

Норов 7 мөхлөг эмэнд алкалоид тодорхойлох өндөр идэвхт шингэний хроматографийн арга, аргын баталгаажилт

Сугармаа Б.¹, Баттулга Б.¹, Лхаасүрэн Р.¹, Бадамцэцэг С.¹, Цэцэгмаа С.¹, Хүрэлбаатар Л.²

¹Эм Судлалын хүрээлэн, Улаанбаатар, 14250, Монгол улс

²"Монос" Групп

*мэйл хаяг: sugarmaa.b@monos.mn

Abstract

High performance liquid chromatography method for determination of alkaloid, method validation in Norbu-7 granule

Sugarmaa B.¹, Battulga B.¹, Lkhaasuren R.¹, Badamtsetseg S.¹, Tsetsegmaa S.¹, Khurelbaatar L.²

¹Drug Research Institute

²"Monos" Group

Email: Sugarmaa.b@monos.mn

Introduction

The roots of *Sophora Flavescentis* is one of the key ingredient in Norbu 7 traditional medicine, the bioactive compound being quinolizidine alkaloids, matrine and oxymatrine. A high performance liquid chromatography (HPLC) method was used to determine matrine, oxymatrine simultaneously in the traditional medicine. The HPLC method was tested and validated for selective determination of matrine and oxymatrine in the Norbu 7 granule. The proposed method was validated for linearity, precision (system precision, method precision, intermediate or inter- day precision) and accuracy, stability in analytical solution, system suitability and ruggedness.

Goal

The goal of this study was to develop validated determination method of alkaloid in Norbu 7 granule for quality control.

Material and Method

HPLC analysis was performed on Chromecore amino bonded silica gel as the stationary phase (250 mm : 4.6 mm i.d., 5 μ m) using mixture of acetonitrile, dehydrated ethanol and 3% phosphoric acid (80:10:10) as the mobile phase, 220 nm as the UV light detection.

The research methodology was approved by Research Ethic Review Committee of Mongolian University of Pharmaceutical Science on 16th of November, 2020.

Results

The calibration curve of oxymatrine showed good linearity ($R^2=0.9955$) within the established range of 8 – 64 μ g/ml. The limit of detection (LOD) and quantification (LOQ) were 10.13 μ g/ml and 30.71 μ g/ml respectively. Good results were achieved with repeatability (%RSD < 2.0) and recovery (93.08 – 104.32%).

Conclusion

The method was found to be selective, accurate, reproducible and the other components did not interfere with determinations. It was successfully used to analyze the granule traditional medicine with 7 different plant formulation and additives. The HPLC method can be used to evaluate and control quality, stability of Norbu 7 granules.

Key word: Matrine, Oxymatrine, *Sophora flavescens*, Traditional medicine

Pp. 64-69, Tables 3, Pictures 2, Figure 1, References 20

Үндэслэл

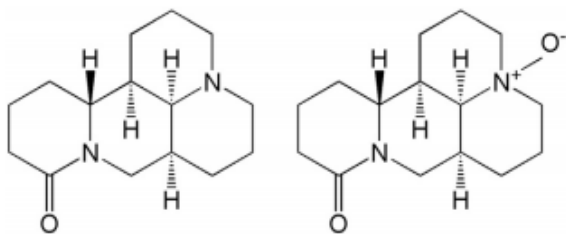
Норов 7 уламжлалт эм нь ядаргаа тайлж, дархлааг дэмжих, халуун нядлах үйлчлэлтэй бөгөөд ханиад, томуу, томуу төст өвчний эхэн үед өргөнөөр хэрэглэгддэг [1]. Норов 7 уламжлалт тан эмийг Мамба Дацан, Армон, Монгэм, Уламжлалт Анагаах Ухаан Технологийн Хүрээлэн зэрэг байгууллага Монгол улсын эмийн бүртгэлд бүртгүүлсэн [2]. Тус уламжлалт эмийг Монос группын харьяа Эм Судлалын Хүрээлэн (ЭСХ)-д орчин үеийн эмийн хэлбэрт шилжүүлэх судалгаа хийж, мөхлөг эмийг гарган авсан.

Норов 7 эмийн найрлаганд Өндөр зоосон цэцэг, Шаргалдуу лидэр, Манж гандигар, Цагаан гаа, Ар үр, Бар үр, Жүр үр ургамлууд ордог [3].



Picture 1. *Sophora flavescens* plant and root

Үндсэн найрлага болох Шаргалдуу лидэр / *Sophora flavescens*/ ургамал (Зураг 1) нь Монгол-Төвөд уламжлалт анагаах ухааны эмийн 181 жоронд орж, жорын найрлагад орох давтамжаараа 36-д эрэмбэлэгддэг бөгөөд монгол орны эмийн ургамалын дотроос жоронд орох давтамжаараа 8-д бүртгэгдсэн байдаг [4]. Шаргалдуу лидэр ургамал нь залгиур хоолойн үрэвсэл (pharyngitis), хоолойн өвчлөл, ханиад, амьсгалын замын өвчлөлийн үед хэрэглэгддэг [5,6]. Тус ургамал нь тетра-цикло хинолины матрин төст алкалоидууд агуулдаг [7].



Picture 2. Chemical structure of matrine and oxymatrine alkaloid

Шаргалдуу лидэр ургамалд зонхилон тохиолдох матрин, оксиматрин алкалоид (Зураг 2) нь үрэвслийн эсрэг [8], харшлын эсрэг [10], вирусын эсрэг [11, 12] үйлдэлтэй, амьсгалын замын өвчин [9]-ий үед хэрэглэгддэг байна.

Норов 7 мөхлөг эмийн гол үйлчлэгч бодис нь оксиматрин, матрин бөгөөд эдгээр бодисын агууламжийг тодорхойлж мөхлөг эмийн хэлбэрийг стандартчилах нь зүйтэй гэж үзэв.

БНХАУ-ын Фармакопейд Лидэр ургамлын үндсэнд оксиматрины агууламжийг өндөр идэвхт шингэний хроматографи (ӨИШХ)-ийн багаж ашиглан тодорхойлсон байдаг [13]. Харин Монгол улсын Стандарт Лидэрийн үндэс MNS 2176 : 1976-д нийлбэр алкалоидыг жингийн, MNS 4383:1996 стандартад титрийн аргаар тодорхойлно гэж заасан [14,15]. Титрийн болон жингийн аргаар тодорхойлолт хийх нь шинжээчээс шалтгаалсан алдаа гарах магадлал ихтэй, нарийвчлал муу тул эмийн шинжилгээнд ашиглахад тохиромжгүй юм.

Иймд нийлмэл найрлагатай эмийн бүтээгдэхүүний гол үйлчлэгч бодисын агууламжийг олон улсад хүлээн зөвшөөрөгдсөн ӨИШХ-ийн аргаар тодорхойлж, аргын баталгаажилт хийх шаардлага тулгарч байна.

Зорилго: Бид энэхүү судалгааныхаа хүрээнд Норов 7 мөхлөг эм болон түүний найрлаганд нь орсон Шаргалдуу лидэр ургамлын үндсэнд матрин, оксиматрины агууламжийг ӨИШХ-ийн аргаар тодорхойлж, аргын баталгаажилт хийх зорилго тавин ажиллалаа.

Материал, арга зүй

Стандарт бодис матрин, оксиматрин, ӨИШХ-ийн цэвэршилттэй (HPLC grade) органик уусгагч этанол, метанол, хлороформ болон аммиакийн уусмал, фосфорын хүчлийг БНХАУ-ын Xilong Scientific Co., Ltd компаниас авч хэрэглэв. ӨИШХ-д дээжийг БНХАУ-ын Sangon Biotech (Shanghai) Co., Ltd компаниас захиалан авсан саармаг хөнгөн цагааны адсорбент /Aluminium oxide neutral (100-200 mesh)/ ашиглан баганан хроматографаар гүйлгэн цэвэрлэгээ хийж амин бүлэгтэй ӨИШХ-ийн баганыг хөдөлгөөнгүй фазаар авч шинжилгээ хийсэн.

Судалгаанд Эм Судлалын хүрээлэнгийн Эмт ургамлын ботаник цэцэрлэгээс хангасан Шаргалдуу лидэрийн үндэс болон тус хүрээлэнгийн туршилт үйлдвэрлэлийн лабораторид бэлтгэсэн Норов 7 мөхлөг эмийг ашигласан.

Судалгааны ажлын үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг SPSS20 программаар гүйцэтгэн регрессийн анализ хийж, ялгааг Стьюдентийн критерээр үнэлэн, $p < 0.05$ үеийн үнэн магадтай, ялгаатай гэж тооцож One-Way ANOVA-аар баталгаажуулсан.

Алкалоид тодорхойлох ӨИШХ-ийн арга зүй:

Хроматографийн нөхцөл: ChromeCore амин бүлэгтэй холбогдсон ӨИШХ-ийн багана (NH₂, 100A, жижиг хэсгийн хэмжээ: 5 мкм, баганы урт: 250 мм баганын диаметр: 4.6 мм), баганын температур: 40°C, хэт ягаан туяаны детектор: долгионы урт 220 нм, урсах хурд: 1.2 мл/мин, хөдөлгөөнт фазаар Ацетонитрил: Абсолют этанол: 3% Фосфорын хүчил (80:10:10) холимогийг ашигласан.

Стандарт уусмал бэлтгэх: Стандарт матрин болоноксиматриныг 1 мг/мл концентрацитайгаар ацетонитрил болон абсолют этилийн спирт (80:20) – д уусган 0.45 мкм мембран шүүлтүүр (органик уусгагч шүүх зориулалттай, тариурын) – ээр шүүнэ.

Дээж уусмал бэлтгэх: Дээжээс 1 г нарийвчлалтай жинлэн авч 0.8 мл сулруулсан аммиакийн уусмал (концентрацитай аммиак: цэвэршүүлсэн ус (4:6)) нэмж сайтар холин дээжийг бүрэн уусгаад, 20 мл хлороформ нэмж хэт авианы усан халаагуурт 30 минут тавин хандалж, шүүлтийн цаасаар шүүж 25 мл хүртэл сулруулна. Шүүгдсээс 5 мл-ийг хэмжин авч 1 см диаметртэй саармаг хөнгөн цагаанаар (100-200 нүхтэй, 5 г) /Neutral alumina/ дүүргэсэн баганан хроматографиар 20 мл хлороформ, хлороформ : метанол (7:3) холимогоор дараалуулан угааж, дээжийг цуглуулж аваад ууршуулна. Хуурай үлдэгдлийг абсолют этилийн спиртэнд уусгаж 10 мл-ийн хэмжээст колбонд хийж хэмжээс хүртэл абсолют этилийн спиртээр дүүргээд 0.45 мкм мембран шүүлтүүр (органик уусгагч шүүх зориулалттай, тариурын) – ээр шүүнэ.

Бэлтгэсэн дээж болон стандарт уусмалыг багажид 5 мкл-ээр тарьж 220 нм долгионы уртад тодорхойлно.

Аргын баталгаажилт

ӨИШХ-ийн аргын баталгаажилтыг хийхдээ үнэмшилт чанар (accuracy), аргын нарийвчлал (repeatability or method precision), дундаж утгын нарийвчлал (intermediate precision), шугаман чанар (linearity) зэрэг үзүүлэлтүүдийг тодорхойлсон ба Олон Улсын Хүний Эмийн Техникийн Шаардлагыг Зохицуулах Зөвлөл (ICH)-ийн удирдамж болон бусад бичиг баримтын дагуу хийж гүйцэтгэв.

Үнэмшилт чанар (accuracy) – ыг судлахдаа стандарт бодистой харьцуулан 3 өөр (ажлын уусмалаас 50% 100% 150%) концентрацитай дээж бэлтгэн шинжилгээг хийсэн.

Дундаж утгын нарийвчлал (intermediate precision)-ыг давтагдах чанар ба дундаж утгын нарийвчлалаар үнэлж тодорхойлов.

Аргын нарийвчлал (repeatability or method precision) – ыг тодорхойлохдоо Норов 7 мөхлөг эмээс 10 төрлийн дээж бэлтгэн алкалоидын агууламжийг тодорхойлж, дундаж утга болон харьцангуй стандарт хазайлтыг хоёр өөр эм шинжлэгч ижил багажаар өөр өөр өдрүүдэд тооны шинжилгээ хийж үр дүнг тооцов.

Шугаман чанар (linearity) – ыг ажлын стандарт уусмалын концентраци – аас 25% - 200%-ийн ялгаатай уусмал бэлтгэн уусмал тус бүрийн хроматограммын пикийн талбай концентрациас хамаарсан шулуун байгуулж, корреляцийн тогтмол (R²)-ыг тодорхойлсон. Мөн шулууны тэгшитгэлийг ашиглан аргын тодорхойлох хязгаар болон илрүүлэх хязгаарыг тогтоов [16, 17].

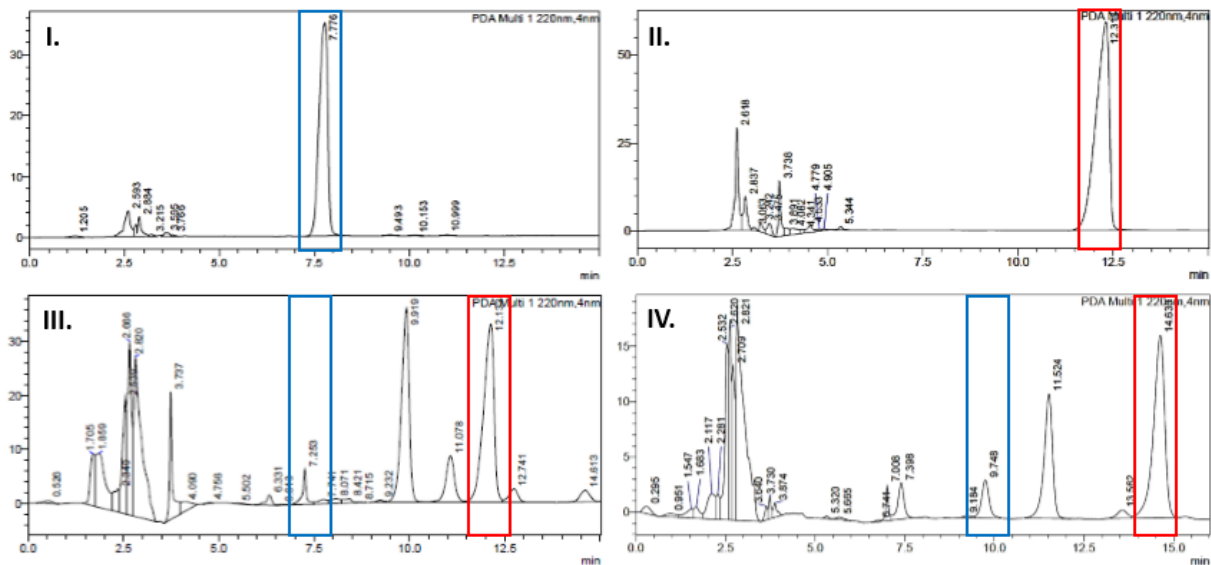
Ёс зүй

Эм зүйн шинжлэх ухааны их сургуулийн Ёс зүйн хяналтын хорооны 2020 оны 11 дүгээр сарын 16-ны өдрийн хурлаар хэлэлцүүлж, судалгааны ажил хийх ёс зүйн зөвшөөрөл авсан.

Үр дүн

Бид энэхүү судалгаагаар матрин болон оксиматрин алкалоидын агууламжийг ЭСХ-нд гарган авсан Норов 7 мөхлөг эм болон түүний найрлаганд орсон Шаргалдуу лидэр ургамлын үндсэнд ӨИШХ-ийн аргыг ашиглан тодорхойлсон.

Шаргалдуу лидэрийн үндэс ба Норов 7 мөхлөг эмийн хроматограмм дахь пикийн илрэх хугацаа нь стандарт оксиматрин, матриний пикийн илрэх хугацаатай ижил байсан нь судалж буй дээжинд тус алкалоидууд агуулагдаж байгааг илтгэж байна (Зураг 1).



Picture 1. Alkaloid quantification HPLC chromatography in 220 nm 1. Matrine 2. Oxymatrine 3. Sophora flavescens radix 4. Norbu 7 granule

Судалгаагаар Шаргалдуу лидэр ургамлын үндсэнд оксиматрин болон матрины агууламж $1.23\% \pm 0.04$, харин Норов 7 мөхлөг эмэнд $0.189 \pm 0.1\%$ байгааг тус тус тогтоолоо (Хүснэгт 1).

Table 1. Quantification of matrine and oxymatrine

No	Sample	Analyte	Amount, %
1	Sophora flavescens radix	Matrine	0.083
		Oxymatrine	1.167
2	Normon granule medicine	Matrine	0.029
		Oxymatrine	0.16

Аргын баталгаажилт

Норов 7 уламжлалт эмэнд оксиматрин алкалоидын агууламжийг тодорхойлох өндөр идэвхт шингэний хроматографийн аргад аргын нарийвчлал, шугаман чанар, илрүүлэх хязгаар (Limit of Detection-LOD), тодорхойлох хязгаар (Limit of quantification-LOQ) мөн үнэмшилт чанарын үзүүлэлтүүдийг ашиглан аргын баталгаажилт хийсэн болно.

Table 2. Result of method validation in Norbu-7 granule medicine

Analyte	Linearity R2	Test range $\mu\text{g/ml}$	LOD $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	LOQ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$	RSD %	
					Inter-day	Intra-day
Oxymatrine	0.9955	8 – 64			1.85	1.76

Стандарт оксиматрины жиших муруйн корреляцийн коэффициент $R^2=0.9955$ нь 8 – 64 мкг/мл концентрацийн хооронд байгаа нь энэхүү арга зүй шугаман хамааралтай болохыг баталж байна (Регрессийн тэгшитгэл $y=13953x-24963$ $R^2=0.9955$). Мөн илрүүлэх хязгаар (LOD) болон тодорхойлох хязгаар (LOQ)-ыг тогтоохдоо жиших муруйн үр дүнд регрессийн анализ хийж хамгийн бага илрүүлэх концентраци 10.13 мкг/мл, хамгийн бага тодорхойлох концентраци 30.71 мкг/мл болохыг тус тус тодорхойлов.

Норов 7 мөхлөг эмэнд алкалоидын тооны тодорхойлолт хийх аргын нарийвчлалыг 2 өдөр дараалан 10 удаагийн давталттай хэмжилтээр шалгахад, харьцангуй стандарт хазайлт 2% - иас ихгүй байгаа нь шаардлага хангасныг харуулж байна (Хүснэгт 2).

Table 3. Method accuracy result in Norbu 7 granule

Analyte	Amount ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Average recovery (%)	RSD (%)
Oxymatrine	0.7	104.32	1.63
	1.4	99.55	1.87
	2.1	93.08	1.65

Уг аргын үнэмшилт чанар (ассигасу)–ыг судлахдаа стандарт оксиматринтай харьцуулан 0.7 мкг/мл, 1.4 мкг/мл, 2.1 мкг/мл концентрацитай дээж бэлтгэн шинжилгээ хийж уусмал тус бүрийн харгалзах стандарт хазайлт 1.63%, 1.87%, 1.65%, дундаж сэргээгдэх утга 104.32 – 93.08% байгааг тодорхойлсон болно (Хүснэгт 3).

Хэлцэмж

Бид энэхүү судалгаандаа Шаргалдуу лидэр ургамалд агуулагддаг тетра – цикло хинолины алкалоидын бүлэгт хамаарах матрин, оксиматриныг ханиад, томууны үед хэрэглэгддэг Норов 7 мөхлөг эмийн гол үйлчлэгч бодис нь мөн гэж үзэн ӨИШХ-ийн аргыг ашиглан тооны тодорхойлолт хийсэн. Их Британы болон БНХАУ-ын фармакопейд Шаргалдуу лидэр ургамлын үндэс (*Sophora flavescens radix*)-нд алкалоидыг ӨИШХ-ийн аргаар тодорхойлж, 1.2% - иас багагүй байх шаардлагыг тавьж өгсөн байдаг.

Li, Ke & Wang, HuaJuan. (2004) нар судалгаагаар Шаргалдуу лидэр ургамлын дээжүүдэд матрин 0.021-0.112%, оксиматрин 0.194-0.877% гэж тодорхойлсон байна [18]. Ургамлын хоёрдогч метаболитуудын агууламж тухайн ургамлын ургасан орчин, түүж авсан хугацаа, дээж бэлтгэсэн нөхцөл зэрэг хүчин зүйлсээс хамааралтай байдаг учир оксиматрин болон матрины хэмжээ бидний судалгааны үр дүнгээс бага гарсан байх боломжтой.

Yong An jun (2008) нарын судалгаагаар Шаргалдуу лидэрийн үндсэнд матрин 0.00091 %, оксиматрин 0.015 % агууламжтай гэж тодорхойлсон байна. Энэхүү судалгааны арга зүйн сэргээгдэх утга нь матрины хувьд 88.1%, оксиматрины хувьд 90.8%, харьцангуй стандарт хазайлт нь 3.3%, 2.9% гэж тус тус тодорхойлогдсон байна [19]. Бидний судалгаанд ашигласан ӨИШХ-ийн нөхцөл Yong An jun нарын арга зүйгээс ялгаатай байгаа нь манай судалгааны үр дүн дээрх судлаачдынхаас зөрүүтэй гарахад хүргэсэн байж болзошгүй юм.

Норов 7 мөхлөг эмэнд матрин нь оксиматринтай харьцуулахад мөр төдий (0.029%) агуулагдаж байгаа нь тус мөхлөг эмийн тооны тодорхойлолтод мэдэгдэхүйц нөлөө үзүүлэхгүй байна гэж үзэн энэ үр дүнд үндэслэн цаашдаа мөхлөг эмэнд алкалоидын тооны тодорхойлолт

хийх ӨИШХ–ийн арга зүйд аргын баталгаажилт хийхдээ оксиматриныг сонгох нь зүйтэй гэж үзсэн юм.

Түүнчлэн хэвлэлийн материалаас үзэхэд оксиматрин нь хүний томуу, томуу төст өвчний үүсгэгч influenza A вирусын ST169 (H1N1), ST1233 (H3N3) төрлүүдийн эсрэг үйлчлэлтэй, репликацыг дарангуйлдаг нь батлагдсан бөгөөд эмнэлзүйн практикт хэрэглэгдэхээр судлагдаж байна [20].

Бидний боловсруулсан ӨИШХ аргыг нь ургамлын түүхий эдэд ашиглахаас гадна 7 ургамлын найрлага бүхий мөхлөг эмийн хэлбэрийн гол үйлчлэгч бодис алкалоидын агууламжийг тодорхойлоход тохиромжтой болохыг судалгааны үр дүнгээр тогтоолоо.

Дүгнэлт:

1. Норов 7 уламжлалт эмэнд энэхүү ӨИШХ–ийн аргаар оксиматрины хэмжээг тодорхойлох боломжтой, дээж бэлтгэл нь олон найрлага бүхий ургамлын гаралтай бүтээгдэхүүнд тохирч буй нь харагдаж байна.
2. Олон Улсын Хүний эмийн техникийн шаардлагыг зохицуулах зөвлөл (ICH)-өөс гаргасан зааврын дагуу аргын баталгаажилтыг хийхэд уг өндөр арга нь оксиматрины агууламжийг тодорхойлох боломжтой нь батлагдав.

Талархал

Энэхүү судалгаанд техникийн болон санхүүгийн туслалцаа үзүүлж, хамтарч ажилласан Монос Эм Судлалын хүрээлэн болон “Монос Фарм” ХХК–ийн мэргэжилтнүүдэд гүн талархал илэрхийлье.

Ном зүй

1. Багана нар, Монгол Анагаах ухааны эм найрлагийн судлал, 155-156 хуудас, Өвөр монгол ардын хэвлэлийн хороо, Хөх хот, 2007 он

2. <http://licemed.mohs.mn/>
3. “Монголын Уламжлалт Анагаах Ухааны эм найрлагын судлал”, хуудас 134, 292, УБ 2014 он
4. У.Лигаа “Монгол орны эмийн ургамлыг өрнө дорнын анагаах ухаанд хэрэглэхүй” хуудас 113, УБ 2005
5. Chin Med Sci Press; Beijing: 2015. The State pharmacopoeia commission of P.R. China. Pharmacopoeia of the People's Republic of China; pp.27. (In Chinese)
6. Бо. Бүрнээ “Монголын уламжлалт анагаах ухааны банлаг-3 тан эмийн чанарыг үнэлэх асуудалд эм зүйн ухааны” докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт зохиол, 11, 38-42 хуудас, УБ, 2008 он
7. Zhang H, Chen L, Sun X, Yang Q, Wan L, Guo C. Matrine: A Promising Natural Product With Various Pharmacological Activities. *Front Pharmacol.* 2020;11:588. Published 2020 May 7. doi:10.3389/fphar.2020.00588
8. Ma A, Yang Y, Wang Q, Wang Y, Wen J, Zhang Y. Antiinflammatory effects of oxymatrine on rheumatoid arthritis in rats via regulating the imbalance between Treg and Th17 cells. *Mol Med Rep.* 2017 Jun;15(6):3615-3622. doi: 10.3892/mmr.2017.6484. Epub 2017 Apr 19. PMID: 28440447; PMCID: PMC5436225.
9. Cao YG, Jing S, Li L, Gao JQ, Shen ZY, Liu Y, et al. Antiarrhythmic effects and ionic mechanisms of oxymatrine from *Sophora flavescens*. *Phytother Res.* 2010;24:1844–9.
10. Li XM, Brown L. Efficacy and mechanisms of action of traditional Chinese medicines for treating asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:297–306. quiz 7-8.
11. Yang Y, Xiu J, Zhang X, Zhang L, Yan K, Qin C, et al. Antiviral effect of matrine against human enterovirus 71. *Molecules.* 2012;17: 10370–6
12. Ding PL, Huang H, Zhou P, Chen DF. Quinolizidine alkaloids with anti-HBV activity from *Sophora tonkinensis*. *Planta Med* 2006;72:854–6
13. *Sophora Flavescentis Radix*, page 417 – 418, Chinese pharmacopeia (2010)
14. MNS 2351 : 1976 3 х. Ургамлын нийт алкалоидын хэмжээг тодорхойлох
15. MNS 4383 : 1996 3 х. Ургамлын алкалоид тодорхойлох иодометрийн арга
16. International Conference on Harmonization (ICH), Q2A: Text on Validation of Analytical Procedures: Definitions and Terminology, Vol. 60, p. 2–9 US FDA Federal Register, 1995.
17. International Conference on Harmonization (ICH), Q2B: Validation of Analytical Procedures: Methodology, Vol. 62, p. 2–10 US FDA Federal Register, 1997
18. Li, Ke & Wang, Huajuan. (2004). Simultaneous determination of matrine, sophoridine and oxymatrine in *Sophora Flavescens Ait.* by high performance liquid chromatography. *Biomedical chromatography : BMC.* 18. 178-82. 10.1002/bmc.308.
19. Yong An Jung, Xiaolong Wan, Hongyuan Yan & Kyung Ho Row (2008) Determination of Matrine and Oxymatrine in *Sophora Flavescens Ait.* via High Performance Liquid Chromatography, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 31:18, 2752-2761, DOI: 10.1080/10826070802388326
20. Dai JP, Wang QW, Su Y, et al. Oxymatrine Inhibits Influenza A Virus Replication and Inflammation via TLR4, p38 MAPK and NF-κB Pathways. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):965. Published 2018 Mar 23. doi:10.3390/ijms19040965

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаахын шинжлэх ухааны доктор,
профессор Ч.Чимэдрагчаа*