

С. І. СТЕПАНОВА ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>), канд. фарм. наук, доцент,
С. Ю. ШТРИГОЛЬ ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>), д-р мед. наук, проф.,
О. В. ТОВЧИГА ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0003-2038-4761>), д-р. фарм. наук, доцент,
О. В. ДЕМЕШКО ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-3626-3633>), канд. фарм. наук, доцент

¹ Національний фармацевтичний університет, м. Харків

² Гданський медичний університет, Республіка Польща

³ Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ВЕРБЕНИ ЛІКАРСЬКОЇ (*VERBENA OFFICINALIS* L.) У ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ (огляд літератури)

Ключові слова: *Verbena officinalis* L., біологічно активні речовини, дихальна система, фітотерапія

АНОТАЦІЯ

У фармакотерапії захворювань дихальної системи привертає увагу фітотерапія через високий профілактичний і лікувальний потенціал біологічно активних речовин лікарських рослин. Водночас залишається необхідним доведення ефективності та безпечності засобів рослинного походження. Тому здійснюють наукові дослідження відомих у народі лікарських рослин, до яких належить і вербена лікарська (*Verbena officinalis* L.) родини Вербенові (*Verbenaceae*).

Метою роботи є аналіз верифікованих даних щодо хімічного складу вербени трави, результатів її фармакологічних і токсикологічних досліджень, спрямованих на визначення ефективності та безпечності у разі лікування інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів.

Здійснено пошук доказової інформації зі застосуванням інтернет-ресурсів, виконано порівняльний аналіз, систематизацію та узагальнення даних.

Основними групами вторинних метаболітів, що визначають профіль біологічної активності вербени трави, є іридоїдні глікозиди (вербеналін, аукубін та гастатозид), а також фенілпропаноїдні глікозиди (вербаскозид, ізовербаскозид та суковозид). Доведено антибактеріальну та протигрибкову активність низки екстрактів вербени лікарської щодо клінічно значущих штамів бактерій та грибів. Протизапальну дію різних екстрактів трави *V. officinalis* встановлено на моделях карагенінового та формалінового набряків. Методами *in vitro* доведено антиоксидантний ефект різних фракцій трави *V. officinalis*, важливий при захворюваннях, до патогенезу яких залучений окиснювальний стрес. У клінічних дослідженнях підтверджено протизапальну та антибактеріальну активність відвару трави *V. officinalis* при місцевому застосуванні у разі хронічного гінгівіту. Обґрунтовано доцільність застосування вербаскозиду для підвищення бар'єрних функцій слизової оболонки рота, сприяння епітелізації, зменшення болю та інших ознак запалення при оральному мукозиті на тлі хіміотерапії пухлин. Токсикологічні дослідження свідчать, що різні екстракти трави вербени лікарської належать до класу малотоксичних або практично нетоксичних речовин за перорального застосування.

Отже, такі ефекти вербени лікарської трави як протимікробний, протизапальний та антиоксидантний, а також високий рівень безпечності обґрунтовують перспективність застосування цієї лікарської рослинної сировини у лікуванні захворювань дихальної системи.

S. I. STEPANOVA ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>),
S. Yu. SHTRYGOL' ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>),
O. V. TOVCHIGA ^{2,3} (<https://orcid.org/0000-0003-2038-4761>),
O. V. DEMESKO ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-3626-3633>)

¹ National University of Pharmacy, Kharkiv

² Medical University of Gdansk, Republic of Poland,

³ Shevchenko National University «Chernihiv Collegium»

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF VERVAIN (*VERBENA OFFICINALIS* L.) USING IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY SYSTEM DISEASES (literature review)

Key words: *Verbena officinalis* L., biologically active substances, respiratory system, phytotherapy

ABSTRACT

In the pharmacotherapy of the respiratory system diseases, phytotherapy attracts attention due to the high preventive and therapeutic potential of biologically active substances of medicinal plants. At the same time, verification of the effectiveness and safety of herbal drugs is necessary. That is why scientific research of folk medicine plants including common verbena (*Verbena officinalis* L.) of the Verbenaceae family has been carried out.

The aim of the work is the analysis of verified data on the chemical composition of the herb verbena, the results of pharmacological and toxicological studies directed at determining the effectiveness and safety in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract.

The search for verified data using Internet resources, comparative analysis, systematization and generalization of data were carried out.

The main secondary metabolites that determine the profile of verbena herb biological activity are iridoid glycosides (verbenalin, aucubine and gastatoside), as well as phenylpropanoid glycosides (verbascoside, isoverbascoside and eukovoside). Thus, the antibacterial and antifungal activity of certain verbena extracts against clinically significant strains of bacteria and fungi has been proven. The anti-inflammatory effect of various extracts of the Verbena herb was established on carrageenan-induced and formalin-induced edema models. The antioxidant effect of certain verbena herb fractions has been proven by *in vitro* methods. It is important at presence of diseases for which oxidative stress is an important pathogenetic factor. The results of clinical studies have confirmed the anti-inflammatory and antibacterial activity of the vervaine herb decoction applied topically in the case of chronic gingivitis. The expediency of verbascoside use for increasing the barrier functions of the oral mucosa, promoting epithelization, reducing pain and other signs of inflammation in oral mucositis against the background of tumour chemotherapy has been substantiated. Toxicological studies have shown that different verbena herb extracts belong to the class of low-toxic or practically non-toxic substances when taken orally.

Thus, the antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant effects of verbena, as well as its high level of safety, substantiate the prospects for the use of this medicinal plant in the treatment of the respiratory system diseases.

Вступ

За даними ВООЗ, респіраторні хвороби входять до десятки основних причин смертності та захворюваності в усьому світі і залишаються ключовою клінічною проблемою охорони здоров'я через їх високу поширеність та несприятливий прогноз. Останнім часом приєднання коронавірусної хвороби (COVID-19) погіршує перебіг захворювань як дихальної системи, так і інших систем організму, тому потребує вдосконалення фармакотерапії [1, 2].

У світі зростає інтерес до фітотерапії через високий профілактичний і лікувальний потенціал біологічно активних речовин (БАР) лікарських рослин. Водночас залишається необхідним доведення ефективності та безпечності засобів рослинного походження. Тому здійснюють доклінічні та клінічні дослідження відомих у народі

лікарських рослин, до яких належить і вербена лікарська (*Verbena officinalis* L.) родини Вербенові (*Verbenaceae*).

V. officinalis має великий природний ареал, поширена в Європі, Америці, Північній і Центральній Африці, Азії, Австралії [3]. В Україні росте по всій території на забур'янених місцях, узбіччях доріг та на вологих пісках [4]. Сировиною, що використовують як у традиційній медицині, так і в сучасній фітотерапії, є вербени трава – *Verbenae herba* [4–7].

У народній медицині вербену лікарську застосовують при хворобах печінки й селезінки, запаленні жовчного міхура, жовтяниці, розладах травлення: коліках, діареї, дизентерії, болі в шлунку та кишкових гельмінтозах, а також при атеросклерозі, ризику тромбоутворення, для нормалізації обміну речовин. Її галенові препарати ефективні у разі виснаження організму, анемії, фурункулах та висипах на шкірі та дисменореї [4, 8–10].

Траву вербени застосовують як протимікробний, секретолітичний та відхаркувальний засіб для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів, головним чином при запаленні горла та пазух носа, а також при застуді, синуситі, бронхіті, астмі та кашлюку. Екстракти трави *V. officinalis* рекомендують при гарячці, що супроводжує застуду, а також як допоміжний засіб під час лікування малярії та ревматизму. Відомо, що екстракти листя *V. officinalis* чинять сечогінну дію та використовують при сечокам'яній хворобі та інфекціях сечовивідних шляхів, а також для стимулювання лактації у матерів, що годують. *V. officinalis* застосовують при порушеннях діяльності нервової системи: неврозах інсомнії, стресових станах, підвищеній тривожності, синдромі хронічної втоми [7, 9–12].

Вербени трава з прадавніх часів відома як традиційна лікарська сировина, проте в офіційній європейській медицині з'явилася порівняно недавно. Монографію «Вербени трава» у 2008 р. було включено до 6 видання Європейської фармакопеї (ЄФ) та у 2015 р. – до 2 видання Державної фармакопеї України (ДФУ). Аналогічна монографія також є в Британській, Німецькій, Польській та Китайській фармакопях. *V. officinalis* здавна була відомою лікарською рослиною у США. Її опис міститься у Фармакопеї Американського інституту гомеопатії з 1897 р. [6, 7, 13]. Трава вербени входить до комплексного препарату «Синупрет®», зареєстрованого в Україні, який застосовують при гострих та хронічних запаленнях пазух носа у формі таблеток, крапель та сиропу [14].

Метою роботи є аналіз верифікованих даних щодо хімічного складу вербени трави, результатів фармакологічних і токсикологічних досліджень, спрямованих на визначення ефективності та безпечності у разі лікування інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів.

Матеріали та методи дослідження

Здійснено пошук доказової інформації зі застосуванням інтернет-ресурів (зокрема бази Medline, WoS, пошук серед джерел із кирилічною графікою), використано методи порівняльного аналізу, систематизації та узагальнення.

Результати дослідження та обговорення

Хімічний склад лікарської рослинної сировини

Трава вербени лікарської має багатий хімічний склад. Сировина, відповідно до вимог ЄФ та ДФУ, стандартизується за вмістом основної діючої речовини – іридоїду вербеналіну (мінімум 1,5% на суху сировину) [5, 6].

Основними групами вторинних метаболітів, що визначають профіль біологічної активності сировини, є іридоїдні глікозиди, включаючи вербеналін (вербеналозид), аукубін (вербенін) та гастатозид, а також фенілпропаноїдні глікозиди, серед яких вербаскозид (актеозид), ізовербаскозид (ізоактеозид) та еуковозид. Максимум накопичення основних біологічно активних речовин спостерігається у фазі цвітіння. Визначено такий максимальний вміст основних сполук у перерахунку на суху сировину: вербеналін (6 196 мг/100 г), вербаскозид (2 264 мг/100 г), гастатозид (582 мг/100 г) та ізовербаскозид (242 мг/100 г) [7, 9, 12].

Окрім іридоїдів, у траві виявлено інші терпеноїди – це монотерпеноїди (цитраль, лімонен, цинеол, карвон), дитерпеноїди (карнозол, карнозна кислота, розманол, ізорозманол), сесквітерпеноїди (оксид каріофілену, α -куркуман) та тритерпенові кислоти (урсолова, 3-епіурсолова, олеанолова, 3-епіолеанолова, 4-епі-барбінервінова, 2,3-дигідроксиурс-12-ен-28-оєва, 3,24-дигідроксиурс-12-ен-28-оєва, 3,24-дигідрокси-олеан-12-ен-28-оєва кислоти). Окрім того, в екстрактах трави вербени виявлено численні флавоноїди, включаючи поширені у рослинному світі кемпферол, лютеолін та апігенін, а також специфічні флавоноїди skutellarein та pedalitin та їхні похідні. Також заслуговує на увагу наявність фенольних кислот: хлорогенової, ферулової, протокатехової, розмаринової та дикофеїлхіної [7, 9, 15–18].

Метанольні екстракти стебел *V. officinalis* містять стерини: α -ситостерин, β -ситостерин та даукостерол [9, 17].

У траві *V. officinalis* ідентифіковано вуглеводи, такі як галактуронова кислота, арабіноза, галактоза, рамноза, ксилоза, манноза та глюкоза, а також велика кількість мінеральних речовин, насамперед калій, фосфор, кальцій, магній, цинк, ферум, купрум [16–18].

Фармакологічні властивості

Узагальнено дані щодо фармакологічних ефектів, патогенетично важливих за інфекційно-запальних захворювань дихальних шляхів.

Антибактеріальний ефект. Досліджено спектр антибактеріальної активності спиртових екстрактів зі стебел, листя і коренів *V. officinalis* щодо 13 клінічно значущих штамів бактерій (включаючи чотири метицилін-резистентні штами *Staphylococcus aureus* і чотири штами *Salmonella typhi* з множинною лікарською стійкістю). За наявності достовірної антибактеріальної дії щодо цих штамів мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) перебувала в діапазоні 0,02–0,15 мг/мл для всіх екстрактів, більш виразну дію відмічено в екстрактах зі стебел. Штам *Acinetobacter baumannii* ATCC 29213 виявився найчутливішим до дії БАР вербени: МІК для всіх досліджених екстрактів листя, стебел і коренів становила 0,02 мг/мл. Метицилін-стійкі штами *S. aureus* і штами *S. typhi* з множинною лікарською стійкістю також були чутливі до дії екстрактів з МІК у діапазоні 0,2–0,8 мг/мл. Бактерії *Escherichia coli* ATCC 25922 виявилися найменш чутливими до дії екстрактів, МІК у всіх випадках становила 0,15 мг/мл [16].

Антибактеріальну активність сухих екстрактів трави *V. officinalis* у концентраціях 25, 50 і 100 мг/мл вивчено *in vitro* на штаммах *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* і *Bacillus subtilis*. Для екстрактів діаметри зони інгібування перевищували 15 мм для *E. coli*, *P. vulgaris* і *B. subtilis* у концентрації 100 мг/мл, при цьому всі МІК були ≤ 100 мг/мл [19].

Противрибкова активність. Антифунгальні властивості щодо *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Penicillium expansum* та *Rhizopus stolonifer* досліджено для хлороформного, метанольного та етилацетатного екстрактів із листя *V. officinalis*, а також фракцій основних груп БАР та індивідуальних сполук, що наявні в складі

екстрактів (лютеолін-7-глюкозид, лютеолін-7-диглюкуронід, апігенін-7-диглюкуронід, хлорогенова кислота та вербаскозид). Жоден із випробуваних екстрактів не виявляв значної активності щодо *A. alternata* та *B. cinerea* (інгібування росту < 10%). Метанольний екстракт виявляв протигрибкову активність щодо *P. expansum* та *R. stolonifer* (пригнічення росту на 33% та 29% відповідно). Ступінь інгібування був вищим для фракції, що містили похідні кавової кислоти (87% – для *P. expansum*, 79% – для *R. stolonifera*). Отже, саме цей екстракт та фракцію розглядають як перспективні щодо протигрибкової активності [20].

Механізми антибактеріальної дії вербаскозиду пов'язують із мембранотропною дією на клітини мікроорганізмів [21]. За поєднаного застосування з вербаскозидом протигрибкова дія амфотерицину В щодо клінічно значущих штамів *Cryptococcus neoformans*, *Candida* spp., *Aspergillus* spp. виявляється у нижчих концентраціях за рахунок посилення деструктивного впливу амфотерицину В на мембрану грибових клітин [22].

Вербаскозид виявив здатність до потенціювання антимікробної активності гентаміцину щодо клінічно значущих штамів *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli* [23]. У дослідженні вербаскозид не виявив бактеріостатичної активності, але протидіяв цитостатичному ефекту пневмолізіну, на моделі пневмококової пневмонії у мишей знижував летальність та виявляв захисні властивості щодо стану легенів [24]. У вербаскозиду виявлено також властивості індуктора інтерферону [25].

Механізми окремих видів активності вербаскозиду докладно проаналізовано в ґрунтовному огляді [26] з обґрунтуванням протизапальної дії вербаскозиду при оральному мукозиті на тлі хіміотерапії пухлин.

Протизапальний ефект. Протизапальний ефект різних екстрактів трави *V. officinalis* (метанольного, одержаного зрідженим карбону діоксидом (CO₂) та багатого на флавоноїди, у дозах 100 та 200 мг/кг) встановлено на моделі карагенінового набряку в щурів порівняно з індометацином. Досліджувані екстракти зменшували об'єм набряклої кінцівки на 38% та 34% відповідно. Екстракт, одержаний із використанням CO₂, виявляв найвищу активність, зменшуючи цей показник на 61%. Зважаючи на ризик ульцерогенної дії протизапальних засобів, що пригнічують синтез простагландинів, важливо, що на етаноловій моделі виразки шлунка ці екстракти чинили виразний захисний ефект. Дія залежала від складу БАР екстрактів. Так, метанольний екстракт містить велику кількість вербаскозиду, вербеналіну, гастастозиду, диглюкуронідів лютеоліну та апігеніну, тоді як екстракт, багатий на флавоноїди, – переважно диглюкуроніди лютеоліну та апігеніну, а також вербаскозид. Екстракт, одержаний із використанням CO₂, містить у більшій кількості ліпофільні компоненти, як-от ліолева та ліоленова кислоти. Цей екстракт також чинив ранозагоювальну дію на моделі різаної рани в щурів, що верифіковано гістологічно [27]. Таке поєднання властивостей є цінним.

Взаємозв'язок складу і протизапальної активності на моделі карагенінового набряку ілюструють і результати роботи [15], в якій вивчено три фракції, одержані з надземної частини *V. officinalis* L. послідовно з використанням петролейного ефіру, хлороформу та метанолу. Хлороформна фракція виявилася найактивнішою. З петролейно-ефірної та хлороформної фракцій виділено β -ситостерин, урсолову кислоту, олеанолову кислоту, 3-епіурсолову кислоту, 3-епіолеанолову кислоту та незначні кількості інших тритерпеноїдних похідних урсолової та олеанолової кислот. У метанольній фракції ідентифіковано іридоїдні глікозиди вербеналін та гастатозид, фенілпропаноїдний глікозид вербаскозид та β -ситостерол-D-глюкозид [15].

На моделі карагенінового набряку у щурів трави вербени лікарської сухий екстракт (екстрагент – 70% етанол) зменшував об'єм набряклої кінцівки на 33% (5 год досліджу), водний екстракт – на 29%, тоді як референс-препарат диклофенак натрію у стандартній дозі 8 мг/кг зменшував цей показник на 41% [28, 29].

На моделі формалінового запалення у щурів за одноразового внутрішньошлункового введення екстракт трави вербени лікарської (екстрагент – 70% етанол) також виявив значний антиексудативний ефект (32%), який був порівнюваним із таким диклофенаку натрію в дозі 8 мг/кг. Антиексудативна активність водного екстракту була нижчою (21%) [28, 29].

Є дані щодо протизапальної дії БАР вербени за місцевого застосування. Так, у дослідженні [30] вивчено протизапальну дію мазі з додаванням 1–3% сухого екстракту листя *V. officinalis* (VO-3%) на моделях карагенінового та формалінового набряків. За протизапальною дією VO-3% наближався до 0,5% гелю піроксикаму. Знеболювальну дію мазей зі вмістом екстракту *V. officinalis* понад 2% спостерігали в різні періоди формалінового тесту, за виразністю дії вони поступалися мазі з метилсаліцилатом. Оскільки протизапальні засоби місцевої дії переважно зменшували больові відчуття в пізній фазі тесту, зроблено припущення щодо певного внеску центральних механізмів до знеболювальної дії екстракту [30].

Механізми протизапальної дії вербаскозиду досліджено досить докладно. *In vitro* він протидіє вивільненню гістаміну з опасистих клітин. Окрім того, встановлено пригнічення вивільнення арахідонової кислоти та синтезу простагландину E_2 , надалі підтверджено інгібування фосфоліпази A_2 . Ці ефекти пов'язані з впливом вербаскозиду на транспорт іонів кальцію [31, 32]. Протизапальні властивості цієї речовини також асоційовані зі зниженням утворення супероксидних радикалів та наступним зниженням активності індукцибельної NO-синтази (iNOS) [33]. *In vitro* підтверджено, що вербаскозид індукуює експресію гемоксигенази-1 із подальшим зменшенням синтезу NO за участі iNOS, пригніченням вивільнення білка HMGB1 (що відбувається при некрозі клітин і зумовлює негативні наслідки, наприклад при сепсисі). Останній ефект верифіковано *in vivo* на моделі сепсису, де вербаскозид також підвищував виживаність тварин [34]. Встановлено, що вербаскозид селективно пригнічує фактор транскрипції AP-1 (activator protein 1), що може бути принциповим механізмом впливу на індукцію iNOS в активованих макрофагах [35]. Відмічено, що вербаскозид та його глікозид тейпуліозид є прикладами подвійного впливу на експресію як фактора транскрипції AP-1, так і ядерного транскрипційного фактора NF κ B. Як ароматична сполука вербаскозид здатний зв'язуватися з рецептором ароматичних вуглеводнів (Ah-рецептор, AHR) із подальшим пригніченням каскаду прозапальних цитокінів і факторів росту [26, 36].

Зрештою, докладно досліджено протизапальну та імуноотропну дію екстракту всієї рослини *V. officinalis* (екстрагент – 70% етанол), важливу в аспекті протидії патології респираторної системи. На моделі ураження легенів у мишей, спричиненого вірусом H1N1, екстракт за внутрішньошлункового введення забезпечував нормалізацію гістоструктури легенів, дозрівання та активацію клітин – натуральних кілерів в легенях, а також зменшував рівень прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α and IL-1 β) у сироватці крові. Вплив п'яти активних компонентів екстракту на функцію клітин – натуральних кілерів досліджено *in vitro* на культурі відповідних клітин людини, встановлено, що вербеналін значуще підвищує цю функцію. При цьому його дію спрямовано на зменшення часу контакту натуральних кілерів із клітинами, що є їх мішенями. Важливо, що вербеналін не активує проліферацію натуральних кілерів, не спричиняє дегрануляції їх

цитоплазматичних гранул і не змінює експресію цитотоксичних білків. Такі властивості обґрунтовують дієвість компоненту вербени при вірусних пневмоніях [37].

Антиоксидантний ефект

Доведено антиоксидантний ефект екстрактів трави *V. officinalis*, важливий у разі захворювань, патогенез яких ґрунтується на окиснювальному стресі. Результати дослідів із використанням DPPH (2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу) підтвердили високу антиоксидантну активність 50%-го етанольного та водного екстрактів трави вербени. Екстракти також інгібували ксантиноксидазу – ензим, що утворює активні форми кисню. Найбільшу антиоксидантну активність мала фракція, що містила переважно вербаскозид (який, найімовірніше, і опосередковує антиоксидантні властивості) та максимальний вміст серед усіх фракцій лютеолін-7-глюкозиду, 1,5- і 4,5-дикофеїлхіної кислоти, а також ізовербаскозиду [18].

Вербаскозид розглядають як перспективну молекулу з нейропротекторною активністю. Це зумовлено здатністю інгібувати низку ферментів, зокрема MAO-A, та антиоксидантними властивостями. *In vitro* підтверджено пряму антиоксидантну дію вербаскозиду з інактивацією вільних радикалів, а також здатність зменшувати окиснювальний стрес на моделях його індукції в нейронах [38].

У роботі [39] підтверджено значний терапевтичний потенціал *V. officinalis* за результатами комплексного дослідження сумарних метанольної, n-гексанової, етилацетатної та n-бутанольної фракцій цілої рослини. У числі позитивних ефектів значну антиоксидантну дію всіх зазначених фракцій підтверджено чотирма методами *in vitro* та доповнено результатами визначення вмісту поліфенольних сполук та суми флавоноїдів, даними аналізу хімічного складу фракцій вербени методом газової хроматографії/мас-спектрометрії.

Порівняння антиоксидантної активності водно-метанольних та водних витягів із листя *Aloysia citrodora* L. та *Verbena officinalis* L. дало змогу встановити вищу активність водних витягів за більш високого рівня поліфенольних сполук (суми фенольних сполук, флавоноїдів та фенолокіслот). Водночас обґрунтовано високу біологічну активність сировини вербени лікарської [40].

Клінічні дослідження ефективності

У 2016 р. опубліковано результати клінічних досліджень використання відвару трави *V. officinalis* для ополіскування рота при хронічному гінгівіті (подвійне сліпе дослідження в 5 стоматологічних центрах зі залученням 260 пацієнтів). На 14 та 28 день використання відвару підтверджено нормалізацію стану ясен та зменшення кількості зубного нальоту, що вказує на протизапальну та антибактеріальну активність фітопрепарату [7, 41].

У роботі [26] обґрунтовано доцільність застосування вербаскозиду при оральному мукозиті на тлі хіміотерапії пухлин. Розчин, що містить вербаскозид, полівінілпіролідон та натрію гіалуронат, можна успішно використовувати для підвищення бар'єрних функцій слизової оболонки рота, сприяння епітелізації, зменшення болю та інших ознак запалення [26].

У доступних джерелах літератури бракує даних щодо клінічних досліджень препаратів *V. officinalis*. *Verbenae herba* входить до складу комплексного рослинного препарату BNO-101 (Синупрет®). Цей засіб, що містить *Gentianae radix*, *Primulae flos*, *Rumicis herba*, *Sambuci flos* і *Verbenae herba* у співвідношенні 1:3:3:3:3, широко використовують при респіраторних інфекціях. 22 клінічні дослідження цього засобу охопили близько 900 пацієнтів і дали можливість зробити висновки, що BNO-101 у поєднанні зі стандартною антибактеріальною терапією значно зменшує симптоми і ознаки гострого синуситу (доказова база щодо ефективності за хронічних синуситах менша). За вираз-

ністю дії він наближається до N-ацетилцистеїну та амброксолу, а також рослинного препарату Myrtol std. за сприятливого співвідношення «ризик/користь», а частота небажаних явищ була однаковою в групі BNO-101 та групі плацебо [42].

Дослідження Синупрету® зі залученням 929 пацієнтів показали його ефективність у разі риносинуситу за оцінкою пацієнтів та лікарів [43].

Токсикологічні дослідження

Гостру токсичність двох сухих екстрактів (екстрагент 80% метанол) вербени листя та вербени коренів визначали на мишах-самках за внутрішньошлункового введення. Встановлено, що LD_{50} обох екстрактів перевищує 2 000 мг/кг [44]. Отже, вони належить до класу малотоксичних речовин (IV клас токсичності) за перорального застосування [45].

Під час визначення гострої токсичності 70% спиртового та водного екстрактів трави вербени лікарської на мишах-самцях встановлено відсутність загибелі тварин та ознак токсичної дії за внутрішньошлункового введення у дозі 5 000 мг/кг [28, 29]. Отже, екстракти віднесено до практично нетоксичних речовин (V клас токсичності, $LD_{50} > 5\,000$ мг/кг) [45].

Для вербеналіну, однієї з основних БАР вербени лікарської, підтверджено відсутність мутагенних властивостей у тесті Еймса на штаммах *Salmonella typhimurium* та *Escherichia coli* з метаболічною активацією та без неї. Здійснюють подальше вивчення токсичності цієї сполуки [46].

Побічна дія та безпечність

Управління за контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) відносить вербени лікарської траву до категорії «засоби, загальновизнані як безпечні». Переважно вона добре переноситься, але наявні повідомлення про алергічні реакції та побічні ефекти з боку ШКТ [47].

Є дані про застосування вербени в традиційній медицині для стимуляції лактації [47]. Водночас, результати доклінічних досліджень свідчать, що вживання екстракту вербени під час вагітності може призвести до надмірного збільшення маси та аномалій розвитку плода, а саме зменшення окостеніння кісток. У роботі зроблено висновок, що вагітним жінкам слід уникати вживання всіх засобів, що містять вербени траву. Крім того, оскільки невідомий ступінь екскреції БАР рослини у грудне молоко, вживання цих засобів під час лактації не є безпечним [47, 48].

Дослідження показали, що вживання чаю з вербеною під час їжі може гальмувати засвоєння заліза на 59%. Тому особам із анемією або ризиком розвитку залізодефіцитних станів слід уникати прийому засобів, що містять цю рослинну сировину [49].

Вказують, що препарати вербени за рахунок вмісту вітаміну К можуть взаємодіяти з непрямими антикоагулянтами (варфарином), зменшуючи ефективність останніх [50].

У цитованому вище клінічному дослідженні [43] при застосуванні протягом 12 тижнів комплексного екстракту Синупрету®, що містить у складі вербену, у 929 пацієнтів, які страждають на хронічний риносинусит, безпечність та переносимість фітопрепарату була оцінена як добра. Переносимість у групах 240 мг, 480 мг та плацебо оцінювали як «дуже хорошу» або «хорошу» 90%, 89% та 91% дослідників та 87%, 86% та 83% пацієнтів відповідно [43].

Висновки

1. Трава вербени лікарської має багатий склад біологічно активних речовин, серед яких основними вважають іридоїди та фенольні сполуки (фенілпропаноїди, гідроксикоричні кислоти та флавоноїди).

2. Важливі ефекти вербени трави у лікуванні захворювань дихальної системи, а саме протимікробний, протизапальний та антиоксидантний, доведено в експериментальних та клінічних дослідженнях. Встановлено окремі механізми дії індивідуальних біологічно активних речовин. Все це обґрунтовує перспективність застосування цього виду лікарської рослинної сировини.

3. Як свідчать джерела літератури, вербену лікарську у народній медицині застосовують як секретолітичний та відхаркувальний засіб. Але експериментальні та клінічні дослідження цих важливих у лікуванні респіраторних захворювань ефектів не виконували, тому цей напрям досліджень залишається актуальним.

4. Препарати трави вербени лікарської характеризуються високим рівнем безпечності. Водночас монопрепарати з цієї сировини не можна застосовувати в період вагітності та лактації, при залізодефіцитній анемії (через вплив на всмоктування заліза небажано також приймати ці препарати під час їжі) та на тлі прийому непрямих антикоагулянтів.

Список використаної літератури

1. WHO. The top 10 causes of death. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. The global impact of respiratory disease: forum of international respiratory societies, 2 ed. – Sheffield: European respiratory society, 2017. – 42 p. – URL: https://www.firsnet.org/images/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf
3. The plant list. A working list of all plant species. – URL: <http://theplantlist.org/tpl1.1/search>
4. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А. М. Гродзінський. – К.: Українська Енциклопедія ім. М. П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. – 544 с.
5. *Verbena herb* // European pharmacopoeia, 11th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2023. – P. 1772–1774.
6. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2-ге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2015. – Т. 1. – 1128 с.
7. Kubica P., Szopa A., Dominiak J. et al. *Verbena officinalis* (common vervain) – a review on the investigations of this medicinally important plant species // *Planta Med.* – 2020. – V. 86, N 17. – P. 1241–1257. <https://doi.org/10.1055/a-1232-5758>.
8. Gebeyehu G., Asfaw Z., Enyew A., Raja N. Ethnobotanical study of traditional medicinal plants and their conservation status in MechaWereda, West Gojjam zone of Ethiopia // *Int. J. Pharm. & H. Care. Res.* – 2014. – V. 2, N 3. – P. 137–154.
9. Khan A. W., Khan A. U., Ahmed T. Anticonvulsant, anxiolytic, and sedative activities of *Verbena officinalis* // *Front Pharmacol.* – 2016. – V. 7. – P. 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00499>
10. Van Wyk B. E., Wink M. Medicinal Plants of the World: an illustrated scientific Guide to important medicinal Plants and their Uses, 2 ed. – Wallingford: GABI, 2017. – 520 p.
11. Akour A., Kasabri V., Affi F. U., Bulatova N. The use of medicinal herbs in gynecological and pregnancy-related disorders by Jordanian women: a review of folkloric practice vs. evidence-based pharmacology // *Pharm. Biol.* – 2016. – V. 54. – P. 1901–1918. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1113994>
12. Tobyn G., Denham A., Whitelegg M. *Verbena officinalis* / The western herbal tradition: 2000 years of medicinal plant knowledge. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 2011. – P. 327–336.
13. *Verbena herb* / British Pharmacopoeia. – V. 4. – London: The stationery office, 2022. – P. 524–526.
14. Компендіум – лікарські препарати: спеціалізоване медичне інтернет-видання для лікарів, провізорів, фармацевтів, студентів медичних і фармацевтичних вишів. – К.: МОРИОН, 2023. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/>
15. Deepak M., Handa S. S. Antiinflammatory activity and chemical composition of extracts of *Verbena officinalis* // *Phytother. Res.* – 2000. – V. 14 (6). – P. 463–468. [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200009\)14:6<463::aid-ptr611>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200009)14:6<463::aid-ptr611>3.0.co;2-g)
16. Dildar A., Chaudhary M. A., Raza A. et al. Comparative study of antibacterial activity and mineral contents of various parts of *Verbena officinalis* Linn. // *Asian J. Chem.* – 2012. – V. 24. – P. 68–72.
17. Zhang Y., Jin H., Qin J. Chemical constituents from *Verbena officinalis* // *Chem. Nat. Compd.* – 2011. – V. 47. – P. 319–320. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9920-6>.

18. Rehecho S., Hidalgo O., García-Iñiguez de Cirano M. et al. Chemical composition, mineral content and antioxidant activity of *Verbena officinalis* L. // LWT – Food Sci. Technol. – 2011. – V. 44. – P. 875–882. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.11.035>
19. Zhang Z., Pan T. HPLC determination of chlorogenic acid in *Verbena officinalis* L. extract and its in-vitro antibacterial activity // Biomed. Res. – 2017. – V. 28. – P. 3996–4001.
20. Casanova E., García-Mina J. M., Calvo M. I. Antioxidant and antifungal activity of *Verbena officinalis* L. leaves // Plant Foods Hum. Nutr. – 2008. – V. 63. – P. 93–97. <https://doi.org/10.1007/s11130-008-0073-0>
21. Funes L., Laporta O., Cerdán-Calero M., Micol V. Effects of verbascoside, a phenylpropanoid glycoside from lemon verbena, on phospholipid model membranes // Chem. Phys. Lipids. – 2010. – V. 163, N 2. – P. 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2009.11.004>
22. Ali I., Sharma P., Suri K. A. et al. In vitro antifungal activities of amphotericin B in combination with acteoside, a phenylethanoid glycoside from *Colebrookea oppositifolia* // J. Med. Microbiol. – 2011. – V. 60. – P. 1326–1336. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.031906-0>
23. Bazzaz B. S. F., Khameneh B., Zahedian Ostad M. R., Hosseinzadeh H. In vitro evaluation of antibacterial activity of verbascoside, lemon verbena extract and caffeine in combination with gentamicin against drug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* clinical isolates // Avicenna J. Phytomed. – 2018. – V. 8, N 3. – P. 246–253.
24. Zhao X., Li H., Wang J. et al. Verbascoside alleviates *Pneumococcal pneumonia* by reducing pneumolysin oligomers // Mol. Pharmacol. – 2016. – V. 89, N 3. – P. 376–387. <https://doi.org/10.1124/mol.115.100610>
25. Song X., He J., Xu H. et al. The antiviral effects of acteoside and the underlying IFN- γ -inducing action // Food Funct. – 2016. – V. 7, N 7. – P. 3017–3030. <https://doi.org/10.1039/c6fo00335d>
26. Nigro O., Tuzi A., Tartaro T. et al. Biological effects of verbascoside and its anti-inflammatory activity on oral mucositis: a review of the literature // Anticancer Drugs. – 2020. – V. 31 (1). – P. 1–5. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000818>
27. Speroni E., Cervellati R., Costa S. et al. Effects of differential extraction of *Verbena officinalis* on rat models of inflammation, cicatrization and gastric damage // Planta Medica. – 2007. – V. 73, N 3. – P. 227–235. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967116>
28. Грицик А. Р., Посацька Н. М., Клименко А. О. Одержання і дослідження властивостей екстрактів вербени лікарської // Фармац. часопис. – 2016. – № 3. – С. 39–44. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.3.6826>
29. Посацька Н. М. Фармакогностичне дослідження видів роду Вербена: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Запоріж. держ. мед. ун-т. – Запоріжжя, 2021. – 244 с.
30. Calvo M. I. Anti-inflammatory and analgesic activity of the topical preparation of *Verbena officinalis* L. // J. Ethnopharmacol. – 2006. – V. 107, N 3. – P. 380–382. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.037>
31. Lee J. H., Lee J. Y., Kang H. S. et al. The effect of acteoside on histamine release and arachidonic acid release in RBL-2H3 mast cells // Arch. Pharm. Res. – 2006. – V. 29, N 6. – P. 508–513. <https://doi.org/10.1007/BF02969425>
32. Song H. S., Choi M. Y., Ko M. S. et al. Competitive inhibition of cytosolic Ca²⁺-dependent phospholipase A2 by acteoside in RBL-2H3 cells // Arch. Pharm. Res. – 2012. – V. 35. – P. 905–910. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0516-x>
33. Speranza L., Franceschelli S., Pesce M. et al. Antiinflammatory effects in THP-1 cells treated with verbascoside // Phytother. Res. – 2010. – V. 24, N 9. – P. 1398–1404. <https://doi.org/10.1002/ptr.3173>
34. Seo E. S., Oh B. K., Pak J. H. et al. Acteoside improves survival in cecal ligation and puncture-induced septic mice via blocking of high mobility group box 1 release // Mol. Cells. – 2013. – V. 35, N 4. – P. 348–354. <https://doi.org/10.1007/s10059-013-0021-1>
35. Lee J. Y., Woo E. R., Kang K. W. Inhibition of lipopolysaccharide-inducible nitric oxide synthase expression by acteoside through blocking of AP-1 activation. // J. Ethnopharmacol. – 2005. – V. 97, N 3. – P. 561–566. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.005>
36. Potapovich A. I., Lulli D., Fidanza P. et al. Plant polyphenols differentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NF κ B and ahr and EGFR-ERK pathway // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2011. – V. 255, N 2. – P. 138–149. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.06.007>
37. Dai X., Zhou X., Shao R. et al. Bioactive constituents of *Verbena officinalis* alleviate inflammation and enhanced killing efficiency of natural killer cells // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – V. 24, N 8. – P. 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms24087144>

38. Burgos C., Muñoz-Mingarro D., Navarro I. et al. Neuroprotective potential of verbascoside isolated from *Acanthus mollis* L. leaves through its enzymatic inhibition and free radical scavenging ability // *Antioxidants* (Basel). – 2020. – V. 9, N 12. – P. 1–16.
39. Nisar R., Ahmad S., Khan K. U. et al. Metabolic profiling by GC-MS, *in vitro* biological potential, and *in silico* molecular docking studies of *Verbena officinalis* // *Molecules*. – 2022. – V. 27, N 19:6685. – P. 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules27196685>
40. Polumackanycz M., Petropoulos S. A., Añibarro-Ortega M. et al. Chemical composition and antioxidant properties of common and lemon verbena // *Antioxidants* (Basel). – 2022. – V. 11, N 11:2247. <https://doi.org/10.3390/antiox11112247>
41. Grawish M. E., Anees M. M. Short-term effects of *Verbena officinalis* Linn decoction on patients suffering from chronic generalized gingivitis: Double-blind randomized controlled multicenter clinical trial // *Quintessence Int.* (Berl). – 2016. – V. 47, N 6. – P. 491–499. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a35521>
42. Melzera J., Sallera R., Schapowalb A., Brignolic R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret®) in the treatment of sinusitis // *Forschende Komplementarmedizin*. – 2006. – V. 13, N 2. – P. 78–87. <https://doi.org/10.1159/000091969>
43. Palm J., Steiner I., Abramov-Sommariva D. et al. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis // *Rhinology J.* – 2017. – V. 55, N 2. – P. 142–151. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.103>
44. Sisay M., Bussa N., Gashaw T. Evaluation of the antispasmodic and antisecretory activities of the 80% methanol extracts of *Verbena officinalis* L.: evidence from *in vivo* antidiarrheal study // *J. Evid. Based Integr. Med.* – 2019. – V. 24. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1177/2515690X19853264>
45. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / Під ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
46. Shin H. J., Lim Y. G., Ha J. S. et al. Bacterial reverse mutation test of verbenalin // *J. Pharmacopuncture*. – 2022. – V. 25, N 4. – P. 364–368. <https://doi.org/10.3831/KPI.2022.25.4.364>
47. Vervain / *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. – Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2021. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501852/>
48. Fateh A. H., Mohamed Z., Chik Z. et al. Prenatal developmental toxicity evaluation of *Verbena officinalis* during gestation period in female Sprague-Dawley rats // *Chemico-Biological Interactions*. – 2019. – V. 304. – P. 28–42. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.02.016>
49. Hurrell R. F., Reddy M., Cook J. D. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Clinical Trial* // *Br. J. Nutr.* – 1999. – V. 81, N 4. – P. 289–295.
50. Argento A., Tiraferri E., Marzalani M. Oral anticoagulants and medicinal plants. An emerging interaction // *Ann. Ital. Med. Int.* – 2000. – V. 15, N 2. – P. 139–143.

References

1. WHO. The top 10 causes of death. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. The global impact of respiratory disease: forum of international respiratory societies, 2 ed. – Sheffield: European respiratory society, 2017. – 42 p. – URL: https://www.firsnet.org/images/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf
3. The plant list. A working list of all plant species. – URL: <http://theplantlist.org/tp11.1/search>
4. Likarski roslyny: Entsyklopedychnyi dovidnyk / Vidp. red. A. M. Hrodzinskiy. – К.: Ukrainska Entsyklopediia im. M. P. Bazhana, Ukrainskyi vyrobnycho-komertsiiyny tsentr «Olimp», 1992. – 544 s.
5. *Verbena* herb // *European pharmacopoeia*, 11th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2023. – P. 1772–1774.
6. Derzhavna farmakopeia Ukrainy / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2-he vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – 2015. – T. 1. – 1128 s.
7. Kubica P., Szopa A., Dominiak J. et al. *Verbena officinalis* (common vervain) – a review on the investigations of this medicinally important plant species // *Planta Med.* – 2020. – V. 86, N 17. – P. 1241–1257. <https://doi.org/10.1055/a-1232-5758>.
8. Gebeyehu G., Asfaw Z., Enyew A., Raja N. Ethnobotanical study of traditional medicinal plants and their conservation status in Mecha Wereda, West Gojjam zone of Ethiopia // *Int. J. Pharm. & H. Care. Res.* – 2014. – V. 2, N 3. – P. 137–154.
9. Khan A. W., Khan A. U., Ahmed T. Anticonvulsant, anxiolytic, and sedative activities of *Verbena officinalis* // *Front Pharmacol.* – 2016. – V. 7. – P. 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00499>

10. Van Wyk B. E., Wink M. Medicinal Plants of the World: an illustrated scientific Guide to important medicinal Plants and their Uses, 2 ed. – Wallingford: GABI, 2017. – 520 p.
11. Akour A., Kasabri V., Affi F. U., Bulatova N. The use of medicinal herbs in gynecological and pregnancy-related disorders by Jordanian women: a review of folkloric practice vs. evidence-based pharmacology // Pharm. Biol. – 2016. – V. 54. – P. 1901–1918. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1113994>
12. Tobyn G., Denham A., Whitelegg M. *Verbena officinalis* / The western herbal tradition: 2000 years of medicinal plant knowledge. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 2011. – P. 327–336.
13. Verbena herb / British Pharmacopoeia. – V. 4. – London: The stationery office, 2022. – P. 524–526.
14. Kompendium – likarski preparaty : spetsializovane medychne internet-vydannia dlia likariv, provizoriv, farmatsevtiv, studentiv medychnykh i farmatsevtichnykh vyshiv. – K.: MORYON, 2023. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/>
15. Deepak M., Handa S. S. Antiinflammatory activity and chemical composition of extracts of *Verbena officinalis* // Phytother. Res. – 2000. – V. 14 (6). – P. 463–468. [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200009\)14:6<463::aid-ptr611>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200009)14:6<463::aid-ptr611>3.0.co;2-g)
16. Dildar A., Chaudhary M. A., Raza A. et al. Comparative study of antibacterial activity and mineral contents of various parts of *Verbena officinalis* Linn. // Asian J. Chem. – 2012. – V. 24. – P. 68–72.
17. Zhang Y., Jin H., Qin J. Chemical constituents from *Verbena officinalis* // Chem. Nat. Compd. – 2011. – V. 47. – P. 319–320. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9920-6>.
18. Rehecho S., Hidalgo O., García-Iñiguez de Cirano M. et al. Chemical composition, mineral content and antioxidant activity of *Verbena officinalis* L. // LWT – Food Sci. Technol. – 2011. – V. 44. – P. 875–882. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.11.035>
19. Zhang Z., Pan T. HPLC determination of chlorogenic acid in *Verbena officinalis* L. extract and its in-vitro antibacterial activity // Biomed. Res. – 2017. – V. 28. – P. 3996–4001.
20. Casanova E., García-Mina J. M., Calvo M. I. Antioxidant and antifungal activity of *Verbena officinalis* L. leaves // Plant Foods Hum. Nutr. – 2008. – V. 63. – P. 93–97. <https://doi.org/10.1007/s11130-008-0073-0>
21. Funes L., Laporta O., Cerdán-Calero M., Micol V. Effects of verbascoside, a phenylpropanoid glycoside from lemon verbena, on phospholipid model membranes // Chem. Phys. Lipids. – 2010. – V. 163, N 2. – P. 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2009.11.004>
22. Ali I., Sharma P., Suri K. A. et al. In vitro antifungal activities of amphotericin B in combination with acteoside, a phenylethanoid glycoside from *Colebrookea oppositifolia* // J. Med. Microbiol. – 2011. – V. 60. – P. 1326–1336. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.031906-0>
23. Bazzaz B. S. F., Khameneh B., Zahedian Ostad M. R., Hosseinzadeh H. In vitro evaluation of antibacterial activity of verbascoside, lemon verbena extract and caffeine in combination with gentamicin against drug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* clinical isolates // Avicenna J. Phytomed. – 2018. – V. 8, N 3. – P. 246–253.
24. Zhao X., Li H., Wang J. et al. Verbascoside alleviates *Pneumococcal pneumonia* by reducing pneumolysin oligomers // Mol. Pharmacol. – 2016. – V. 89, N 3. – P. 376–387. <https://doi.org/10.1124/mol.115.100610>
25. Song X., He J., Xu H. et al. The antiviral effects of acteoside and the underlying IFN- γ -inducing action // Food Funct. – 2016. – V. 7, N 7. – P. 3017–3030. <https://doi.org/10.1039/c6fo00335d>
26. Nigro O., Tuzi A., Tartaro T. et al. Biological effects of verbascoside and its anti-inflammatory activity on oral mucositis: a review of the literature // Anticancer Drugs. – 2020. – V. 31 (1). – P. 1–5. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000818>
27. Speroni E., Cervellati R., Costa S. et al. Effects of differential extraction of *Verbena officinalis* on rat models of inflammation, cicatrization and gastric damage // Planta Medica. – 2007. – V. 73, N 3. – P. 227–235. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967116>
28. Hrytsyk A. R., Posatska N. M., Klymenko A. O. Oderzhannia i doslidzhennia vlastyvostei ekstraktiv verbeny likarskoi // Farmats. chasopys. – 2016. – № 3. – S. 39–44. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.3.6826>
29. Posatska N. M. Farmakohnostychnye doslidzhennia vydiv rodu verbeny: dys. ... kand. farmats. nauk: 15.00.02 / Zaporiz. derzh. med. un-t. – Zaporizhzhia, 2021. – 244.
30. Calvo M. I. Anti-inflammatory and analgesic activity of the topical preparation of *Verbena officinalis* L. // J. Ethnopharmacol. – 2006. – V. 107, N 3. – P. 380–382. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.037>
31. Lee J. H., Lee J. Y., Kang H. S. et al. The effect of acteoside on histamine release and arachidonic acid release in RBL-2H3 mast cells // Arch. Pharm. Res. – 2006. – V. 29, N 6. – P. 508–513. <https://doi.org/10.1007/BF02969425>
32. Song H. S., Choi M. Y., Ko M. S. et al. Competitive inhibition of cytosolic Ca²⁺-dependent phospholipase A2 by acteoside in RBL-2H3 cells // Arch. Pharm. Res. – 2012. – V. 35. – P. 905–910. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0516-x>

33. Speranza L., Franceschelli S., Pesce M. et al. Antiinflammatory effects in THP-1 cells treated with verbascoside // *Phytother. Res.* – 2010. – V. 24, N 9. – P. 1398–1404. <https://doi.org/10.1002/ptr.3173>
34. Seo E. S., Oh B. K., Pak J. H. et al. Acteoside improves survival in cecal ligation and puncture-induced septic mice via blocking of high mobility group box 1 release // *Mol. Cells.* – 2013. – V. 35, N 4. – P. 348–354. <https://doi.org/10.1007/s10059-013-0021-1>
35. Lee J. Y., Woo E. R., Kang K. W. Inhibition of lipopolysaccharide-inducible nitric oxide synthase expression by acteoside through blocking of AP-1 activation. // *J. Ethnopharmacol.* – 2005. – V. 97, N 3. – P. 561–566. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.005>
36. Potapovich A. I., Lulli D., Fidanza P. et al. Plant polyphenols differentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NFκB and ahr and EGFR-ERK pathway // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2011. – V. 255, N 2. – P. 138–149. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.06.007>
37. Dai X., Zhou X., Shao R. et al. Bioactive constituents of *Verbena officinalis* alleviate inflammation and enhanced killing efficiency of natural killer cells // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24, N 8. – P. 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms24087144>
38. Burgos C., Muñoz-Mingarro D., Navarro I. et al. Neuroprotective potential of verbascoside isolated from *Acanthus mollis* L. leaves through its enzymatic inhibition and free radical scavenging ability // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – V. 9, N 12. – P. 1–16.
39. Nisar R., Ahmad S., Khan K. U. et al. Metabolic profiling by GC-MS, *in vitro* biological potential, and *in silico* molecular docking studies of *Verbena officinalis* // *Molecules.* – 2022. – V. 27, N 19:6685. – P. 1–20. <https://doi.org/10.3390/molecules27196685>
40. Polumackanycz M., Petropoulos S. A., Añibarro-Ortega M. et al. Chemical composition and antioxidant properties of common and lemon verbena // *Antioxidants (Basel).* – 2022. – V. 11, N 11:2247. <https://doi.org/10.3390/antiox11112247>
41. Grawish M. E., Anees M. M. Short-term effects of *Verbena officinalis* Linn decoction on patients suffering from chronic generalized gingivitis: Double-blind randomized controlled multicenter clinical trial // *Quintessence Int. (Berl.)* – 2016. – V. 47, N 6. – P. 491–499. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a35521>
42. Melzera J., Sallera R., Schapowalb A., Brignolic R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret®) in the treatment of sinusitis // *Forschende Komplementarmedizin.* – 2006. – V. 13, N 2. – P. 78–87. <https://doi.org/10.1159/000091969>
43. Palm J., Steiner I., Abramov-Sommariva D. et al. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis // *Rhinology J.* – 2017. – V. 55, N 2. – P. 142–151. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.103>
44. Sisay M., Bussa N., Gashaw T. Evaluation of the antispasmodic and antisecretory activities of the 80% methanol extracts of *Verbena officinalis* L.: evidence from *in vivo* antidiarrheal study // *J. Evid. Based Integr. Med.* – 2019. – V. 24. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1177/2515690X19853264>
45. Stefanov O. V. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv: metod. rekomendatsii / Pid red. O. V. Stefanova. – K.: Avitsena, 2001. – 528 s.
46. Shin H. J., Lim Y. G., Ha J. S. et al. Bacterial reverse mutation test of verbenalin // *J. Pharmacopuncture.* – 2022. – V. 25, N 4. – P. 364–368. <https://doi.org/10.3831/KPI.2022.25.4.364>
47. Vervain / Drugs and Lactation Database (LactMed). – Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2021. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501852/>
48. Fateh A. H., Mohamed Z., Chik Z. et al. Prenatal developmental toxicity evaluation of *Verbena officinalis* during gestation period in female Sprague-Dawley rats // *Chemico-Biological Interactions.* – 2019. – V. 304. – P. 28–42. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.02.016>
49. Hurrell R. F., Reddy M., Cook J. D. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. Clinical Trial // *Br. J. Nutr.* – 1999. – V. 81, N 4. – P. 289–295.
50. Argento A., Tiraferri E., Marzaroni M. Oral anticoagulants and medicinal plants. An emerging interaction // *Ann. Ital. Med. Int.* – 2000. – V. 15, N 2. – P. 139–143.

Надійшла до редакції 6 вересня 2023 р.

Прийнято до друку 5 жовтня 2023 р.

Електронна адреса для листування з автором:

nutriciologiastepanova@gmail.com

(Степанова С. І.)