

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПРЕПАРАТОВ
ПОСТАДИЙНОЙ ЭКСТРАКЦИИ ЭТАНОЛОМ ОМЕЛЫ БЕЛОЙ
(*VISCUMALBUML*, СЕМЕЙСТВО РЕМНЕЦВЕТНИКОВЫЕ – *LORANTHACEAE*)

Г.Т. СУХИХ^{***}, А.А. ХАДАРТЦЕВ^{**}, В.В. ПЛАТОНОВ^{*}, И.В. ДУНАЕВА^{**}, М.В. ВОЛОЧАЕВА^{***}

^{*} ООО «Террапроминвест», ул. Перекопская, д.5б, г. Тула, 300045, Россия

^{**} ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д.128, г. Тула, 300028, Россия

^{***} ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. В.И.Кулакова, ул. Опарина, д.4, г. Москва, 117513, Россия

Аннотация. Приведены результаты сравнительной характеристики химического состава препаратов постадийной экстракции этанолом омелы белой. Хромато-масс-спектрометрия позволила идентифицировать в первом препарате – 69; во втором – 110 индивидуальных соединения, для которых определено количественное содержание; получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчёт структурно-группового состава. Установлены значительные различия в химическом составе препаратов, выход которых – 15,0 и 30,0 (масс. % от сырья). Характерной особенностью первого экстракта (препарата) является его обогащённость гликозидами, составляющие 61,81 (масс. % от экстракта); стеринами, альдегидами и фенолами: 12,19; 17,57 и 0,74 (масс.% от экстракта), соответственно; незначительна доля фуран и пиранпроизводных, углеводов и сложных эфиров. Основу стеринов составляют: *Betulin* и *α-Amyrin*; альдегидов: *cis, cis, cis-Hexadecatrienal*; фенолов: *Catechol*, *Hydrogiinon*, *2-methoxy-4-vinylphenol* и *2-methoxy-1.4-Benzenediol*. Структурно-групповой состав второго экстракта отличается от первого более высоким количественным содержанием всех групп соединений, структурой последних, полным отсутствием гликозидов. Например, в составе стеринов второго экстракта идентифицированы: *Protopin*, *Rishitin*, *Piracetam*, *Retinol*, *3,4-Altrosan*, отсутствующие в первом экстракте; среди карбоновых кислот велика доля ненасыщенных жирных кислот типа линолевой, *Erucic acid*, а также предельной *Hexadecanoic acid*; азот- и серосодержащие соединения представлены производными пиперидина, хинолина, изохинолина, пиримидина, индола, нитрилов, амидов, пирролов и аминов; сложные эфиры, в основном, образованы фумаровой, фталевой, бензойной, линоленовой и гексадекановой кислотами; фуран и пиранпроизводные – спирто- альдегидо- и кетофураны, кетопираны; присутствуют различные по структуре фенолы, спирты, кетоны и углеводороды (от C_4 до C_{44}). Сравнительный анализ, в первую очередь, различия в структуре основных групп соединений (стринов, азот- и серосодержащих, фуран- и пиранпроизводных, карбоновых кислот, фенолов и сложных эфиров), первого и второго экстрактов, позволяет сделать заключение о различной направленности их фармакологического действия, а также о целесообразности осуществления постадийной экстракции исходного сырья с получением препаратов, обогащённых строго определёнными группами соединений, а соответственно, с различной физиологической активностью.

Ключевые слова: масс-спектрометрия, омела белая, экстракция этанолом.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF THE PRODUCTS
OF THE STAGE-EXTRACTION OF THE MISTLETOE ETHANOL
(*VISCUMALBUML*, FAMILY - *LORANTHACEAE*)

G.T. SUKHIKH^{***}, A.A. KHADARTSEV^{**}, V.V. PLATONOV^{*}, I.V. DUNAeva^{**}, M.V. VOLOCHAeva^{***}

^{*} LLC “Terraprominvest”, Perekopskaya Str., 5b, Tula, 300045, Russia

^{**} FSBEI HPE “Tula State University”, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

^{***} FSBI “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named
after V.I. Kulakov”, Oparin Str., 4, Moscow, 117513, Russia

Abstract. The article presents the results of a comparative description of the chemical composition of stepwise extraction of white mistletoe with ethanol. Chromatography-mass spectrometry allows to identify 69 in the first preparation; in the second -110 individual compounds for which quantitative content is determined; mass spectra and structural formulas were obtained; structural-group composition was calculated. Significant differences were found in the chemical composition of the preparations, the yield of which was 15.0 and 30.0 (mass % of raw materials). A characteristic feature of the first extract (preparation) is its enrichment with glycosides, comprising 61.81 (wt. % of the extract); sterols, aldehydes and phenols: 12.19; 17.57 and 0.74 (wt. % of extract), respectively; an insignificant proportion of furan and pyran derivatives, hydrocarbons and esters. The

basis of sterols is *Betulin*, *α-Amyrin*; *aldehydes*: *cis*, *cis*, *cis*-*Hexadecatrienal*; *phenols*: *Catechol*, *Hidrogiinon*, *2-methoxy-4-vinylphenol*, *2-methoxy-1.4-Benzenediol*. The structural-group composition of the second extract differs from the first with a higher quantitative content of all groups of compounds, the structure of the latter, and the complete absence of glycosides. For example, in the composition of the sterols of the second extract identified: Protopin, Rishitin, Piracetam, Retinol, 3,4-Altrosan, absent in the first extract; among carboxylic acids, the proportion of unsaturated fatty acids such as linoleic, Erucic acid, and the limiting Hexadecanoic acid is high; nitrogen and sulfur compounds are represented by derivatives of piperidine, quinoline, isoquinoline, pyrimidine, indole, nitriles, amides, pyrroles and amines; esters are mainly formed by fumaric, phthalic, benzoic, linolenic and hexadecanoic acids; furan and pyran derivatives - alcohol-aldehyde and ketofurans, ketopyranes; phenols, alcohols, ketones and hydrocarbons of various structures are present (from C_4 to C_{44}). A comparative analysis, first of all, differences in the structure of the main groups of compounds (strins, nitrogen and sulfur containing, furan and pyran derivatives, carboxylic acids, phenols and esters), the first and second extracts, allows us to make a conclusion about the different directions of their pharmacological action, and also on the feasibility of carrying out stepwise extraction of the feedstock with the preparation of preparations enriched in strictly defined groups of compounds, and accordingly, with different physiological activity.

Keywords: mass spectrometry, white mistletoe, ethanol extraction.

Введение. Омела белая – *Viscumalbum L.*, семейство ремнецветниковые – *Loranthaceae* – небольшой полупаразитирующий сильно разветвлённый кустарник, встречающийся на фруктовых (яблони, груши) и широколиственных деревьях – тополях, берёзе, клёне, липе, дубе, иве. Лекарственным сырьём являются свежие листья дикорастущих растений.

Химический состав омелы белой определяют присутствующие в её *органическом веществе* (ОВ): полипептиды – вискотоксин и другие, а также α - и β -вискол; тритерпеноидные соединения: лупеол, β -амирин; холин, ацетилхолин; флавоноиды: флавоидоринины *A* и *B*, гликозиды рамнозина и диметиллютеолина, сиригина и диметоксихалкона, органические кислоты, жирные масла, смолистые вещества, каротин, витамин *C* [4, 6].

Фармакологическое действие – в литературных источниках со времён Гиппократата упоминается об использовании препаратов омелы белой, следующие: лектин, вискотоксин, холин, алкалоиды, полипептиды и полисахариды. Полипептиды обладают гипотензивным, липолитическим, кровоостанавливающим и некротизирующим действием, замедляют ритм сердечных сокращений, расширяют кровеносные сосуды, уменьшают возбудимость ЦНС, усиливают контракцию матки, уничтожают раковые клетки. Преимущество препаратов омелы белой в лечении рака состоит в том, что они обладают не только цитостатическим, но и иммуномодулирующим действием; водный экстракт в эксперименте задерживает рост раковой опухоли и развитие метастазов. В народной медицине препараты омелы белой используют при головокружении, головной боли, эпилепсии, судорогах и кровотечениях, артрозах, спондилите, как противоопухолевое и противовоспалительное средство, при гипертонической болезни, атеросклерозе, невропатиях. Листья и стебли омелы белой включены в фармакопеи Испании, Венесуэлы, Нидерландов, Германии, Индии и Франции [4-6].

Цель исследования. По данным хромато-масс-спектрометрии установить особенности химического состава экстрактов постадийной экстракции этанолом омелы белой – относительно количественного содержания основных групп соединений, а самое главное, структуры последних, отвечающей за их реакционную и физиологическую активность; подтвердить литературные сведения относительно химического состава препаратов омелы белой, а также идентифицировать новые соединения, что углубит наше познание в вопросе особенностей химического состава органического вещества омелы белой, структурной организации соединений, и как результат этого, обозначить новые направления фармакологического действия препаратов омелы белой.

Материалы и методы исследования. Изготовитель омелы белой – ООО «Лекра-СЭТ», 656008, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Интернациональная, 312а, РФ. Постадийная экстракция сухого сырья этанолом с массовой долей 95% осуществлялась в аппарате Сокслета. Массовое соотношение – сырье: спирт 1:10, продолжительность первого этапа 24 часа, после чего использовалась новая порция этанола и второй этап продолжался ещё 24 часа, после которого практически не наблюдалось окрашивание спирта.

Полученные экстракты освобождались от этанола с использованием роторного вакуумного испарителя типа *RE-52FF Rotary Evaporator* и вакуумного сушильного шкафа, остаток в виде тёмно-зелёной маслянистой жидкости взвешивался и его химический состав исследовался хромато-масс-спектрометрией, условия которой следующие: хромато-масс-спектрометрия осуществлялась с использованием газового хроматографа *GC-2010*, соединённого с тройным квадрупольным масс-спектрометром *GCMS-TQ-8030* под управлением *программного обеспечения* (ПО) *GCMS Solution 4.11*.

Идентификация и количественное определение содержания соединений проводились при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка *ZB-5MS* (30м ×

0.25 мм × 0.25 мкм), температура инжектора 280°C, газ-носитель – гелий, скорость газа через колонку 29 мл/мин.

Регистрация аналитических сигналов проводилась при следующих параметрах масс-спектрометра: температура переходной линии и источника ионов 280 и 250°C, соответственно, электронная ионизация (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Результаты и их обсуждение. Выход экстрактов: 15 и 30 (масс.% от сухого сырья).

Хроматограммы этанольных экстрактов: I и II приведены на рис. 1.

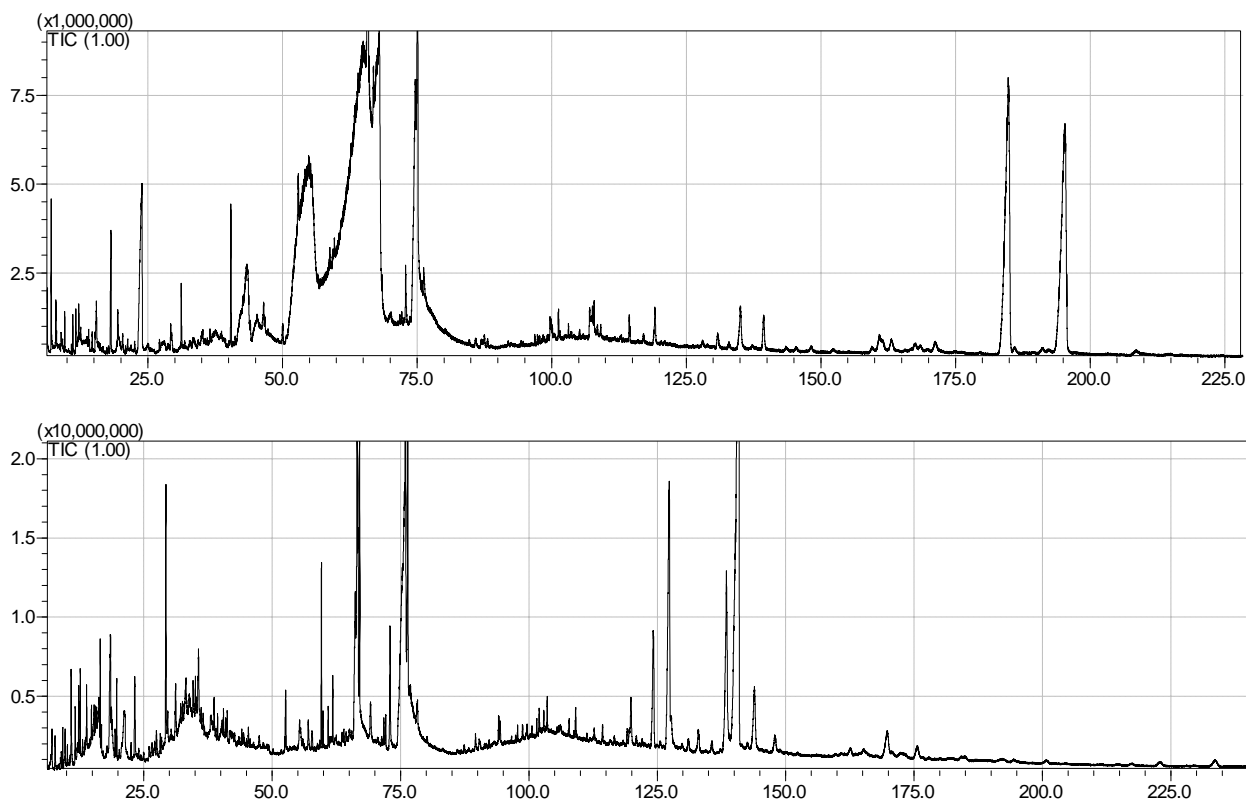


Рис.1. Хроматограмма

Перечень идентифицированных соединений, их количественное содержание (масс.% от экстракта) даны в табл. 1, 2, которые были использованы для расчёта структурно-группового состава экстрактов.

Таблица 1

Список соединений этанольного экстракта I

1	6.331	0,02	<i>Ethyl orthoformate</i>
2	6.420	0	<i>4-Cyclopentene-1,3-dione</i>
3	6.505	0	<i>Propanal, 3-methoxy-</i>
4	7.045	0,26	<i>2-Furanmethanol</i>
5	7.907	0,11	<i>Ethanamine, 2-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-N-methyl-</i>
6	8.042	0,03	<i>4-Cyclopentene-1,3-dione</i>
7	8.703	0,01	<i>1-Butene, 4,4-diethoxy-2-methyl-</i>
8	8.884	0,05	<i>Ethoxy(dimethyl)isopropylsilane</i>
9	9.157	0,03	<i>1-Penten-3-one</i>
10	9.570	0,05	<i>6-Oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-3-one</i>
11	11.055	0,05	<i>2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-</i>
12	11.280	0,01	<i>5-Oxotetrahydrofuran-2-carboxylic acid</i>
13	11.631	0,05	<i>2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one</i>
14	12.172	0,11	<i>2H-Pyran-2,6(3H)-dione</i>
15	12.522	0,06	<i>Butane, 1-(1-ethoxyethoxy)-</i>

16	12.962	0,04	Hexanoic acid, butyl ester
17	13.112	0,02	3,4Dehydro-dl-proline
18	13.410	0,02	3-Methylpyridazin-5-one
19	13.691	0,07	1-Pentanol, 5-cyclopropylidene-
20	14.009	0,04	1,3,5-Cycloheptatriene
21	14.156	0,02	2-Oxopentanedioic acid
22	14.678	0,05	2,5-Dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanone
23	15.197	0,02	2,5-Furandicarboxaldehyde
24	15.414	0,21	Cyclohexanamine, N-3-butenyl-N-methyl-
25	15.756	0,01	Molinate
26	16.134	0,01	1,3-Cyclohexanedione, 2-methyl-
27	17.362	0,01	Ether, heptyl hexyl
28	17.699	0,02	Ethanamine, N-ethyl-N-nitroso-
29	18.155	0,34	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-
30	20.328	0,1	4H-Pyran-4-one, 3,5-dihydroxy-2-methyl-
31	20.879	0,02	Methyl salicylate
32	21.256	0,06	dl-Isocitric acid lactone
33	21.883	0,04	Catechol
34	22.539	0,04	Benzofuran, 2,3-dihydro-
35	23.880	1,68	5-Hydroxymethylfurfural
36	27.147	0,04	2(1H)-Naphthalenone, 3,4,4a,5,6,7-hexahydro-1,1,4a-trimethyl-
37	27.504	0,05	Hydroquinone
38	29.241	0,07	2-Methoxy-4-vinylphenol
39	29.437	0,09	2,4-Dimethyl-3-pentanol acetate
40	31.193	0,19	Phenol, 2,6-dimethoxy-
41	31.831	0,07	Benzaldehyde, 2-hydroxy-
42	33.385	0,08	1,4-Benzenediol, 2-methoxy-
43	34.361	0,07	2-Propenoic acid, 3-phenyl-
44	35.214	0,11	trans-Isoeugenol
45	36.523	0,16	1-Hydroxy-7-hydroxymethylindane, cyclic sulfite ester
46	37.537	0,33	Borane, diethyl-propylamino-
47	38.692	0,11	2-Propanone, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-
48	39.409	0,07	Fumaric acid, ethyl isobutyl ester
49	40.433	0,36	3',5'-Dimethoxyacetophenone
50	41.205	0,09	syn-Tricyclo[5.1.0.0(2,4)]oct-5-ene, 3,3,5,6,8,8-hexamethyl-
51	43.267	2,57	2-O-Methyl-d-xylose
52	46.502	0,61	Benzaldehyde, 4-hydroxy-3,5-dimethoxy-
53	50.027	0,2	Phenol, 2,6-dimethoxy-4-(2-propenyl)-
54	54.897	14,43	D-Fructose, 3-O-methyl-
55	65.088	34,99	.alpha.-d-Mannofuranoside, methyl
56	67.880	9,82	4-O-Methylmannose
57	74.976	16,29	cis,cis,cis-7,10,13-Hexadecatrienal
58	99.797	0,5	Hexadecanoic acid, 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl ester
59	107.967	1,78	4-Methyldocosane
60	114.457	0,62	1,6,10,14,18,22-Tetracosahexaen-3-ol, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-
61	119.273	0,45	Pentatriacontane
62	139.381	0,47	Vitamin E
63	160.933	0,47	.beta.-Sitosterol
64	163.125	0,25	.alpha.-Amyrin
65	167.525	0,45	Lupeol
66	171.241	0,26	Lup-20(29)-en-3-ol, acetate, (3.beta.)-
67	184.792	5,15	.alpha.-Amyrin
68	191.151	0,24	dl-.alpha.-Tocopherol
69	195.258	4,9	Betulin

Список соединений этанольного экстракта II

1	7.144	0,12	2-Furanmethanol
2	7.743	0,25	But-1-ene-3-yne, 1-ethoxy-
3	8.804	0,09	Furan, 2-ethyl-5-methyl-
4	8.967	0,06	6-Desoxy-1-altritol
5	9.250	0,14	1-Penten-3-one
6	10.154	0,1	1-Propene, 1-chloro-2-methyl-
7	10.870	0,46	2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-
8	10.980	0,14	Dimethyl trisulfide
9	11.660	0,21	2,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one
10	12.125	0,07	Phenol
11	12.376	0,41	2H-Pyran-2,6(3H)-dione
12	12.668	0,48	2-Propanethiol
13	13.106	0,08	Cyclohexanone, 2-methyl-
14	13.789	0,07	Benzyl alcohol
15	13.892	0,32	1,3,5-Cycloheptatriene
16	14.819	0,19	2(3H)-Furanone, 5-ethoxydihydro-
17	14.893	0,1	Ethanone, 1-(1H-pyrrol-2-yl)-
18	15.356	0,6	2,5-Dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanone
19	15.487	0,13	Furyl hydroxymethyl ketone
20	15.588	0,18	2,4,5-Trihydroxypyrimidine
21	15.673	0,26	Phenol, 2-methoxy-
22	15.833	0,29	Benzoic acid, hydrazide
23	16.309	0,57	1,3-Cyclohexanedione, 2-methyl-
24	16.536	0,48	2(1H)-Pyridinone, 6-hydroxy-
25	16.780	0,21	Maltol
26	18.528	1,94	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-
27	19.768	0,42	Cycloheptyl cyanide
28	20.713	0,24	Benzoic acid
29	21.252	1,34	1,3-Dioxolan-4-one, 2-(1,1-dimethylethyl)-5-(1-methylethyl)-, (2S-cis)-
30	22.544	0,11	Hexamethylenimine
31	23.277	0,85	Benzofuran, 2,3-dihydro-
32	23.687	0,08	2-Oxepanone, 7-butyl-
33	24.068	0,11	1H-Pyrrole-2,5-dione, 3-ethyl-4-methyl-
34	26.653	0,29	Benzeneacetic acid, hexyl ester
35	27.474	0,32	L-Proline, 1-acetyl-
36	28.224	0,2	Indole
37	28.475	0,3	7,7,9,9,11,11-Hexamethyl-3,6,8,10,12,15-hexaoxa-7,9,11-trisilaheptadecane
38	29.327	1,84	2-Methoxy-4-vinylphenol
39	31.240	1,39	Phenol, 2,6-dimethoxy-
40	32.551	1,02	Undecanoic acid
41	33.241	1,83	2-Piperidinmethanol
42	34.644	1,41	Benzofuran-2-carboxaldehyde
43	35.065	0,8	Piracetam
44	35.283	0,53	Phenol, 2-methoxy-3-(2-propenyl)-
45	35.693	2,31	Piperidine, 2-(tetrahydro-2-furanyl)-
46	36.578	0,56	4-(2,6,6-Trimethylcyclohexa-1,3-dienyl)but-3-en-2-one
47	38.701	0,63	2(4H)-Benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl-
48	39.410	0,38	Fumaric acid, ethyl 2-methylallyl ester
49	39.767	0,24	Ethanone, 1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-
50	40.265	0,59	3,4-Altrosan
51	40.526	0,42	3',5'-Dimethoxyacetophenone
52	40.965	0,32	Dodecanoic acid
53	41.267	0,43	Fumaric acid, ethyl 2-propylphenyl ester
54	44.102	0,16	syn-Tricyclo[5.1.0.0(2,4)]oct-5-ene, 3,3,5,6,8,8-hexamethyl-

55	47.495	0,14	<i>Acetic acid, 1-hydroxy-3,3-dimethyl-2-(3-methylbuta-1,3-dienyl)cyclohexylmethyl ester</i>
56	52.655	0,64	<i>2-Naphthalenecarboxylic acid, methyl ester</i>
57	55.580	0,27	<i>Tridecanoic acid</i>
58	57.776	0,25	<i>1H-Indole-3-acetonitrile</i>
59	59.307	0,09	<i>1-Dodecanol, 3,7,11-trimethyl-</i>
60	59.599	1,12	<i>3-Octadecyne</i>
61	59.927	0,32	<i>2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-</i>
62	60.924	0,41	<i>7-Octadecyne, 2-methyl-</i>
63	61.257	0,12	<i>Pentadecanoic acid</i>
64	61.819	0,55	<i>7-Octadecyne, 2-methyl-</i>
65	62.496	0,24	<i>Pentanoic acid, 4-methyl-, ethyl ester</i>
66	63.628	0,31	<i>Ethyl (2E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-propenoate</i>
67	63.988	0,21	<i>Hexadecanoic acid, methyl ester</i>
68	64.688	0,16	<i>Rishitin</i>
69	65.056	0,55	<i>3-Tetradecyn-1-ol</i>
70	65.527	0,17	<i>Dibutyl phthalate</i>
71	66.172	2,47	<i>n-Hexadecanoic acid</i>
72	66.579	7,98	<i>n-Hexadecanoic acid</i>
73	67.034	4,43	<i>Hexadecanoic acid, ethyl ester</i>
74	69.175	1,15	<i>1,3-Dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-one, 7,8-dihydro-</i>
75	71.765	0,31	<i>Methyl 9-cis,11-trans-octadecadienoate</i>
76	72.117	0,32	<i>cis,cis,cis-7,10,13-Hexadecatrienal</i>
77	72.974	1,33	<i>Phytol</i>
78	75.959	16,7	<i>Methyl 9-cis,11-trans-octadecadienoate</i>
79	76.412	4,87	<i>9,12,15-Octadecatrienoic acid, ethyl ester, (Z,Z,Z)-</i>
80	76.780	3,43	<i>9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-</i>
81	86.088	0,05	<i>2,6-Bis[2-(dimethylamino)ethoxy]pyridine</i>
82	87.425	0,09	<i>2-methyloctacosane</i>
83	88.320	0,08	<i>Chloromethyl 5-chlorododecanoate #</i>
84	89.610	0,25	<i>E,E,Z-1,3,12-Nonadecatriene-5,14-diol</i>
85	90.348	0,19	<i>Cyclohexanone, 3-(4-hydroxybutyl)-2-methyl-</i>
86	92.274	0,08	<i>Butyl 6,9,12-hexadecatrienoate</i>
87	94.094	0,54	<i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i>
88	97.799	0,13	<i>Carbamic acid, 2-(dimethylamino)ethyl ester</i>
89	100.595	0,17	<i>cis-9-Hexadecenal</i>
90	101.542	0,39	<i>Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester</i>
91	102.007	0,52	<i>Retinol</i>
92	102.899	0,52	<i>3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol</i>
93	103.556	0,62	<i>Ethyl 14-methyl-hexadecanoate</i>
94	107.829	0,44	<i>Tetratetracontane</i>
95	109.109	0,45	<i>Erucic acid</i>
96	111.301	0,06	<i>Phytol, acetate</i>
97	112.719	0,18	<i>Ethyl 14-methyl-hexadecanoate</i>
98	114.339	0,18	<i>trans-Geranylgeraniol</i>
99	119.147	0,2	<i>Heneicosane</i>
100	119.874	0,94	<i>Phenol, 3-pentadecyl-</i>
101	120.916	0,14	<i>Cyclopentadecanone, 2-hydroxy-</i>
102	124.223	2,3	<i>4H-Bis[1,3]benzodioxolo[5,6-a:4',5'-g]quinolizine, 6,7,12b,13-tetrahydro-, (+/-)-</i>
103	127.313	7,33	<i>Protopine</i>
104	131.031	0,25	<i>gamma.-Tocopherol</i>
105	132.994	0,5	<i>Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate</i>
106	135.638	0,24	<i>10-Nonadecanone</i>
107	138.461	4,83	<i>Dodecane, 1-cyclopentyl-4-(3-cyclopentylpropyl)-</i>
108	165.156	0,78	<i>7,22-Ergostadienone</i>
109	169.783	1,55	<i>[1,3]Benzodioxolo[5,6-c]-1,3-dioxolo[4,5-i]phenanthridine</i>
110	233.650	0,39	<i>Phytol, acetate</i>

Согласно данным табл.1 основа состава экстракта I характеризуется весьма значительным доминированием в нём гликозидов, на долю которых приходится 61,33 (масс.% экстракта), и они представлены: *2-O-Methyl- α -xylosa*, *D-Fructosa-3-O-methyl*, *α -d-Mannofuranosid*, *methyl,4-O-Methylmannosa* и др., при значительном преобладании – *α -d-Mannofuranosida*, *methyl* – 34,99 (масс.% от экстракта). На долю стерин-нов приходится – 12,19 (масс.% от экстракта), их состав определяется наличием: *Betulin* (40,2); *α -Amyrin* (44,3) (масс.% от содержания стерин-нов), в незначительном количестве присутствуют: *β -Sitosterol*, *dl- α -Tocopherol*, *Lupeol*, *Lup-20(29)-en-3-ol*, *acetat*.

Фуран и пиран представлены структурами со спиртовыми (*2-Furanmethanol*), альдегидными (*2-Furancarboxaldehyd*, *5-methyl*, *5-Hydroxymethylfurfural*) и кетонными функциональными группами (*2, 4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furan-3-one*); *4-H-Pyran-4-one*, *3,5 dihydroxy-2-methyl*, *4-H-Pyran-4-one*, *2, 3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl*, содержание которых – 2,7 (масс.% от экстракта); причём на *5-Hydroxymethylfurfural* приходится 62,22 (масс.% от суммы фуран и пиранпроизводных). Общее содержание данной группы соединений в экстракте I – 2,7 (масс.%).

Состав фенолов определяется наличием: *Catechol*, *Hydrogiinon*, *2-methoxy-4-vinylphenol*, *2,6-dimethoxy Phenol*, *1,4-Benzenediol*, *2-methoxy* и др. при доминировании *2,6-dimethoxy Phenola* (25,68 масс.% от суммы фенолов).

Азот и серосодержащие соединения, доля которых в экстракте I – 0,70 %масс., в основном являются аминами: *Ethanamin*, *2-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-N-methyl*, *Cyclohexanamin*, *N-3-butenyl-N-methyl*, *Ethanamin*, *N-ethyl-N-nitroso*, *Borane*, *diethyl-propylamin*.

Следует отметить крайне малое содержание в экстракте I карбоновых кислот (0,09 масс.% от экстракта) и их ограниченный набор: *2-Oxopentanedioic acid* и *2-Propenoic acid*, *3-phenyl*.

Углеводородов – 2,48 (масс.% от экстракта).

Существенно, по сравнению с другими группами соединений, выделяют по количественному содержанию альдегиды, но среди них 92,71 (масс.% от альдегидов) приходится на *cis, cis, cis-Hexadecatienal*; также присутствуют *Benzaldehyd*, *2-hydroxy* и *Benzaldehyd*, *4-hydroxy-3,5-dimethoxy*.

Спирты представлены только одним: *1,6,10,14,18,22-Tetracosahexaen-3-ol*, *2,6,10,15,19,23-hexamethyl-*, (*all-E*) – 0,62 (масс.% от экстракта).

Среди кетонов идентифицированы моно (*1-Penten-3-one*, *6-Oxa-bicyclo [3.1.0] hexan-3-one*, *2-Propanone*, *1- (4-hydroxy-3-methoxyphenyl)*, *3',5'-Dimethoxyacetophenon*) и дикетоны (*4-Cyclopentene-1,3-dione*, *1,3-Cyclohexanedion*, *2-methyl*).

В образовании сложных эфиров участвовали: *dl-Isocitric*, *Hexanoic*, *Fumaric* и *Hexadecanoic acid*, доля эфиров в экстракте I – 0,95 (масс.%).

Выше было указано на весьма значительные различия I и II экстрактов омелы белой, как по количественному содержанию различных групп соединений, а самое главное, по структуре большинства из них. Так, при практически равном содержании стерин-нов в экстрактах I и II (12,19 и 12,92), масс.% от экстракта, соответственно, набор соединений резко различный. Так, если основу стерин-нов экстракта I определяют: *Betulin* и *α -Amyrin*, то в экстракте II они отсутствуют, и его состав определяют: *Protopin*, *Retinol*, *Rishitin*, *Piracetam*, *γ -Tocopherol*, *Phytol* и *Phytol acetat*, *3,4-Altrosan*, *Maltol*, отсутствующие в I экстракте.

Если азотсодержащие I экстракта, в основном амины, то состав II экстракта характеризуется большим разнообразием структур азот- и серосодержащих соединений, представленных производными пиперидина, пиримидина, хинолина и изохинолина, индола, тиофена, нитрилов, аминов, имидов, гидразинов. Причём, содержание данной группы соединений составляет 0,70 и 12,08 (масс.% от экстракта), соответственно, I и II – экстракты.

Состав II экстракта характеризуется в 5 раз большим содержанием фуран и пиранопроизводных, в котором преобладают спирто-, альдегидо- и кетофураны – 66,62; пираны, в основном, кетопроизводные – 33,38 (масс.% от суммы фуранов и пиранов), в то время как в I экстракте преобладают альдегидофураны.

Отличительной особенностью II экстракта является в 362 раза большее содержание, по сравнению с I экстрактом, карбоновых кислот, основу которых во II экстракте составляют предельные жирные кислоты (*C₁₁*, *C₁₂*, *C₁₃*, *C₁₅*, *C₁₆*), на их долю приходится 74,72 (масс.% от суммы кислот), при преобладании *Hexadecanoic acid* – 64,11 (масс.%); из непредельных кислот идентифицированы: *9,12-Octadecanoic acid (Z,Z)* и *Erucic acid (C₁₈)*, а также присутствуют *Benzoic acid*, т.е. отмечаются весьма существенные различия, как в количественном содержании карбоновых кислот в экстрактах, так и в качественном спектре данной группы соединений. Количественное содержание сложных эфиров во II экстракте в 62 раза больше, чем в I-ом; в их образовании участвовал большой набор кислот, в том числе и непредельных. Эфиры образованы фумаровой, фталевой, бензойной, линоленовой, гексадекановой кислотами.

Содержание фенолов в экстракте II в 13,7 раз больше, чем в I, которые отличаются структурной организацией. Если среди фенолов экстракта I преобладают *Catechol*, *Hydrogiinon*, *trans-Isoeugenol* и *2,6-dimethoxy-4-(2-propenyl) phenol*, то во II – *2-methoxy Phenol*, *2-methoxy-4-vinylphenol*, *2,6-dimethoxyphenol*, *Phenol*, *3-pentadecyl*, при доминировании *2-methoxy-4-vinylphenola* и *2,6-dimethoxyphenol*, на которые приходится – 60,0 (масс.% от суммы фенолов).

Как и в случае с экстрактом I, во II набор альдегидов ограничен двумя соединениями: *cis,cis,cis-7,10,13-Hexadecatrienal* (0,32) и *cis-9-Hexadecenal* (0,17), масс.% от экстракта. В то же время II экстракт содержит большой набор спиртов при преобладании непредельных, включающих в углеводородную

цепь двойные: *E,E,Z-1,3,12-Nonadecatrien-5,14-diol*, *3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol* и тройную связь: *3-Tetradecyn-1-ol*; на которые приходится – 77,51 (масс.% от суммы спиртов).

Углеводороды экстрактов I и II также значительно различаются, как их содержанием, что в 6,6 раз больше для экстракта II, а также структурой: предельные углеводороды последнего представлены: *2-methyloctacosan (C₂₉)*, *Heneicosan (C₂₁)*, *Tetratetracontan (C₄₄)*; непредельные: *2-Octadecyn (C₁₂)*, *7-Octadecyn, 2-methyl (C₁₉)*; *1-Propene, 1-Chloro-2-methyl*; циклоалканы: *1,3,5-Cycloheptatrien, syn-Tricyclo [5.1.0.0 (2,4)] oct-5-ene, 3,3,5,6,8,8-hexamethyl, Dodecan, 1-cyclopentyl-4-(3-cyclopentylpropyl)* и др.

Значительное отличие также отмечено и для кетонов, но преимущественно в их общем содержании, которое выше в 13,7 раз для II-го экстракта; в основном кетоны представлены циклическими структурами.

Сравнительный анализ данных структурно-группового состава изученных экстрактов омелы белой, прежде всего, указал на весьма сложный состав ОБ последней, а самое главное, на большое разнообразие структурной организации соединений. Следовательно, каждый из экстрактов должен проявлять строго специфичный набор фармакологического действия. Например, экстракт I обогащён: *Betulin, Lupeol, α-Amyrin, β-Sitosterol, dl-α-Tocopherol, Catechol, Hydrogiinon, cis,cis,cis-7,10,13-Hexadecatrienal*, а также гликозидами: *2-O-Methyl-d-xylosa, D-Fructosa-3-O-methyl, α-d-Mannofuranosid, methyl u 4-O-Methylmannosa*. Несомненно, следует обратить внимание, например, на *Betulin*, проявляющий большой набор свойств: гепатопротекторное, желчегонное, антилиотогенное, антиоксидантное, противовоспалительное, противоопухолевое, противовирусное, гипохолестеринемическое, иммуномодуляторное, гиполипидемическое, антигипоксантное, гастропротекторное, нейропротекторное, антисептическое, антимутагенное. Причём перечисленный спектр свойств взаимосвязан, многие вытекают одно из другого.

Бетулин обладает сродством к биологическим мембранам клеток человека, не является чужеродным веществом для организма, не является токсичным веществом, не проявляет аллергенных свойств, не обладает ни эмбриолетальным, ни тератогенным, а также не влияет на развитие плацент.

Бетулин нормализует уровень холестерина, выводя его из организма с желчными кислотами, улучшает отток желчи, снимает воспалительные процессы, улучшает работу печени. В присутствии бетулина в организме происходит задержка всасывания холестерина из кишечника, усиление выделения холестерина с желчью и окисление его в желчные кислоты, угнетение синтеза холестерина в печени.

Это – препарат сопроводительной терапии при лечении онкологических заболеваний. Раковые опухоли появляются чаще в условиях иммунного дефицита. Даже простая травма на время снижает иммунитет. Бетулин – иммуностимулятор. Опухолевые клетки растут в условиях дефицита кислорода, при котором нормальные клетки не могут развиваться, т.к. бетулин – антигипоксант). В раковых клетках перестроен энергетический метаболизм, в результате чего они потребляют в 20 раз больше питательных субстратов, чем нормальные клетки. Мембрана раковой клетки перестраивается для пропуска этих потоков. Бетулин, встраиваясь в клеточную мембрану раковой клетки, на начальном этапе препятствует её реорганизации и подвергает естественной гибели (апоптозу). Таким образом, бетулин действует избирательно на больные клетки и повышает устойчивость здоровых клеток. Бетулин препятствует развитию воспалительных процессов в стенках сосудов. Обладает противовирусным и бактерицидным действием. Улучшает барьерные функции сосудистого эндотелия. Аналогичные фармакологические действия проявляют и другие соединения I-го экстракта, имеющие углеродный скелет ряда лупана – пентациклические тритерпены.

Антиоксидантное действие препарата I усиливается наличием в нём фенолов: *Catechol, Hydrogiinon, 2-methoxy-4-vinylphenol* и др., альдегидов: *Benzaldehyd, 2-hydroxy-3,5-dimethoxy; cis,cis,cis-7,10,13-Hexadecatrienal*.

Особое значение в формировании специфичности фармакологического действия I-го экстракта имеет доминирование в его составе гликозидов: кардиотоническое, стимулирующее и адаптогенное, отхаркивающее, противосклеротическое, стимуляция пищеварительной функции, гипотензивное, седативное, мочегонное, кровоостанавливающее и другие виды фармакологического действия.

Учитывая особенности структуры соединений различных групп, определяющих состав II-го экстракта омелы белой следует предположить другой спектр и специфичность его фармакологического действия.

Особый интерес представляет наличие во II-ом экстракте: *Protopin, Rishitin, Piracetam, 3,4-Altrosan, Retinol, Phytol u Phytol acetat*, большой гаммы азот- и серосодержащих соединений, производных фурана и пирана, замещённых спиртовыми, альдегидными и кетонными функциональными группами, непредельных карбоновых кислот, сложных эфиров, фенолов.

Protopin – benzilizohinolinski alkaloid, являющийся высокоспецифичным средством лекарственного воздействия по типу морфина и кодеина, папаверина и наркотина, атропина и скополамина, хинина и эметина, стрихнина и секуренина и других алкалоидов.

Piracetam – ноотропное лекарственное средство, представляющий собой производное пирролидона; применяется в неврологической, психиатрической и наркологической практике. В результате действия *Piracetama* повышается концентрация АТФ в мозговой ткани, усиливается биосинтез рибонуклеино-

вой кислоты и фосфалипидов, стимулируются гликолитические процессы; эффективен при восстановлении после инсульта, улучшает работу мозга при кислородном голодании и улучшает образование нейронных связей в процессе обучения; стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, улучшает регионарный кровоток в ишемизированных участках мозга, усиливает синтез ядерной РНК в головном мозге. В педиатрической практике *Piracetam* применяют при различных церебральных, энцефалопатических нарушениях, расстройствах памяти, интеллектуальной недостаточности, острых вирусных нейроинфекциях, остром отравлении алкоголем, морфином, барбитуратами и др.

Rishitin – терпенидный двухатомный спирт, снижает отрицательное воздействие на организм при лучевой терапии.

Производные фурана и пирана, количественно преобладающие во II-ом экстракте (более, чем в 5 раз), проявляют капилляроукрепляющее, кардиотропное, гипотензивное и спазмолитическое действие.

Несомненен факт значительной роли в формировании специфичности фармакологического действия экстракта II наличием в его составе широкой гаммы азотсодержащих структур типа пиперидина, пиримидина, пиррола, хинолина и изохинолина, важных структурных фрагментов разнообразных алкалоидов, что является дополнением к действию *Protopina*, присутствующего во II-ом экстракте, а также непредельных карбоновых кислот, фенолов, углеводов, содержащих в углеводородной цепи несколько двойных и тройных связей, являющихся, эффективными ловушками высокоактивных радикалов.

Растительные алкалоиды в большинстве своём являются ингибиторами митоза и относятся к анти-тубулиновым препаратам. Они широко применяются при ходжкинских и неходжкинских лимфомах, опухолях яичника, хорион-эпителиоме матки, нейроblastоме, раке лёгкого, молочной железы, опухолях головы и шеи, меланоме, раке яичников и мелкоклеточном раке лёгкого; приводят к остановке митоза [5]. Алефиров А.Н. [1, 2] доказал перспективность применения препаратов растительных алкалоидов в качестве противоопухолевого средства.

Retinol, содержащийся в экстракте II, называемый провитамином витамина А – каротиноид, вносит вклад в антимуtagenное действие его антирадикальной активностью, способностью к нейтрализации супероксидных радикалов; является потенциально ценным и перспективным антипромотором и как возможное средство химиопрофилактики гастроинтестинального рака. Именно за счёт антиоксидантной активности *ретинол* обладает антиканцерогенными, радиопротекторными и иммуномодулирующими свойствами; участвует в процессах пролиферации и дифференциации клеток, механизмах зрения и пролиферации.

Витамин Е (токоферол) является внутриклеточным антиоксидантом; препятствует окислению жиров и образованию из них токсичных перекисей, поддерживает нормальную структуру мембран клеток различных тканей, участвует в образовании коллагена, контролирует синтез нуклеиновых кислот, тканевое дыхание, уменьшает потребление кислорода тканями, что важно, особенно, для раковой клетки, которая при этом погибает [5]. Данные фармакологические действия характерны для экстрактов I и II, содержащих токоферол.

Глубокий анализ особенностей химического состава изученных экстрактов омелы белой, особенно, значительного различия в структуре соединений стеридов, азот- и сероорганических соединений, фуран-пирановых производных, фенолов, карбоновых кислот и углеводов, сложных эфиров, позволило сделать однозначный вывод о целесообразности проведения постадийной экстракции растительного сырья, даже одним и тем же растворителем, с получением препаратов, существенно различающихся специфичностью и селективностью по отношению к широкому спектру заболеваний, выбору многочисленных вариаций их фармакологического действия [2, 3, 8, 10-11].

Выводы:

1. Доказана целесообразность проведения постадийной экстракции исходного растительного сырья, позволяющей получить препараты, существенно различающиеся качественным набором и количественным содержанием соединений различных классов, что определило специфичность фармакологического действия каждого из препаратов омелы белой.

2. Основа препарата I определяется наличием стеридов, доминированием гликозидов; II-го препарата – стеридов, отличных по структуре от стеридов препарата I, значительного количества непредельных карбоновых кислот, азот- и сероорганических соединений, производных фурана и пирана, каротиноидов, углеводов, содержащих в углеводородной цепи двойные и тройные связи, полным отсутствием гликозидов.

Литература

1. Алефиров А.Н., Беспалов В.Г., Стуков А.Н., Муразов Я.Г., Семёнов А.Л., Крупская Е.О. Противоопухолевая активность настойки *Aconitum soogaticum* (Ranunculaceae) на модели карциномы эрлиха // Растительные ресурсы. 2012. Т. 48, №3. С. 428–442.

2. Алефиров А.Н., Беспалов В.Г., Стуков А.Н., Муразов Я.Г., Семёнов А.Л., Лесновская Е.Е. Современные проблемы фитотерапии и травничества Противоопухолевая активность настойки *Aconitum soogaticum*. Материалы 3-го международного съезда фитотерапевтов и травников. М.: Наука, Институт фитотерапии, 2013. С. 9–11.

3. Бетулин. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона: в 86 т. (82 т. и 4 доп.). СПб., 1980-1907. URL: <https://ru.Wikipedia.org/w/index.php?title=Бетулин&oldid=98833001> .
4. Виноградов Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. Серия «Полная энциклопедия». М.: «ОЛМА-ПРЕСС»; СПб.: Издательский дом «Нева», «Велери СПД», 1998. 640 с.
5. Корсун В.Ф., Трескунов К.А., Корсун Е.В., Мицконас А. / Под ред. Корсун В.Ф. 2-е изд. испр. и доп. СПб.: Эко–Вектор, 2017.432 с.
6. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. ОАО Издательство «Медицина», 2005. 520 с.
7. Новейшая энциклопедия домашней медицины. М.: Престиж Бук, 2012. 480 с.
8. Пирацетам (Piracetam).Энциклопедия лекарств.. URL: http://www.rbsnet.ru/mnn_index_id510.htm .
9. Eintrag zu Molinat URL: [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll?=id\\$t=default.htm\\$vid=gestisdeu:sdbdeu\\$d510298](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll?=id$t=default.htm$vid=gestisdeu:sdbdeu$d510298) in der GEFEST – Stoffdatenbank des IFA, abgerufen am 1. Februar 2016.
10. The Frec Dictionary: Protopine URL: <http://www.thefreedictionary.com/Protopine> .
11. Katsui N., Murai A., Takasugi M., Imaizumi K., Masamune T., Tomiyama K. The structure of rishitin, a new antifungal compound from diseased potato tubers. Chemical Communications London, 1968. 43 p.

References

1. Aleferov AN, Bupalov VG, Stukov AN, Murazov JaG, Semjonov AL, Krupskaja EO. Protivoopuholevaja aktivnost' nastojki Aconitum soogaricum (Ranunculaceae) na modeli karcinomy jerliha [Antitumor activity of Aconitum soogaricum tincture (Ranunculaceae) on the model of Ehrlich's carcinoma]. Rastitel'nye resursy. 2012;48(3):428-42. Russian.
2. Aleferov AN, Bupalov VG, Stukov AN, Murazov JaG, Semjonov AL Lesnovskaja EE. Sovremennye problemy fitoterapii i travnichestva Protivoopuholevaja aktivnost' nastojki Aconitum soogaricum [Modern problems of phytotherapy and herbalism Antitumor activity of Aconitum soogaricum tincture]. Materialy 3-go mezhdunarodnogo sezda fitoterapevtov i travnikov. Moscow: Nauka, Institut fitoterapii; 2013. Russian.
3. Betulin. Jenciklopedicheskij slovar' Brokgauza i Efrona: v 86 t. (82 t. i 4 dop.) [Betulin. Encyclopedia of Brockhaus and Efron]. Sankt-Peterburg; 1980-1907. Russian. Available from: <https://ru.Wikipedia.org/w/index.php?title=Betulin&oldid=98833001> .
4. Vinogradov TA, Gazhev BN. Prakticheskaja fitoterapija. Serija «Polnaja jenciklopedija» [Practical phytotherapy. Series "Complete encyclopedia"]. Moscow: «OLMA-PRESS»; Sankt-Peterburg: Izdatel'skij dom «Neva», «Veleri SPD»; 1998. Russian.
5. Korsun VF, Treskunov KA, Korsun EV, Mickonas A. Pod red. Korsun VF. 2-e izd.ispr. i dop [2nd ed. ISPR. and additional information]. Sankt-Peterburg: Jeko–Vektor; 2017. Russian.
6. Nikonov GK, Manujlov BM. Osnovy sovremennoj fitoterapii [Fundamentals of modern phytotherapy]. ОАО Izdatel'stvo «Medicina»; 2005. Russian.
7. Novejshaja jenciklopedija domashnej mediciny [the Newest encyclopedia of home medicine]. Moscow: Prestizh Buk; 2012. Russian.
8. Piracetam (Piracetam).Jenciklopedija lekarstv [Piracetam (Piracetam).Encyclopedia of medicines.]. Russian. Available from: http://www.rbsnet.ru/mnn_index_id_510.htm .
9. Eintrag zu Molinat Available from: [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll?=id\\$t=default.htm\\$vid=gestisdeu:sdbdeu\\$d510298](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll?=id$t=default.htm$vid=gestisdeu:sdbdeu$d510298) in der GEFEST – Stoffdatenbank des IFA, abgerufen am 1. Februar 2016.
10. The Frec Dictionary: Protopine Available from: <http://www.thefreedictionary.com/Protopine> .
11. Katsui N, Murai A, Takasugi M, Imaizumi K, Masamune T, Tomiyama K. The structure of rishitin, a new antifungal compound from diseased potato tubers. Chemical Communications London; 1968.

Библиографическая ссылка:

Сухих Г.Т., Хадарцев А.А., Платонов В.В., Дунаева И.В., Волочаева М.В. Сравнительная характеристика химического состава препаратов постадийной экстракции этанолом омелы белой (*Viscum album*, Семейство Ремнецветниковые – *Loranthaceae*) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №3. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-3/3-2.pdf> (дата обращения: 22.05.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16594*

Bibliographic reference:

Sukhikh GT, Khadartsev AA, Platonov VV, Dunaeva IV, Volochaeva MV. Sravnitel'naja harakteristika himicheskogo sostava preparatov postadijnoj jekstrakcii jetanolom omely beloij (*Viscum album*, Semejstvo Remnecvetnikovye – *Loranthaceae*) [Comparative characteristics of the chemical composition of the products of the stage-extraction of the mistletoe ethanol (*Viscum album*, Family - *Loranthaceae*)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 May 22];3 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-3/3-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16594.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-3/e2020-3.pdf>