polysaccharides (3.40) using pharmacopoeial methods.

The optimal parameters for the extraction of flavonoids from herb tea were determined: double extraction of herb tea with 70 % ethyl alcohol, with a phase ratio of 1:50 for 2 hours (1 hour each extraction) for standartization of herb tea. Spectrophotometric method was validated, the relative error of an individual result does not exceed 3,21%. Standards for the content of biologically active substances were established: the amount of flavonoids in terms of luteolin – not less than 0.8%; tannins – not less than 4.0%; essential oil – not less than 0.5% based on the results obtained from the analysis of the five series of herb tea.

**Key words:** herb tea, phenolic substances, standartization assay.

**For citation:** Lubsandorzhieva P.B., Dargaeva T.D., Ferubko E.V. Standardization of hepatoprotective herb tea. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(8):21–26. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-08-04>

## REFERENCES

1. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii 14 izd. [Elektronnyj resurs]. Rezhim dostupa: <http://femb.ru/feml>.
2. Dashinamzhilov Zh.B. Fitoterapiya i fitoprofilaktika alkal'nyh intoksikacij. Ulan-Ude: Izd-vo BNC SO RAN, 2012. 169 s.
3. Lubsandorzhieva P.B., Boldanova N.B., Dashinamzhilov Zh.B. Himicheskiy sostav efirnogo masla i antioksidantnaya aktivnost' gepatoprotektornogo sbora in vitro // Himiko-farmaceuticheskiy zhurnal. 2013; 47(1): 43–48.
4. Patent № 2011382 (RF). Antialkogol'noe sredstvo. / L.V. Ratahina, V.G. Pashinskij, N.I. Suslov // Zayavka № 4759439/14 Zayavl. 20.11.1989. Opubl. 30.04.1994.
5. Amat N., Upur H., Blažeković I. In vivo hepatoprotective activity of the aqueous extract of *Artemisia absinthium* L. against chemically and immunologically induced liver injuries in mice // Journal of Ethnopharmacology. 2010, 131: 478–484.
6. Baretta I.P., Felizardo R.A., Bimbato V.F. et al. Anxiolytic effects of acute and chronic treatment with *Achillea millefolium* L. extract // Journal of Ethnopharmacology. 2012, 140: 46–54.
7. Benedek B., Geisz I., Jager W. Choleric effects of yarrow (*Achillea millefolium* s.l.) in the isolated perfused liver // Phytomedicine. 2006, 13: 702–706.
8. Jarić S., Mitrović M., Pavlović P. Review of ethnobotanical, phytochemical, and pharmacological study of *Thymus serpyllum* L. [Elektronnyj resurs] // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015. 10 s. Rezhim dostupa: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/101978>.
9. Omer B. Steroid-sparing effect of wormwood (*Artemisia absinthium*) in Crohn's disease: A double-blind placebo-controlled study // Phytomedicine. 2007, 14: 87–95.
10. Raja A.E., Vijayalakshmi M., Delavara J. *Acorus calamus* Linn: chemistry and biology // Res. J. Pharm. Tech. 2009, 2: 256–261.