

Современные подходы к изучению химического состава лекарственного растительного сырья представителей рода *Origanum* L. и разработка методов его стандартизации

© Боков^{1*} Дмитрий Олегович, Морохина¹⁺ Светлана Львовна, Пятигорская² Наталья Валерьевна и Попов² Дмитрий Матвеевич

¹ Кафедра фармакогнозии. Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. ГСП-1. Ул. Трубецкая, 8. г. Москва, 119991. Россия.

Тел.: (925) 358-84-27. E-mail: fmmsu@mail.ru

² Научно-исследовательский институт фармации. Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. Нахимовский проспект, 45. г. Москва, 117418. Россия.

Тел.: (916) 123-33-94. E-mail: osipova-mma@list.ru

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: динамика молекул неоднородных систем, душица обыкновенная (*Origanum vulgare* L.), душица турецкая (*Origanum onites* L.), водные, водно-спиртовые экстракты из лекарственного растительного сырья, флавоноиды, лютеолин-7-гликозид, цинарозид, конденсированные полифенолы.

Аннотация

В ходе исследования получены данные о составе фенольного комплекса некоторых представителей рода *Origanum* L. методами тонкослойной хроматографии, титриметрии и УФ-спектрофотометрии. Определён качественный и количественный состав анализируемой группы биологически активных соединений. На основании полученных данных были модифицированы существующие и разработан ряд новых унифицированных методик, позволяющих проводить качественный и количественный анализ соединений фенольной природы.

Введение

Душица обыкновенная (*Origanum vulgare* L. ssp. *vulgare*) и душица турецкая (*Origanum onites* L.), синоним душица смирнская (*Origanum smyrnaeum* Sibth. & Sm.) – многолетние травянистые растения из семейства Яснотковые (*Lamiaceae* Lindl.), высотой 35-80 см, с характерным сильным ароматным запахом [5].



Душица обыкновенная

(*Origanum vulgare* L. ssp. *vulgare*)



Душица турецкая

(*Origanum onites* L.)

Душица обыкновенная распространена в Западной и Восточной Европе, в горных районах Средней Азии, на Кавказе, Казахстане, Южной Сибири, Приморье, Приамурье, как заносное растение встречается на Дальнем Востоке; в Европе ее ареал простирается с юга на север от Средиземноморья до Норвегии, а в Передней Азии достигает Гималаев [16].

Душица турецкая наиболее широко представлена в Средиземноморском бассейне (Греция, Турция и другие) [3].

В США, Франции, Германии, России и некоторых других странах душицу обыкновенную и турецкую культивируют в качестве эфиромасличных и лекарственных растений. В России душица обыкновенная произрастает повсеместно (кроме Крайнего Севера): на лугах, полянах, по опушкам, на лесных просеках, в долинах рек, в зарослях кустарников, по склонам холмов, в берёзовых и светлых хвойных лесах [16].

Главным продуктом, который получают из растений рода *Origanum* L., безусловно, является эфирное масло (ЭМ) и его производные [1].

Оно широко применяется в различных отраслях промышленности: медицинской, пищевой, парфюмерно-косметической и ликероводочной [12]. Наиболее характерными компонентами для ЭМ душицы, по мнению различных авторов [21], являются: α -туйен, линалоол, α -пинен, β -пинен, мирцен, камфен, борнеол, селинен, β -фелландрен, сабинен, оцимен, лимонен, α -терпинен, ундеканон-2, 1,8-цинеол, α -терпинеол, β -кариофиллен, α -мууролен, тимол, тимол-ацетат, карвакрол, метиловые эфиры тимола и карвакрола [13].

Из-за широкого ареала распространения, а также различных условий произрастания, *Origanum vulgare* L. и *Origanum onites* L. насчитывают несколько хемотипов (хеморас), которые отличаются, главным образом, накоплением одного преобладающего компонента в ЭМ – тимола, карвакрола или сесквитерпенов [21]. Общее содержание фенолов в ЭМ, в пересчете на тимол, может достигать 65-80% [14].

Помимо ЭМ трава душицы содержит целый комплекс биологически активных соединений (БАС): флавоноиды, такие как лютеолин, лютеолин-7-гликозид, лютеолин-7-глюкуронид, космосин, апигенин-7-гликозид, хризин-7-глюкуронид, 5-оксифлавоны; фенолкарбоновые кислоты – розмариновая, хлорогеновая; дубильные вещества и некоторые другие фенольные соединения [12].

Фенольные соединения имеют универсальное распространение в растительном мире, они присущи практически каждому растению [15]. В настоящее время известно свыше двух тысяч природных фенольных соединений, на их долю приходится до 2-3 % массы органического вещества растений, а в некоторых случаях – до 10% и более [3].

Проведенный ранее комплекс фармакологических исследований показал, что трава душицы обладает выраженным стимулирующим действием на секреторную и моторную функцию желудочно-кишечного тракта и бронхов. Внутрь извлечения из травы душицы применяются как отхаркивающие средства при заболеваниях дыхательных путей (острые респираторные вирусные инфекции, острый и хронический бронхит); как средства, улучшающие пищеварение и повышающее аппетит, при атонии кишечника, энтероколитах, которые сопровождаются метеоризмом и запорами.

Наружно применяется в составе комплексной терапии при атопическом дерматите (диатезе) и пиодермии.

ЭМ душицы применяется в качестве тонизирующего, противовоспалительного, противогрибкового и антибактериального средства, входит в комплексный препарат «Валосердин». Измельчённая трава душицы обыкновенной входит в состав сборов потогонного №2, грудного №1, успокоительного №3 [5].

В гомеопатической практике душицу используют в качестве лекарственного средства при гипертонической болезни и атеросклерозе, успокаивающего нервную систему и обладающего снотворным действием [6].

Так же фитопрепараты на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) травы душицы могут использоваться при вспомогательной терапии онкологических заболеваний [2].

Исходя из вышеизложенного, оба вида душицы обладают широким спектром фармако-терапевтического действия, которое обусловлено присутствием различных групп БАС, в связи

Полная исследовательская публикация Боков Д.О., Морохина С.Л., Пятигорская Н.В. и Попов Д.М. с чем возникает несомненный интерес для их более углубленного исследования с целью дальнейшей стандартизации ЛРС [4].

Изучение химического состава сырья душицы обыкновенной и турецкой показало, что доминирующей группой БАС являются дубильные вещества конденсированной группы, простые фенолы (содержащиеся в ЭМ) и флавоноиды. Ранее нами был проведен качественный и количественный анализ ЭМ душицы обыкновенной и турецкой методом газожидкостной хроматографии, который показал, что основными компонентами являются простые фенолы, а именно тимол [14].

В настоящее время для количественного определения дубильных веществ в ЛРС используют известный фармакопейный перманганатометрический метод [7]. Однако, следует учитывать следующий факт: перманганат калия в кислой среде проявляет сильные окислительные свойства, при проведении титрования в данную реакцию вступают все вещества, способные окисляться.

К ним относятся простые фенолы, витамины, дигидрофлавоноиды и другие соединения; поскольку данная реакция не специфична, результат чаще всего бывает завышенным [17].

Спектрофотометрический анализ нашёл широкое применение в фармакогностической практике при определении суммы БАС. Основными преимуществами данного метода являются высокая чувствительность и селективность, невысокая погрешность аналитических измерений, экономичность, а так же, что не менее важно простота и быстрота исполнения [18]. Абсорбционная спектрофотометрия флавоноидов досконально изучена, и выявленные закономерности широко используются в целях определения количественного содержания многих соединений как в ЛРС, так и в лекарственных препаратах (ЛП) на его основе [11].

Качество препаратов из ЛРС можно гарантировать только в тех случаях, если четко определен состав ЛРС. Характеристика ЛП включает подробное описание ботанических и фитохимических свойств растений, аналитические испытания и технологический процесс производства ЛП.

Для оценки конечного продукта служит нормативный документ, который содержит перечень испытаний, ссылок на аналитические или биологические методы и соответствующие критерии приемлемости (допустимые пределы, интервалы или описание). В ней задается ряд параметров, которым должны соответствовать ЛРС и ЛП на его основе для предусмотренного применения.

Определение и обоснование характеристик, испытаний и критериев приемлемости должны опираться на информацию из фармацевтической разработки (изучение состава, разработка методик анализа, исследования стабильности, валидационные эксперименты), литературные источники и исторические данные [19].

Данная работа посвящена изучению состава соединений с фенольной структурой, а так же разработке пробоподготовки и селективных методик, позволяющих достоверно определить исследуемые группы БАС с использованием современных физико-химических методов анализа.

Экспериментальная часть

Объектами исследования явились образцы травы душицы обыкновенной заготовленной в июне 2012 г. в Москве на территории Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) и душицы турецкой, заготовленной на плантации, расположенной на окраине города Измир (Турция) в 2012 г. в фазе массового цветения

Для разработки методик количественного анализа по доминирующим группам БАС необходимо детальное изучение химического состава травы душицы обыкновенной и турецкой. Первоначально качественными реакциями (проба Шинода, борно-лимонная реакция, 0.5% спиртовой раствор железа хлорида (III), раствор аммиака) удалось обнаружить и подтвердить наличие соединений флавоноидной природы в надземных частях растений. Далее при помощи метода тонкослойной хроматографии (ТСХ) был более детально изучен флавоноидный комплекс.

Методика получения извлечения для проведения хроматографического анализа в тонком слое сорбента. Навеску сырья массой около 5 г помещали в колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 80 мл 60% этилового спирта и нагревали на водяной бане в течение 25 минут; после этого полученное

извлечение охлаждали, фильтровали через ватно-марлевый фильтр, упаривали до 2 мл и прибавляли 4 мл 96% этилового спирта. Далее 0.09 мл полученного извлечения и 0.03 мл 0.5 % спиртовых растворов государственных стандартных образцов (ГСО) цинарозида и рутина микрошприцем наносили на пластинку "Силуфол УФ-254" размером 20 x 20 см. Пластинку, с нанесенной пробой, высушивали на воздухе и затем досушивали в сушильном шкафу при температуре 65-70 °С и помещали в камеру (предварительно насыщали камеру в течение 1 часа) со смесью растворителей этилацетат – муравьиная кислота – вода (88:6:6) и хроматографировали восходящим способом. После прохождения фронтом растворителей около 10 см пластинку вынимали из камеры, высушивали и просматривали при длине волны 254 нм.

С учетом результатов фармакологического скрининга и данных предварительного химического анализа было проведено изучение фенольных соединений в извлечениях из ЛРС. Фенольные соединения являются доминирующими в траве душицы обыкновенной и турецкой и на их долю приходится основной вклад ожидаемого фармакологического эффекта.

Поскольку эти вещества поглощают в УФ-области спектра, при разработке методики количественного анализа за основу предложен метод УФ-спектрофотометрии [18]. Для анализа комплекса фенольных соединений использовали дифференциальный спектрофотометрический ДЕ-метод, отличающийся высокой чувствительностью и точностью и позволяющий достоверно судить о качественном и количественном составе изучаемой группы БАС. Исследование проводили на приборе «Cary 50 Scan» фирмы Varian с последующей компьютерной обработкой результатов (программа «Cary WinUV Analysis Pack ver. 3.1» для «Windows»).

В ходе исследования была разработана оптимизированная методика определения количественного содержания суммы флавоноидов в пересчёте на цинарозид или лютеолин-7-0-β-D-глюкопиранозид (5,3',4'-триоксифлаво-7-0-β-D-глюкопиранозид), относящийся к производным флавона (С6–С3–С6), формулы приведена на рис. 1. Производные флавона (апигенин, лютеолин) являются наиболее распространенными флавоноидами в растительном мире [20].

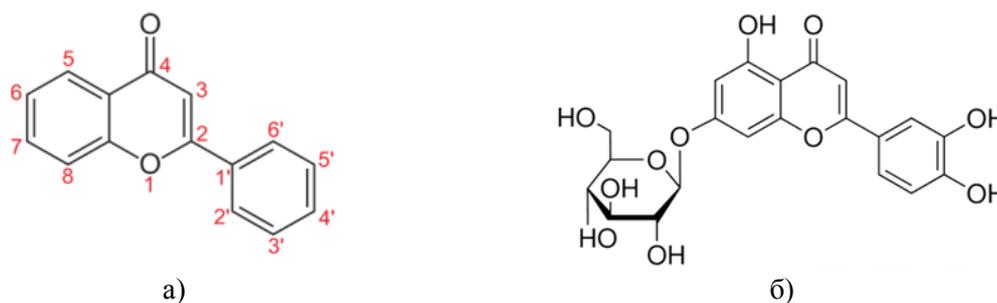


Рис. 1. Флаво-н (а); Лютеолин-7-глюкозид или 5, 7, 3', 4'-тетраоксифлаво-н (б)

Технологическая составляющая методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчёте на цинарозид в надземной части душицы обыкновенной и турецкой. Точную навеску (около 1 г) измельченного сырья, проходящего сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм (ГОСТ 214-83) помещали в круглодонную колбу вместимостью 100 мл со шлифом, добавляли 60 мл 70% этилового спирта, подсоединяли к обратному холодильнику, далее проводили нагревание на кипящей водяной бане в течение 45-50 мин. После охлаждения извлечения содержимое колбы фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу вместимостью 100 мл. В колбу со шротом прибавляли 40 мл 70% этилового спирта, подсоединяли к обратному холодильнику и так же нагревали в течение 15-20 мин.

После охлаждения полученный раствор фильтровали через тот же фильтр в ту же колбу, объем раствора в колбе доводили до метки. Затем 2.5 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 6 мл раствора алюминия хлорида (AlCl₃ – чистый для анализа), помещали на 3-5 мин в кипящую водяную баню, далее быстро охлаждали, прибавляли 2 мл ацетатного буферного раствора с pH = 4.0 и доводили 70% этиловым спиртом до метки, затем ждали ещё 30 до полного протекания реакции комплексообразования.

Далее проводили измерение оптической плотности испытуемого раствора при длине волны 396±3 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения раствор, состоящий из 2.5 мл извлечения, 2 мл ацетатного буферного раствора с pH = 4.0, помещенный в мерную колбу вместимостью 25 мл и доведенный 70% этиловым спиртом до метки.

Параллельно измеряли оптическую плотность стандартного раствора, содержащего 1 мл раствора ГСО цинарозида, обработанного аналогично испытуемому раствору, используя в качестве раствора

Полная исследовательская публикация Боков Д.О., Морохина С.Л., Пятигорская Н.В. и Попов Д.М. сравнения растворов, состоящий из 1 мл раствора ГСО цинарозида и 2 мл буферного раствора с pH 4,0, помещенный в мерную колбу вместимостью 25 мл и доведенный 70% этиловым спиртом до метки.

Содержание суммы флавоноидов (X) в пересчете на цинарозид и абсолютно сухое сырье (АСС), в ЛРС, в %, рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 1 \cdot m_0 \cdot 10000}{D_0 \cdot a \cdot 2,5 \cdot (100 - W)},$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора; D_0 – оптическая плотность стандартного раствора ГСО цинарозида; m_0 – масса навески цинарозида в граммах; a – масса навески ЛРС в граммах; W – потеря в массе при высушивании, %.

Приготовление раствора ГСО цинарозида. Около 0.025 г (точная навеска) цинарозида предварительно высушенного при температуре 130-135 °С в течение 3 часов, растворяли в 50 мл 70% этилового спирта в мерной колбе на 100 мл при нагревании на кипящей водяной бане, затем полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, доводили объем тем же этиловым спиртом до метки и тщательно перемешивали.

Приготовление 3% раствора алюминия хлорида. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещали 3 г алюминия хлорида, затем 30 мл 70% этилового спирта, тщательно перемешивали до растворения и доводили объем раствора тем же этиловым спиртом до метки, затем снова тщательно перемешивали.

Приготовление водного экстракта (извлечения) из исследуемых образцов проводили согласно общей фармакопейной статье (ОФС) Государственной Фармакопеи XI (ГФ XI) «Настои и отвары» [8]. В нём были проведены качественное обнаружение (осаждение желатином, 5% раствор бихромата калия, раствор свинца основного уксуснокислого, реакция Стиасни (с 40% раствором формальдегида и конц. HCl), 1% раствор железосаммонийных квасцов) и количественное определение основных гидрофильных групп БАС (конденсированные полифенолы). Количественное содержание дубильных веществ определяли модифицированным перманганатометрическим методом по ГФ XI [7]. Данный показатель характеризует содержание общих полифенолов, извлекаемых водой, для установления содержания дубильных веществ к водному извлечению добавлялся 1% раствор желатина, выпадающий осадок отфильтровывали, в фильтрате проводили титрование.

Результаты и их обсуждение

При проведении тонкослойной хроматографии концентрированных водно-спиртовых извлечений из ЛРС душицы обыкновенной и турецкой на пластинках наблюдалось три зоны адсорбции с $R_f = 0.35; 0.5; 0.7$ у двух извлечений (дополнительная зона адсорбции с $R_f = 0.85$ у душицы турецкой), которые характерны для флавоноидов, причем зона адсорбции с $R_f = 0.7$ – принадлежит ГСО цинарозида, что свидетельствует о его присутствии в изучаемых объектах.

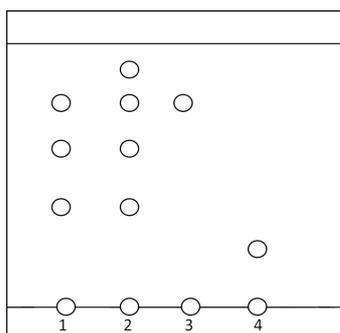


Рис. 2. Схема хроматограммы (Пластинка "Силуфол УФ-254" 20 x 20 см). Система растворителей этилацетат – муравьиная кислота – вода (88:6:6): 1 – водно-спиртовое извлечение из травы душицы обыкновенной; 2 – водно-спиртовое извлечение из травы душицы турецкой; 3 – ГСО цинарозида; 4 – ГСО рутин.

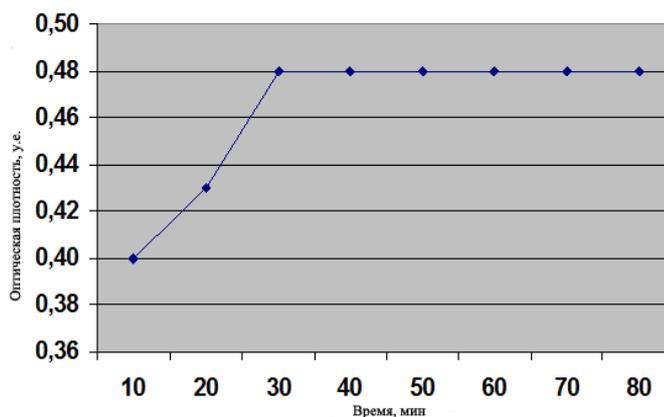
и кратность экстракций) на выход действующих веществ [9]. Данные о подборе оптимальных условий представлены в табл. 1.

Напротив зоны адсорбции ГСО рутин соответствующих пятен у исследуемых образцов не обнаружено, что свидетельствует об отсутствии данного флавоноидного гликозида в изучаемом сырье. Схема хроматограммы представлена на рис. 2.

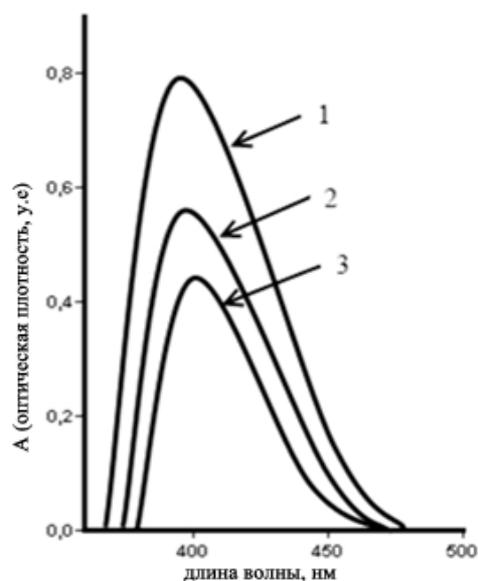
Из литературных источников известно, что главная проблема при разработке методики количественного определения для ЛРС состоит в изучении основных гидродинамических факторов экстракционного процесса [10]. Таким образом основное внимание в данном исследовании уделялось изучению влияния природы экстрагента и других факторов (соотношение сырья : экстрагент, измельченность сырья, продолжительность

Табл. 1. Зависимость полноты извлечения суммы флавоноидов из травы душицы обыкновенной и душицы турецкой от условий экстракции.

Концентрация экстрагента (этиловый спирт), %	Соотношение сырьё: экстрагент	Время экстракции, мин	Содержание суммы флавоноидов в пересчёте на цинарозид и абсолютно сухое сырьё, в траве душицы обыкновенной, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчёте на цинарозид и абсолютно сухое сырьё, в траве душицы турецкой, %
40	1:100	30+15	0.78±0.02	1.09±0.01
60	1:100	30+15	0.89±0.01	1.15±0.02
70	1:100	30+15	0.94±0.02	1.18±0.02
80	1:100	30+15	0.91±0.02	1.14±0.01
70	1:100	30+15	0.96±0.02	1.17±0.01
70	1:100	40+20	0.98±0.02	1.25±0.01
70	1:100	60+20	0.95±0.01	1.22±0.02
70	1:100	80+20	0.93±0.02	1.20±0.01


Рис. 3. Зависимость величины оптической плотности от времени прохождения реакции комплексообразования суммы флавоноидов душицы турецкой с хлоридом алюминия

Чтобы определить оптимальное время комплексообразования суммы флавоноидов душицы с алюминия хлоридом проводилось измерение оптической плотности полученного комплекса через равные промежутки времени. Результаты представлены на рис. 3.


Рис. 4. Спектр поглощения продуктов реакции раствора ГСО цинарозида (1), флавоноидов душицы турецкой (2), флавоноидов душицы обыкновенной (3)

В процессе работы было установлено, что максимальный выход БАС из сырья душицы обыкновенной и турецкой наблюдается при одинаковых условиях: измельченности сырья 2 мм, двухкратной последовательной экстракции 70% этиловым спиртом, соотношении сырьё-экстрагент 1:100, нагревании на кипящей водяной бане в течение 60 мин. Оптимальное время комплексообразования суммы флавоноидов душицы с алюминия хлоридом — 30 мин.

Выбор аналитической длины волны основывался на данных, полученных в результате УФ-спектрофотометрического исследования водно-спиртового извлечения из сырья и ГСО цинарозида. Максимумы спектров поглощения изучаемых объектов совпадают и расположены при 396 ± 3 нм (рис. 4).

Выбор ГСО цинарозида в качестве стандартного образца обусловлен его доминированием в количественном отношении и наличием плеча (300-450 нм) в УФ-области спектра. Таким образом, экспериментально были установлены параметры для методики количественного анализа суммы флавоноидов в траве душицы в пересчёте на цинарозид. Проверка воспроизводимости методики

Полная исследовательская публикация Боков Д.О., Морохина С.Л., Пятигорская Н.В. и Попов Д.М. осуществлялась определением содержания суммы флавоноидов в 7 повторностях.

Результаты фитохимических исследований представлены в табл. 2. Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид представлены в табл. 3, 4.

Табл. 2. Компонентный состав фенольных соединений, содержащихся в траве душицы обыкновенной и душицы турецкой.

Класс фенольных соединений	Физико-химический анализ		Душица обыкновенная	Душица турецкая
	ТСХ-анализ		Три пятна с Rf = 0.35; 0.5; 0.7	Четыре пятна с Rf = 0.35; 0.5; 0.7; 0.85
Флавоноиды	Количественное содержание, % спектры поглощения представлены на рис. 3		0.98±0.02	1.25±0.01
Конденсированные полифенолы	Качественные реакции	общегрупповые	+	
		специфичные	конденсированные дуб. в-ва: катехины	
	Количественное содержание, %	общие полифенолы	11.54±0.35	19.43±0.72
		осаждаемые желатином	4.94±0.15	13.62±0.21

Табл. 3. Метрологическая характеристика методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид в траве душицы обыкновенной в водно-спиртовом извлечении

F	\bar{X}	S ²	S	P, %	T(p,f)	ΔX	ε, %
7	0.98	0.0001052	0.01026	95	1.95	0.02	2.04

Табл. 4. Метрологическая характеристика методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на цинарозид в траве душицы турецкой в водно-спиртовом извлечении

F	\bar{X}	S ²	S	P, %	T(p,f)	ΔX	ε, %
7	1.25	0.0000263	0.01026	95	1.95	0.01	0.80

Как видно из данных этой таблицы, содержание флавоноидов составляет 0.98% при относительной погрешности ±0.02% (для доверительной вероятности 95%) в извлечении из ЛРС душицы обыкновенной и 1.25% при относительной погрешности ±0.01% (для доверительной вероятности 95%) в извлечении из ЛРС душицы турецкой.

Выводы

1. Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в траве душицы обыкновенной и турецкой с использованием метода дифференциальной спектрофотометрии (аналитическая длина волны 396±3 нм). На основе изучения спектральных характеристик флавоноидов извлечений из травы обыкновенной и турецкой обоснована целесообразность использования в методике анализа ГСО цинарозида.
2. Содержание суммы флавоноидов в образцах душицы обыкновенной достигает 0.98±0.02%, душицы турецкой 1.25±0.01% (в пересчете на цинарозид).
3. Количественное содержание общих полифенолов в траве душицы обыкновенной составило 11.54±0.35%, а траве душицы турецкой 19.43±0.72%. При этом содержание конденсированных полифенолов осаждаемых желатином составило 4.94±0.15% в траве душицы обыкновенной, а траве душицы турецкой 13.62±0.21%.

Литература

- [1] Алякин А.А., Ефремов А.А., Качин С.В. Фракционный состав эфирного масла душицы обыкновенной красноярского края. *Химия растительного сырья*. 2010. №1. С.99-104.
- [2] Боков Д.О. Применение *Origanum vulgare* L. и *Origanum onites* L. в лечении злокачественных новообразований: механизмы противоопухолевой активности фенольных соединений

- [Электронный ресурс]: *Материалы V Международной студенческой электронной научной конференции «Студенческий научный форум»*. Режим доступа: <http://www.scienceforum.ru/2013/16/3941/>. (дата обращения: 03.05.2013).
- [3] Боков Д.О., Морохина С.Л. Перспективы использования фитосырья душицы турецкой (*Origanum onites* L.) в качестве основы для создания функциональных продуктов питания. *Современные тенденции в сельском хозяйстве: сборник трудов I международной интернет-конференции*. Казань: Издательство Казанский университет. **2012**. С.32-38.
- [4] Боков Д.О., Морохина С.Л. Стандартизация травы душицы турецкой. «Научная дискуссия: вопросы медицины»: материалы VI международной научно-практической конференции. М.: Изд. «Международный центр науки и образования». **2012**. С.65-71.
- [5] Боков Д.О., Морохина С.Л. Фармакотерапевтическое действие и использование в практической медицине травы душицы обыкновенной. *Медицина и здравоохранение: материалы междунар. науч. конф. Чита: Издательство Молодой ученый*. **2012**. С.52-59.
- [6] Боков Д.О., Морохина С.Л., Терешина Н.С. Трава душицы турецкой (*Origanum onites* L.) как основа для создания новых гомеопатических препаратов: подходы к стандартизации лекарственного растительного сырья. *Гомеопатический ежегодник. Сборник материалов XXIII Московской международной гомеопатической конференции «Развитие гомеопатического метода в современной медицине»*. М.: Техполиграфцентр. **2013**. С.167-170.
- [7] Государственная Фармакопея СССР XI издания. Общие методы анализа. М.: Медицина. **1987**. Вып.1. 336с.
- [8] Государственная Фармакопея СССР XI издания. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. М.: Медицина. **1989**. Вып.2. 400с.
- [9] Ендонова Г.Б., Анцупова Т.П. Определение флавоноидов в видах *Scabiosa* L. из Забайкалья. *Бутлеровские сообщения*. **2009**. Т.18. №7. С.51-59.
- [10] Кобраков К.И., Целикова Г.А., Маланкина Е.Л., Кузнецова Л.В. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в цветах календулы лекарственной различных сортов. *Бутлеровские сообщения*. **2011**. Т.28. №19. С.16-20.
- [11] Корнопольцева Т.В., Чехирова Г.В., Абидуева Л.Р., Чукаев С.А. Стандартизация сухого экстракта из листьев крапивы двудомной и его эффективность в профилактике гипоксических состояний. *Бутлеровские сообщения*. **2008**. Т.13. №3. С.62-64.
- [12] Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для фармацевтических вузов (факультетов). 2-е изд. перераб. и доп. Самара. **2007**. 1239с.
- [13] Минович В.М., Коненкина Т.А., Федосеева Г.М., Головных Н.Н. Исследование качественного состава эфирного масла душицы обыкновенной, произрастающей в Восточной Сибири. *Химия растительного сырья*. **2008**. №2. С.61-64.
- [14] Морохина С.Л., Боков Д.О. Сравнительное изучение химического состава БАВ и анатомо-диагностических признаков травы душицы обыкновенной и душицы турецкой. *Бутлеровские сообщения*. **2012**. Т.32. №11. С.69-74.
- [15] Разаренова К.Н., Сипкина Н.Ю., Жохова Е.В. Динамика накопления некоторых фенольных соединений в надземной и подземной частях *Geranium pratense* L. *Бутлеровские сообщения*. **2012**. Т.31. №7. С.93-97.
- [16] Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства *Hippuridaceae – Lobeliaceae*. СПб.: Наука. **1991**. 200с.
- [17] Самылина И.А., Антонова Н.П., Рудакова И.П. Исследования по разработке фармакопейного метода определения содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье. *Фармация*. **2009**. № 6. С.3-6.
- [18] Сорокина А.А. Использование спектрофотометрии при анализе промышленных образцов лекарственного растительного сырья. *Фармация*. **2012**. №4. С.43-44.
- [19] Требования к лекарственным средствам из растительного сырья [Электронный ресурс]: Надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice). Режим доступа: <http://www.gmpua.com/GACP/Herbals.htm/> (дата обращения: 25.04.2013).
- [20] Шишмарева Т.М., Оленников Д.Н. γ -Пироновые соединения видов рода *Halenia*. *Бутлеровские сообщения*. **2012**. Т.32. №12. С.74-79.
- [21] E. Werker, E. Putievky, U. Ravid. The essential oils and glandular hairs in different chemotypes of *Origanum vulgare* L. *Ann. Bot.* **1985**. Vol.55. No.6. P.793-801.