

ХАР МОД /*LARIX SIBIRICA* Ldb./-НЫ МӨЧРИЙН БООМЫН НЯН /*BACILLUS ANTHRACIS*/-ГИЙН ЭСРЭГ ИДЭВХИТ НЭГДЛИЙН СУДАЛГАА

П.Эрдэнэбаатар¹, Ж.Батхүү², Д.Ганболд³, Ш.Оюунцэцэг³,
Д.Отгонбаатар³, Д.Цэрэнноров³, Г.Одонтуяа⁴

¹ШУА, Биологийн Хүрээлэн

²МУИС, Биологи-Биотехнологийн Сургууль

³Байгалийн Голомтот Халдварт Өвчин

Судлалын Үндэсний Төв

⁴ШУА, Хими-ХимиТехнологийн Хүрээлэн

Өгүүллийг хариуцах зохиогчид: jbatkhuu@num.edu.mn, d_ganbold_2005@yahoo.com,

g.odontuya@hotmail.com

Abstract

The methanol extract and its water nonsoluble fraction of the stem of *Larix sibirica* Ldb. exhibited a good inhibition activity against *M.luteus* strain and anthrax causal pathogen *B.anthraxis* 90, 120, 147, 178 by the disc diffusion method. Activity-guided isolation of the water nonsoluble resin fraction led to the isolation of isopimaric acid which molecular structure was determined by ¹H, ¹³C NMR spectroscopy and MS methods. Isopimaric acid exhibited a potential activity against *M.luteus* bacterial strain (9.5 mm) and *B.anthraxis* 90 –17 mm, 120–15 mm, 147–15 mm, 178–17 mm, respectively.

Түлхүүр үг: *Larix sibirica* Ldb., *Bacillus anthracis*, изопимарын хүчил

Оршил

Манай улсын өмнөд хэсгийн говь цөлийн бүсээс бусад нутагт хүн амьтны гоц халдварт боом өвчний байгалийн голомт эндемик болсныг судлаачид тодорхойлж байна ([1]-д). Тухайлбал Монгол улсын 19 аймгийн 150 сумдын нутагт боом өвчний байгалийн голомт байдаг ([2]-т). Үүгээр зогсохгүй боом өвчний голомт шинээр нэмэгдэн бүртгэгдэх хандлагатай байна. Сүүлийн жилүүдэд манай улсад мал амьтны боом өвчин харьцангуй бага тохиолдож байгаа боловч хүний өвчлөлийн тохиолдол жил дараалан гарч, ерөнхийдөө өсөж байгаа мэдээлэл БГХӨСҮТ-ийн тайланд дурьдагдсан байна ([3]-т).

Байгалийн гаралтай биологийн идэвхт нэгдлүүд, тэр дундаа уламжлалт анагаах ухаанд хэрэглэгддэг ургамлуудын анхдагч, хоёрдогч метаболитуудын биологийн идэвхийг лабораторийн олон янзын скрининг аргаар сонирхон судалж байна. Манай оронд ургадаг Хонин арц /*Juniperus sabina* L./, Ямаан арц /*Juniperus sibirica* L./, Жодоо /*Abies sibirica* Ldb./, Агь /*Artemisia frigida* Willd./, Нарс /*Pinus sylvestris* L./ мөн Хар мод буюу Сибирь шинэс /*L.sibirica* Ldb./ зэрэг ургамлууд боомын нян /*B.anthraxis*/-н өсөлтийг дарангуйлах өндөр идэвхтэй болох нь тогтоогдсон юм ([3]-т). Эдгээр идэвхтэй ургамлыг нарийвчлан судалж, агуулагдах биологийн идэвхит нэгдлүүдийг цэврээр ялган авч, бүтцийг нь тогтоох, ханд болон цэвэр нэгдлийг боом өвчнөөс урьдчилан сэргийлэхэд төдийгүй эмчилгээнд хэрэглэдэг антибиотиктай хослуулж болох юм хэмээн үзэж байна. Ингэснээр боом өвчний эмчилгээний зардлыг

багасгах болон эмчлэх хугацааг богиносгох, дан антибиотикоор эмчилснээс үүсэх гаж нөлөөг багасгах зэрэг эерэг нөлөөтэй байж болох юм.

Хар модны мөчрийн метанолон ханд, түүний туйлт бус бүлэг нэгдэл *B. anthracis*-н эсрэг идэвхтэйг бид өмнө тогтоосон билээ ([3]-т). Энэ удаагийн судалгааны ажлаар бид уг туйлт бус давирхайлаг хэсгээс боомын нянгийн эсрэг идэвхтэй гол нэгдлийг цэврээр ялган авч, молекулын бүтцийг нь тогтоохыг зорьж ажилласан ба үр дүнг энд танилцуулж байна.

Судалгааны материал, арга зүй

Химийн урвалж ба бусад материал: Анализын цэвэр метанол (MeOH), н-гексан ($n\text{-C}_6\text{H}_{14}$), дихлорметан (ДХМ), этилацетат (ЭА) (Union Lab, БНХАУ), хлороформ (CHCl_3) (Реактив, ОХУ) зэрэг органик уусгагчийг Цэцүүх трейд, Реактив компаниудаас, мах пептон агар (МПА), мах пептоны шөл (МПШ) тэжээлийн орчинг Нийгмийн Эрүүл Мэндийн Хүрээлэнгээс тус тус худалдан авч хэрэглэв. Нянгийн эсрэг идэвхийг шалгахад 8 мм диаметртэй цаасан диск (Toyo Roshi Kaisha, Japan), ампициллин, цефазолин, хлорамфениколын диск (susceptibility test disc 30 $\mu\text{g}/\text{disc}$, Hi Media, Mumbai, India), канамициныг стандарт антибиотик болгож хэрэглэлээ. Хроматографын судалгаанд силуфол 60F₂₅₄ (MERCK, Germany), силикагель Wako-gel C-200 (Wako, Japan), 5%-н H_2SO_4 -н оношлуур урвалжийг хэрэглэлээ. Бодисын ¹H цөмийн соронзон резонанс (ЦСР) (400 МГц) ба ¹³C ЦСР (100 МГц) спектроскопын хэмжилтийг CDCl_3 -д уусгаж JEOL JNM-EX270 FT-NMR спектрометрээр дотоод стандарт тетраметилсилан (ТМС)-тай харьцуулж, масс спектрийг (МС)EI аргаар JEO2 JMS 700 багажаар тус тус хэмжсэн болно.

Боомын болон бактерийн цэвэр өсгөвөр: БГХӨСҮТ-н цэвэр өсгөврийн санд хадгалагдаж буй *Bacillus anthracis*-н 90, 120, 147, 178 дугаартай өсгөврүүд мөн МУИС, ББТС-н Биоорганик Хими-Фармакогнозын лабораторид хадгалагдаж байгаа *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus* зэрэг бактерийн цэвэр өсгөврүүдийг тус тус хэрэглэв.

Нянгийн эсрэг идэвхийг тодорхойлох: Метанолон ханд, түүний фракцууд болон цэврээр ялган авсан нэгдлүүдийг 10 мг/мл концентрациар метанолд уусган бэлтгэнэ. Хадгалах сангаас авчирсан *B. anthracis*-г МПА орчинд сэргээн суулгаж, 37°C-д 24 цагийн турш өсгөвөрлөх ба өсгөврөөс авч Мак форландын 2.0 ЕД (10⁵ эс/мл) булингатай харьцуулан МПШ орчинд булинга бэлтгэж, түүнээс МПА орчинд тарилга хийнэ. Дискэнд 50 мкл (1дискэнд 500 мкг дээж) туршилтын дээж шингээж 20 мин байлгана. Дээж шингээсэн дискийг бичил биетнээр тарилга хийсэн Петрийн аяганд байрлуулж 37°C инкубаторт 24 цагийн турш өсгөвөрлөнө. Үр дүнг дискний эргэн тойронд үүссэн ариун бүсийг хэмжиж (мм) тооцоолно.

Ургамлын дээж бэлтгэх: Хар модны залуу мөчрийг Сэлэнгэ аймгийн Ерөө сумын нутаг Хонин нуга хэмээх газраас 2007 оны 8 сарын 16-ны өдөр цуглуулсан. Ургамлын зүйлийг ШУА, Ботаникийн Хүрээлэнгийн эрдэм шинжилгээний тэргүүлэх ажилтан ШУ доктор, проф. Ч.Санчир тодорхойлсон болно.

Хандлах, бүлэглэн хандлах, идэвхтэй нэгдлийг ялгах: Ургамлын дээжээ хуурай, сэрүүн нөхцөлд сүүдэрт сайтар хатаасны дараа жижиглэж хэрчээд 5 кг-г авч дээр нь 20 л метанол нэмж тасалгааны температурт тус бүр 5 хоногоор 3 удаа хандалсан. Хандыг шүүж, вакуум ууршуулагчаар 40°C-д өтгөрүүлж, нийт 300 г хүрэн улаан өнгөтэй, давирхайлаг өтгөн ханд гарган авав.

Өтгөн хандыг (70 г) 70 мл нэрсэн усанд уусгаж суспензэлсэн ба тунадасжисан 50 г өтгөн хэсгийг ялгах юүлүүрээр ялган авч, дахин өтгөрүүлж усыг зайлуулав. Үүнээс 40 г-г авч бага хэмжээний силикагельтэй хольж, хуурайшуулан багананд хийхээр бэлтгэсэн.

Шилэн багананд (6x36 см) силикагель адсорбентийг суулгаж, дээр нь дээжээ хийсэн ба баганыг $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{CHCl}_3 - 25:75$; цэвэр CHCl_3 ; $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} - 95:5$; $80:20$; цэвэр MeOH-р тус тус элюацлав. Тус бүр 200 мл-р нийт 112 фракц авч, 16 фракц (FrI–FrXVI) болгож нэгтгэв.

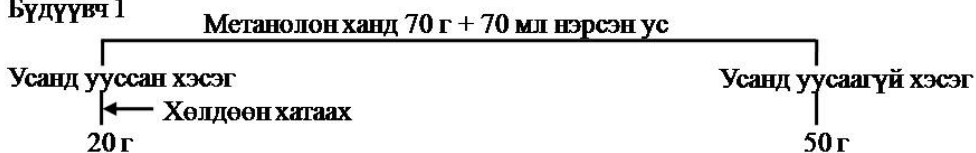
Боомын нянгийн өсөлтийг дарангуйлах идэвхийг харгалзан FrIII (2.85 г) фракцыг силикагель адсорбенттай баганан хроматограф (БХ)-р (1.1×115 см) $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{CHCl}_3 - 25:75$; цэвэр CHCl_3 ; $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} - 95:5$; $80:20$; цэвэр MeOH уусгагчдаар тус тус элюацалж, тус бүр 20 мл-р нийт 92 фракц авав. Фракцуудыг нимгэн үеийн хроматографын (НҮХ) шинжилгээний дүнг харгалзан FrIII-1– FrIII-10 болгон нэгтгэв.

Нянгийн эсрэг идэвхийн үр дүнг харгалзан FrIII-4 (0.83 г) фракцыг силикагель адсорбенттай БХ-р $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{CHCl}_3 - 50:50$; $45:55$; $40:60$; $35:65$; $30:70$; $20:80$; цэвэр CHCl_3 ; $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} - 90:10$ системүүдээр элюацлав. Тус бүр 5 мл-р нийт 212 фракц авсан бөгөөд 46-50-р фракцад нэг бодис зонхилон агуулагдаж байв. Эдгээр фракцаас бэлдмэлийн НҮХ-р нэг бодис ялган цэвэршүүлсэн (40 мг) ба түүнийг Las-1 гэж тэмдэглэв.

Боомын нянгийн эсрэг идэвхтэй FrVII (5.4 г) фракцыг силикагель адсорбенттай БХ-р (2.7×29 см) цэвэр CHCl_3 ; $\text{CHCl}_3:\text{ЭА} - 97:3$; $95:5$; $91:9$; $88:12$; $85:15$; $80:20$; $75:25$; цэвэр ЭА уусгагчдаар тус тус элюацалж, тус бүр 20 мл-р нийт 138 фракц авав. Фракцуудыг НҮХ-н шинжилгээнд тулгуурлан нэгтгэн 18 фракц FrVII-1–FrVII-18 болгон нэгтгэв. Эдгээрээс FrVII-9,10,11-г (600 мг) силикагель адсорбенттай БХ-р (1.2×44 см) цэвэр CHCl_3 ; $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} - 99:1$; $95:5$; цэвэр MeOH уусгагчдаар элюацаж, тус бүр 4мл-р нийт 122 фракц авч 11 фракц болгон нэгтгэв. FrVII-9,10,11-8-д зорилтот нэгдэл агуулагдаж байв. Үүнийг БХ-р дахин цэвэрлэж нэг бодис ялгасныг Las-2 (15 мг) гэж тэмдэглэв.

Үр дүн ба хэлцэмж

Бүдүүвч 1



Метанолон өтгөн хандыг нэрсэн усаар суспензлэхэд маш бага хэсэг нь усанд ууссан ба харин ихэнх хэсэг нь тунадасжиж байсныг ялган авч улмаар метанолон ханд, усанд ууссан хэсэг, усанд уусаагүй хэсгийн *B.anthraxis*, *E.coli*, *S.aureus*, *M.luteus* нянгийн эсрэг идэвхийг шалгав (Бүдүүвч 1, Хүснэгт 1).

Хар модны мөчрийн метанолон ханд болон түүний усанд уусдаггүй фракц нь анхан шатны тест бичил биетэн *M.luteus*, боом өвчин үүсгэгч *B.anthraxis*-н эсрэг идэвхтэй байлаа. Иймээс бид метанолон хандны усанд уусаагүй фракцыг цаашдаа судаллаа. Усанд уусаагүй хэсгийг БХ-р ялгаж 16 фракц болгосон бөгөөд тэдгээрээс FrII–FrIV, FrVI–FrVIII фракцууд *B.anthraxis* нянгийн өсөлтийг дарангуйллаа (Зураг 1, Хүснэгт 2).

Хүснэгт 1.

Метанолон ханд, усанд ууссан, уусаагүй хэсгүүдийн
нянгийн эсрэг идэвх

Дээж	Ариун бүс (мм)						
	90	120	147	178	<i>E.coli</i>	<i>M.luteus</i>	<i>S.aureus</i>
Метанолон ханд	11	10	11	10	0	9	0
Усанд уусаагүй хэсэг	12	13	13	13	0	11	0
Усанд ууссан хэсэг	0	0	0	0	0	0	0
Хяналт	28*	28*	28*	27*	11.5 ^a	12 ^a	9 ^a

Тэмдэглэгээ: * -ампициллин, ^a-канамицин



FrI FrII FrIV FrV FrVI FrVII FrVIII

Зураг 1. MeOH:CHCl₃-94:6 системд 5% H₂SO₄-р
үйлчилсэн хромаатограм

Хүснэгт 2.

Боомын нянгийн эсрэг идэвхтэй фракцууд

Дээж	Ариун бүс (мм)											
	90			120			147			178		
	1p	2p	3p	1p	2p	3p	1p	2p	3p	1p	2p	3p
FrII	12	12	11	11	11	12	12	14	13	13	12	13
FrIII	12	12	11	11	11	12	13	13	12	11	11	13
FrIV	11	11	10	11	11	12	12	13	12	11	11	12
FrV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FrVI	12	11	12	12	11	12	13	14	13	12	13	12
FrVII	14	13	13	13	13	13	14	13	13	13	13	12
FrVIII	12	13	14	12	13	11	12	13	13	13	12	11
Хяналт	26*			29*			26*			27*		

Тэмдэглэгээ: * -хлорамфеникол



Зураг 2. MeOH:CHCl₃-94:6 системд 5% H₂SO₄-р үйлчилсэн хроматограм

FrIII-4 FrIII-5

Боомын нянгийн өсөлтийг дарангуйлах идэвхийг нь харгалзан FrIII-г БХ-р ялгаж 10 фракц болгосон ба улмаар тэдгээрийн *E. coli*, *S. aureus*, *M. luteus* нянгийн өсөлтийг дарангуйлах идэвхийг шалгахад FrIII-4 ба FrIII-5 фракцууд *M. luteus* нянгийн эсрэг идэвхтэй байгаа нь зорилтот нэгдэл байгааг харуулж байна (Зураг 2, Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3.

FrIII-н нянгийн эсрэг идэвхтэй фракц

Дээж	Ариун бүс (мм)		
	<i>M. luteus</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
FrIII-4	9.5	0	0
FrIII-5	8.7	0	0
Хяналт	18°	16°	14°

FrIII-4 ба FrIII-5 фракцуудыг НҮХ-р шинжилж 3 бодис байгааг илрүүлэв.

Боомын нянгийн эсрэг идэвхтэй FrVII фракцыг БХ-р ялган 18 фракц болгож, тэдгээрийн боомын нянгийн эсрэг идэвхийг шалгасан дүнг 4-р хүснэгтэнд үзүүлэв.

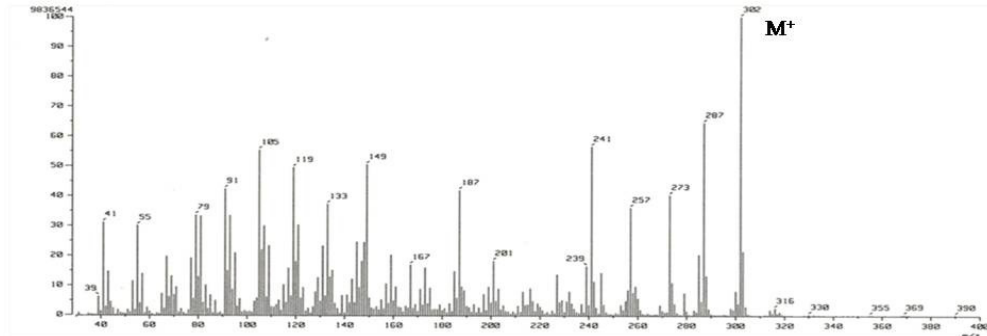
Хүснэгт 4.

FrVII-н боомын нянгийн эсрэг идэвх үзүүлсэн байдал

Дээж	Ариун бүс (мм)				Дээж	Ариун бүс (мм)			
	90	120	147	178		90	120	147	178
FrVII-1	0	0	0	0	FrVII-10	17	15	15	17
FrVII-2	10	12	0	0	FrVII-11	16	15	15	17
FrVII-3	13	15	0	0	FrVII-12	16	14	16	16
FrVII-4	10	10	0	14	FrVII-13	15	13	14	16
FrVII-5	13	12	0	16	FrVII-14	0	0	0	0
FrVII-6	15	14	0	20	FrVII-15	13	14	10	13
FrVII-7	17	17	18	17	FrVII-16	11	11	0	11
FrVII-8	15	14	17	14	FrVII-17	0	10	0	0
FrVII-9	16	14	18	16	FrVII-18	0	0	0	0
Хяналт	26*	29*	26*	27*	Хяналт	26*	29*	26*	27*

FrVII-9, FrVII-10, FrVII-11 фракцууд нь сайн идэвх үзүүлсэн тул тэдгээрийг НҮХ-р шинжилж, идэвхтэй бодисыг БХ-р ялгаж цэвэршүүлэв.

Судалгааны дүнд FrVII фракц нь FrIII фракцаас илүү сайн идэвхтэйгээр боомын нянгийн өсөлтийг дарангуйлсан үр дүн ажиглагдлаа.



Зураг 3 а. Las 1 бодисын масс спектр

FrIII фракцаас Las1, FrVII фракцаас Las2 бодисуудыг тус тус цэврээр ялгаж *B.anthraxis* нянгийн өсөлтийг дарангуйлах идэвхийг судалсан дүнг 5-р хүснэгтэнд үзүүлэв.

Хүснэгт 5.

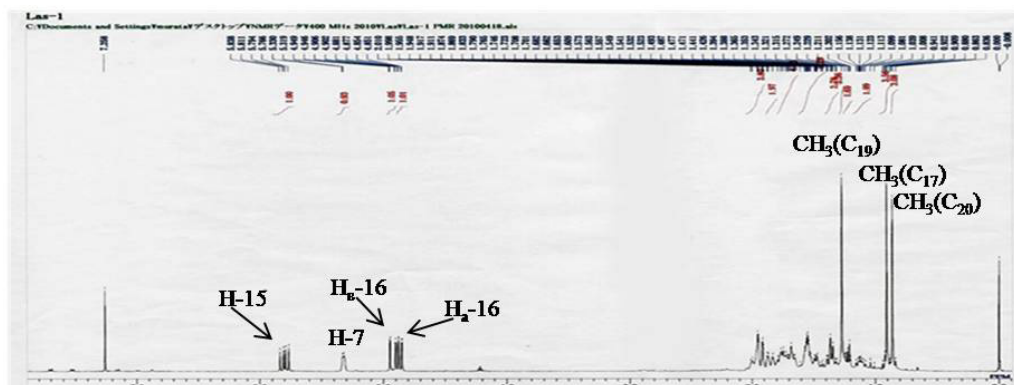
Las1, Las2 бодисын боомын нянгийн эсрэг идэвх

Дээж	Ариун бүс (мм)			
	90	120	147	178
Las1	17	15	15	17
Las2	12	10	13	13
Хяналт (Ампициллин)		36		

Las 1 бодис Las2 бодисоос илүү сайн идэвхтэйгээр боомын нянгийн өсөлтийг дарангуйлав.

Las 1 бодисыг FrIII фракцаас ялгасан ба цагаан өнгөтэй, аморф бодис, хлороформ болон туйлгүй органик уусгагчид сайн уусдаг.

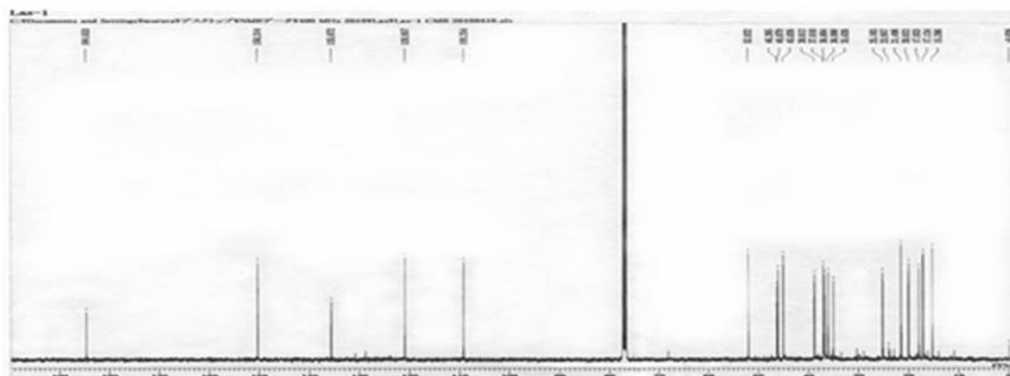
Энэ бодисын масс спектрт (Зураг 3 а) m/z 302 (100), 287 (65), 241 (58), 119 (43), 105 (58) задрагууд илэрч $C_{20}H_{30}O_2$ молекул томъёотой бодис болох нь тогтоогдов.



Тэмдэглэгээ: дд-дублет дублет, д-дублет, с-синглет

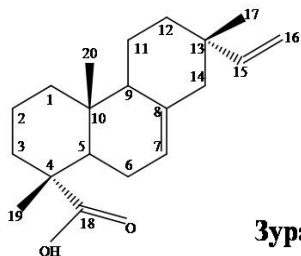
Зураг 3 б. Las 1 бодисын ^1H ЦСР-н спектр

Las1 бодисын протоны цөмийн резонансын спектрт (Зураг 3 б) (δ , CDCl_3 , 400 МГц) 5.84 (1H, дд, $J=17.6$, 10.8 Гц, H-15), 5.32 (1H, өргөн д, H-7), 4.90 (1H, дд, $J=17.2$, 1.2 Гц, H-16), 4.88 (1H, дд, $J=10.8$, 1.2 Гц, H-16), 1.25 (3H, с, H-19), 0.88 (3H, с, H-17), 0.84 (3H, с, H-20) дохионууд илэрлээ.



Зураг 3 в. Las 1 бодисын ^{13}C ЦСР-н спектр

Las 1 бодисын нүүрстөрөгчийн цөмийн резонансын спектрт (Зураг 3в) (δ , CDCl_3 , 100 МГц) 15.26 (C-20), 17.13 (C-19), 17.93 (C-2), 20.02 (C-11), 21.49 (C-17), 25.18 (C-6), 35.02 (C-10), 36.08 (C-12), 36.80 (C-13), 37.01 (C-3), 38.81 (C-1), 45.02 (C-5), 46.07 (C-14), 46.28 (C-4), 52.02 (C-9), 109.25 (C-16), 120.95 (C-7), 135.67 (C-8), 150.31 (C-15), 184.63 (C-18) дохионууд тус тус илэрсэн.



Зураг 4. Las 1 бодисын молекулын бүтэц

Эдгээр үр дүнг хэвлэлийн эх сурвалж дахь үр дүнтэй харьцуулж ([4]-д). Las 1 бодисыг изоимарын хүчил гэж таньж тодорхойлов (Зураг 4). Энэ нь дитерпений ангиллын нэгдэл юм.

Bardyshev I. I. нар хар модны давирхайн хүчлийг судалсан ([5]-д) ба изоимарын, пимарын болон бусад хүчил агуулагдаж байгааг тогтоожээ.

Изоимарын хүчлийг *Cryptomeria japonica* ургамлын холтосноос ялгаж молекулын бүтэц байгууламжийг тогтоосон ([4]-т) ба дитерпений ^{13}C ЦСР-н судалгааг Ernest Wenkert нар ([6]-д) хийсэн байдаг. Изоимарын хүчлийг нянгийн эсрэг үйлдэлтэй болохыг Wen-Hsin Li нар судлан тодорхойлсон ([4]-т) ба *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis* нянгуудын эсрэг илүү сайн үйлдэлтэйг тэмдэглэжээ. Мөн *Pinus nigra*-с ялгасан изоимарын хүчил нь метициллин тэсвэртэй *S. aureus* нянгийн омгийг үхүүлж байжээ ([7]-д).

Боомын нянгийн эсрэг идэвхтэй Las 2 бодисыг FrVII фракцаас ялгаж цэвэрлэсэн бөгөөд Las 1-тэй харьцуулахад туйлт чанараар илүү, дихлорметан, метанол зэрэгт сайн уусдаг, өнгөгүй, талст байв. Энэхүү бодисын молекулын бүтцийг тодорхойлохоор ЦСР шинжилгээ хийгдэж байна.

Дүгнэлт

Хар модны мөчрийн метанолон ханд нь боом өвчнийг үүсгэдэг *Bacillus anthracis* нянгийн өсөлтийг дарангуйлах идэвх үзүүлсэн бөгөөд ялангуяа ханд дахь давирхайн хүчил болох изоимарын хүчил онцгой сайн идэвхтэй байв. Иймд давирхайн фракцын химийн бүрэлдэхүүнийг нарийвчлан судалж, боомын нянг үхүүлэх идэвхтэй нэгдлийг илрүүлснээр боом өвчнийг эмчлэх боломжийг нэмэгдүүлж байна.

Талархал

Энэхүү судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэхэд гүн туслалцаа үзүүлсэн МУИС, БФ, Фармакогнозын лабораторийн хамт олон болон БГХӨСҮТ-н хамт олон, санхүүгийн дэмжлэг үзүүлсэн Япон улсын Хонда сан (Honda foundation)-д, мөн ялгаж авсан бодисуудын ^{13}C , ^1H болон масс спектроскопийн хэмжилтийг хийж өгсөн Япон улсын Тохокүгийн Эм Зүйн Их Сургуулийн профессор Ф.Ёшизаки, Т.Мурата нарт чин сэтгэлийн талархал илэрхийлье.

Ном зүй

1. Odontsetseg N., Tserendorj Sh., Adiyasuren Z., Uuganbayar D. and Mweene A.S. Anthrax in animals and humans in Mongolia *Rev.sci.tech. Off.int.Epiz.*, 2007, 26 (3), 701-710.
2. Нямдаваа П., Ганболд Д., Тунгалаг Х., Цэрэнноров Д., Эрдэнэбат А., Боом өвчний үүсгэгчийн молекул генетикийн судалгаа, Шинжлэх ухаан технологийн суурь судалгааны тайлан, ШУА, ШУТСан, ЭМЯ, БГХӨСҮТ 2008.
3. Цэвэлмаа Н., Батхүү Ж., Даш Ц., Ганболд Д., Отгонбаатар Д., Цэрэнноров Д., Ундраа Б., Цэрэнбүжид Н., Оюунцэцэг Ш., Хар мод *Larix sibirica* Ldb./-ны мөчрийн боомын нян *Bacillus anthracis*/-гийн эсрэг идэвхит нэгдлийн судалгаа, БГХӨСҮТ, *Эрдэм шинжилгээний бүтээл*, УБ, 2008, 16, 331-335.
4. Wen-Hsin Li, Shang-Tzen Chang, Shan-Chwen Chang, Hui-Ting Chang, Isolation of antibacterial diterpenoids from *Cryptomeria japonica* bark, *Natural Product Research* 2008, 12, 1085–1093.
5. Bardyshev I. I., Bulgakov A. N., Pertsovskii A. L., Quantitative composition of the resin acids produced by the coniferous species of the USSR, Translated from *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 1970, 5, 539-541.
6. Ernest Wenkert, Brian L. Buckwalter, Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Naturally Occurring Substances. X. Pimaradienes, *Journal of American Chemical Society*. 1972, 94:12.
7. Eileen Smith, Elizabeth Williamson, Mire Zloh, Simon Gibbons, Isopimaric acid from *Pinus nigra* shows activity against multidrug-resistant and EMRSA strains of *Staphylococcus aureus*, *Phytotherapy Research*, 2005, 19, 538–542.