

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА ПОЛЫНИ ГОРЬКОЙ
(*Artemisia absinthum L.*, семейство сложноцветных)

В.В. ПЛАТОНОВ*, Г.Т. СУХИХ***, М.В. ВОЛОЧАЕВА***, А.А. ХАДАРЦЕВ**, И.В. ДУНАЕВА**

* ООО «Террапроминвест», ул. Перекопская, д.5б, Тула, 300045, Россия

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

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

Аннотация. Выполнено подробное исследование особенностей химического состава полыни горькой методами исчерпывающей экстракции этанолом, ИК/Фурье и УФ/ВИС-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии. Определён выход экстракта, его качественный и структурно-групповой состав, количественное содержание идентифицированных 41 соединения, для которых получены масс-спектры и структурные формулы. Установлено, что в органическом веществе полыни горькой велика доля углеводородов, среди которых доминируют циклоалканы, azulены, n- и изо-алканы от C₂₀ до C₄₄, алкины; гликозидов, кетонов. Фенолы представлены 2-methoxy-4-vinylphenol и 2,6-dimethoxyphenol. Среди спиртов 3,28 (масс. % от экстракта): 1,3-propanediol, 2 (hydroxymethyl)-2-nitro и 1,92% 6,10,14,18,22-tetracosapentaen-2-ol, 3-Bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-(all-E); 0,87% - trans-sinapyl alcohol. Отмечено присутствие 1,25 Dihydroxyvitamina D₃, TMS-derivative, Phytola, α-santonina; среди эфиров – Dibutyl phthalate и Sulfurous acid, octadecyl pentyl ester. Сделан вывод, что физиологическое действие препаратов на основе полыни горькой определяется, в основном, наличием терпенов, azulенов, гликозидов, фенолов, отдельными представителями спиртов и кетонов.

Ключевые слова: полынь горькая, хромато-масс-спектрометрия, экстракция этанолом.

CHEMICAL COMPOSITION OF ORGANIC MATTER OF WORMWOOD
(*ARTEMISIA ABSINTHUM L.*, family Asteraceae)

V.V. PLATONOV*, G.T. SUKHICH***, M.V. VOLOCHAEVA***, A.A. KHADARTSEV**, I.V. DUNAEVA**

* 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, Russia

Abstract. A detailed study of the chemical composition of wormwood was carried out using methods of exhaustive extraction with ethanol, IR / Fourier and UV / VIS spectroscopy, and chromat-mass spectrometry. The authors determined the yield of the extract, its qualitative and structural-group composition, the quantitative content of the identified 41 compounds, for which mass spectra and structural formulas were obtained. It was found that in the organic matter of wormwood there is a high proportion of hydrocarbons, among which cyclo-oceans, azulenes, n- and iso-alkanes from C₂₀ to C₄₄, alkynes dominate; glycosides, ketones. Phenols are represented by 2-methoxy-4-vinylphenol and 2,6-dimethoxyphenol. Among the alcohols, 3.28 (wt.% of the extract) are: 1,3-propanediol, 2 (hydroxymethyl) -2-nitro and 1.92% 6,10,14,18,22-tetracosapentaen-2-ol, 3 -Bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl- (all-E); 0.87% - trans-sinapyl alcohol. There are 1.25 Dihydroxyvitamina D₃, TMS-derivative, Phytola, α-santonina and the esters - Dibutyl phthalate и Sulfurous acid, octadecyl pentyl ester. The authors concluded that the physiological effect of preparations based on bitter wormwood is determined mainly by the presence of terpenes, azulenes, glycosides, phenols, and some representatives of alcohols and ketones.

Keywords: wormwood, chromatography-mass spectrometry, extraction with ethanol.

Лекарственным сырьём являются собранные в июне-августе во время цветения растения. Трава и листья полыни содержат флавоноид артемитин, белковые вещества, лигнаны, органические кислоты, соли различных кислот, крахмал, смолы, фитонциды, эфирное масло, углеводороды, сесквитерпеновые лактоны [1-10].

Полынь горькая – ценное средство для лечения многих болезней, так как обладает противомикробным, противовоспалительным, спазмолитическим, желчегонным, вяжущим, ветрогонным, слабительным, репаративным, седативным действиями.

Препараты на основе полыни горькой повышают аппетит, секреторную функцию желудка и моторную функцию кишечника, являются также мочегонным, десенсибилизирующим, глистогонным средством. [1-10].

Цель исследования – уточнить имеющиеся сведения о химическом составе органического вещества полыни горькой, а также получить новые с использованием исчерпывающей экстракции сырья этанолом, определение выхода экстракта, его последующее изучение ИК-Фурье, УФ/ВИС-спектроскопии, рентгено-флуоресцентного анализов, хромато-масс-спектрометрии, расчёт структурно-группового состава экстракта на основе данных последней, получение масс-спектров и структурных формул идентифицированных индивидуальных соединений. Сделать вывод о направленности физиологической активности препаратов полыни горькой с учётом особенностей их качественного и количественного состава.

Материалы и методы исследования. Исчерпывающая экстракция сухой травы полыни горькой проведена этанолом с массовой долей 95% в аппарате Сокслета. По окончании экстракции этанол отгонялся в роторном испарителе *RE-52AA Rotary Evaporator*, остаток взвешивался и подвергался исследованию. Условия были следующими: газовый хроматограф *GC-2010*, соединённый с тройным квадрупольным масс-спектрометром *GCMS-TQ-8030* под управлением программного обеспечения (ПО) *GCMS Solution 4.11*.

Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществлялись при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка *ZB-5MS* (30м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура инжектора 280 °С, 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 °С, соответственно, электронная ионизация (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма экстракта приведена на рис. 1.

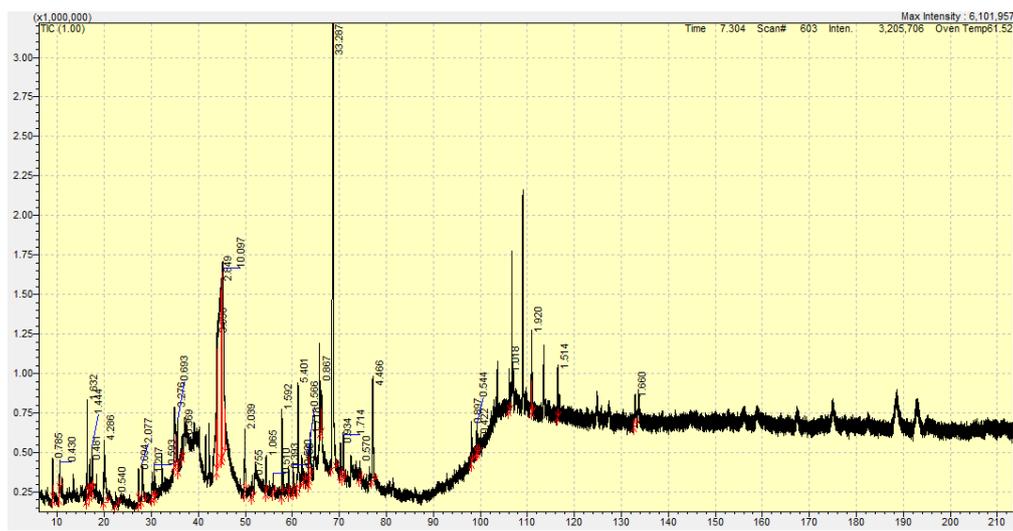


Рис. 1. Хроматограмма

Качественный состав и количественное содержание идентифицированных соединений даны в табл. 1.

Список соединений

1	9.003	0.78	2(3H)-Furanone, 5-methyl-
2	10.444	0.43	(1S)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene
3	16.297	1.63	Myroxide
4	16.865	0.48	2,5-Furandione, 3-methyl-4-propyl-
5	17.362	1.44	1-Methyl-1-n-pentyloxy-1-silacyclobutane
6	20.000	4.29	Silane, [(1,1-dimethyl-2-propenyl)oxy]dimethyl-
7	22.395	0.54	3-Isopropyl-5-methylhexan-2-one
8	27.277	0.69	Methyl 10,11-tetradecadienoate
9	28.035	2.08	2-Methoxy-4-vinylphenol
10	30.243	1.21	Phenol, 2,6-dimethoxy-
11	30.671	0.59	Ylangene
12	34.932	3.28	1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro-
13	35.640	0.69	Tricyclo[5.4.0.0(2,8)]undec-9-ene, 2,6,6,9-tetramethyl-, (1R,2S,7R,8R)-
14	36.537	0.37	3,6-Dihydrochamazulene
15	43.920	4.00	1H-Indene, 3-ethyl-1-(1-methylethyl)-
16	44.869	2.85	3-Methylmannoside
17	45.197	10.10	Methyl d-glycero-.beta.-d-gulo-heptoside
18	49.860	2.04	Chamazulene
19	51.437	0.75	(1R,2R,4S,6S,7S,8S)-8-Isopropyl-1-methyl-3-methylenetricyclo[4.4.0.02,7]decan-4-ol
20	54.398	1.07	4,6,6-Trimethyl-2-(3-methylbuta-1,3-dienyl)-3-oxatricyclo[5.1.0.0(2,4)]octane
21	55.871	0.51	Ylangenal
22	57.784	1.59	3-Octadecyne
23	59.202	0.39	9-Eicosyne
24	60.165	0.52	7-Octadecyne, 2-methyl-
25	61.187	5.40	7,9-Di-tert-butyl-1-oxaspiro(4,5)deca-6,9-diene-2,8-dione
26	62.341	0.18	1,25-Dihydroxyvitamin D ₃ , TMS derivative
27	63.395	0.57	geranyl-.alpha.-terpinene
28	63.789	1.72	Dibutyl phthalate
29	66.001	0.87	trans-Sinapyl alcohol
30	68.605	33.29	2-(4a,8-Dimethyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,7-hexahydronaphthalen-2-yl)-propionic acid
31	70.258	0.93	Oxandrolone
32	70.841	1.71	Phytol
33	74.390	0.57	.alpha.-Santonin
34	77.124	4.47	(3R,3aR,5R,6R,7aR)-3,6-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)-6-vinylhexahydrobenzofuran-2(3H)-one
35	98.130	0.90	Eicosane, 1-iodo-
36	99.201	0.54	Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester
37	99.513	0.42	9-Octadecen-1-ol, (Z)-
38	106.149	1.02	Triacontane, 1-iodo-
39	110.947	1.92	6,10,14,18,22-Tetracosapentaen-2-ol, 3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-
40	116.460	1.51	Tetratetracontane
41	132.958	1.66	Sulfurous acid, octadecyl pentyl ester

Данные табл. 1 были использованы для расчёта структурно-группового состава экстракта (масс. % от экстракта): углеводороды (16,54); гликозиды (12,95); кетоны (14,23); карбоновые кислоты (33,29); спирты (7,24); эфиры (4,61); Ylangene, Ylangenal, 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, TMS-derivative, Phytol, α-Santonin; Silane, [(1,1-dimethyl-2-propenyl)oxy]dimethyl (7,85).

Углеводороды представлены (мас.% от суммы углеводородов): н-и изоалканы от C_{20} до C_{44} – (21,50); алкины (C_{18} – C_{20}) – 15,65; азулены (*Chamazulene*, *3,6-Dihydrochamazulen*) – 15,10; циклоалканы – 47,80. Алкены – отсутствуют, что также отмечено и для альдегидов.

Карбоновые кислоты представлены только одним соединением, но с высоким содержанием, составляющим (33,29 мас. % от экстракта). Основу гликозидов составляет: *Methyl-d-glycero-β-d-guloheptoside* (78,00 мас. % от суммы гликозидов); среди фенолов велика доля: *2-Methoxy-4-vinylphenola* (63,22 мас.% от фенолов).

Основными представителями спиртов являются: *1,3-Propanediol*, *2-(hydroxymethyl)-2-nitro* (45,30); *trans-sinapyl alcohol* (12,00) и *6,10,14,18,22 – Tetracasapentaen-2-ol*, *3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexa-methyl-, (all-E)-(26,50)*, (мас.% от суммы спиртов).

Для кетонов характерна структура фурана: *2(3H)-Furanon*, *5-methyl*; *2,5-Furandione*, *3-methyl-4-propyl* и *(3R, 3aR,5R,6R,7aR)-3,6-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)-6-vinyl-hexa-hydrobenzofuran*.

Эфиры являются производным серной и фталевой кислот; значительно содержание в экстракте *Phytola*, *α-Santonina*, *Ylangena* и *Ylanganala*; присутствуют: *1,25 – Dihydroxyvitamin D₃*, *TMS-derivative*.

Обнаруженный в этанольном экстракте полыни горькой набор соединений различных классов указывает на весьма сложный состав её органического вещества. Однако, можно с определённой уверенностью констатировать, что основным действующим началом физиологической активности полыни горькой являются терпены, гликозиды, фенолы, отдельные спирты и кетоны, эфиры серной и фталевой кислот.

Смесь простых алифатических и циклических терпенов, их спиртов и кетонов с сопутствующими производными бензойной кислоты и фенилпропана определяют состав эфирных масел. Особенно богаты эфирными маслами мята, чабрец, душица, тмин, кориандр, укроп, петрушка, сельдерей, валерьяна, мелисса, шалфей, ромашка, сосна, пихта, эвкалипт, герань, лаванда и многие другие лекарственные растения, к которым также относится полынь горькая. Эфирные масла проявляют широкий спектр физиологического действия, как, например, противомикробное, противовоспалительное, бальзамическое, ранозаживляющее, репаративное, спазмолитическое, отхаркивающее, стимуляция пищеварительных функций, которые характерны и для препаратов полыни горькой. Значительную роль в фармакологическом действии полыни горькой несомненно играют гликозиды и фенолы. Так, механизм действия фенолов связывают с их способностью сорбироваться компонентами цитоплазматической мембраны бактерий, образовывать прочные водородные связи с белками и повреждать мембрану, в частности повышая её проницаемость для ионов (прежде всего калия) и важных метаболитов, теряемых клеткой, а также для воды, поступающей извне, способствуя лизису.

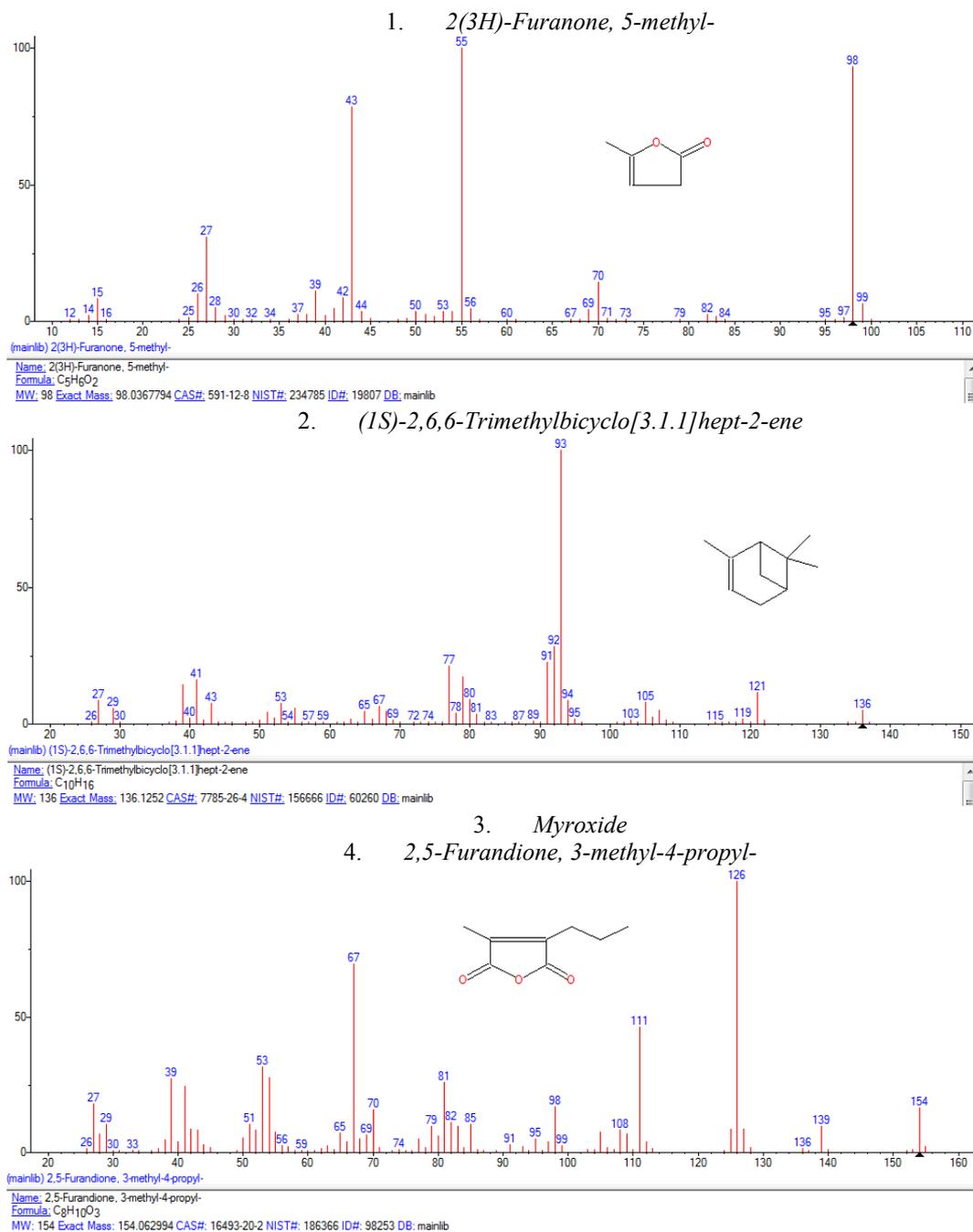
В связи с высокой противорадикальной активностью фенольные соединения проявляют антиоксидантное (мембраностабилизирующее, цитозащитное) действие, обусловленное наличием в их структуре гидроксильных, образующих сопряжённую систему с двойными связями бензольного кольца. Благодаря этому легко образуется высокорекреационная редокси-пара типа хинон-гидрохинон, вступающая в окислительные или восстановительные реакции со свободными радикалами – различными агрессивными метаболитами, например, неэтерифицированными жирными кислотами с длинной углеродной цепью, продуктами превращения катехоламинов и другими экзотичными ядами, продуктами радиолитиза.

Свободные радикалы способны необратимо повреждать мембраны клеток и внутриклеточных органелл, нуклеиновые кислоты, белки. Реакции свободнорадикального окисления принимают участие в процессах старения, злокачественного перерождения клеток. Растительные антиоксиданты выступают совместно с защитной антиоксидантной системой организма, облегчая её задачу «гашения» свободных радикалов, наиболее характерную реакцию *перекисного окисления липидов* (ПОЛ). Антиоксидантная активность растительных фенолов сопоставима с активностью эталона – α-токоферол (витамина E) или превосходит её.

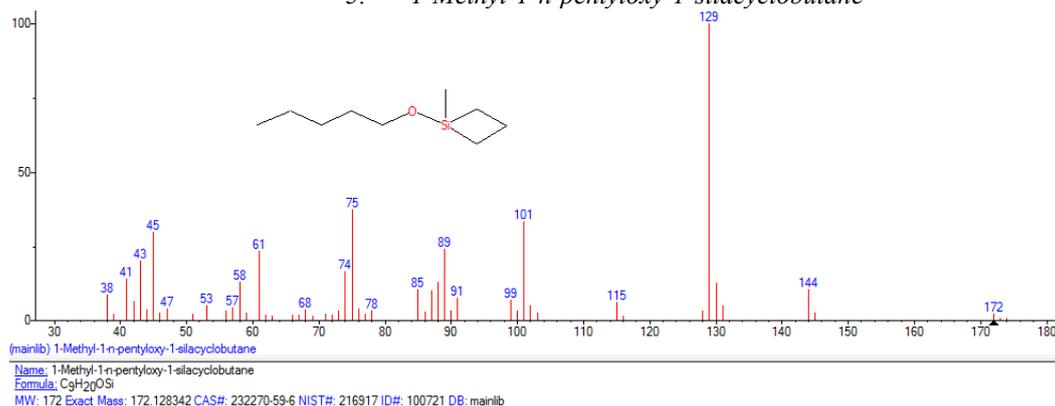
Гликозиды, присутствующие в экстракте полыни горькой, обладают несколькими видами физиологической активности, в том числе: повышение неспецифической резистентности к экстремальным воздействиям (гипоксии, стрессовым ситуациям, климатическим крайностям, разнообразным токсическим агентам, инфицированию и т.п.) Действие гликозидов реализуется, прежде всего, на клеточном уровне, а также через центральную и эндокринную системы. Повышение физической и умственной работоспособности; улучшение функций эндокринных желез; стимуляция иммунитета. Полагают, что растительные гликозиды активируют макрофаги (фагоцитоз, освобождение интерлейкина-1), опосредованно стимулируют функцию Т-лимфоцитов (взаимодействие T-4 и хелперов, освобождение интерлейкина-2), индуцируют выход интерферона, ускоряют пролиферацию В-лимфоцитов и повышают продукцию антител; проявляют отхаркивающее, стимулирующее пищеварительные функции, противосклеротическое действие.

Несомненно, что в целом фармакологическое действие полыни горькой определяется целым комплексом соединений, содержащихся в составе её экстракта; т.е. не следует игнорировать роль различных спиртов, кетонов, эфиров, витаминов.

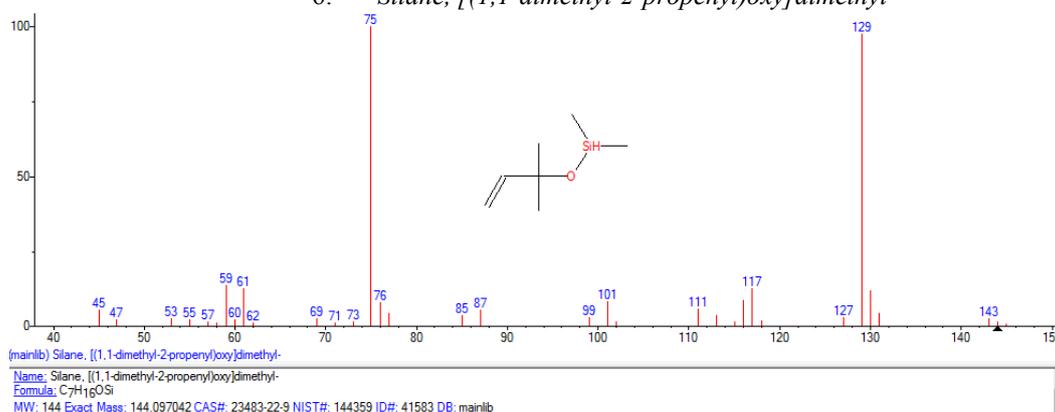
Структурные формулы идентифицированных в составе этанольного экстракта полыни горькой соединений и их масс-спектры приведены на рис. 2.



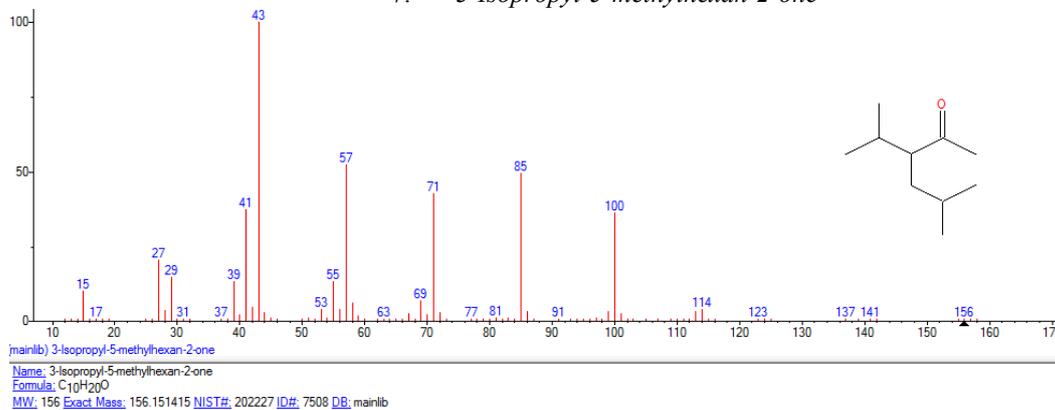
5. 1-Methyl-1-n-pentyloxy-1-silacyclobutane



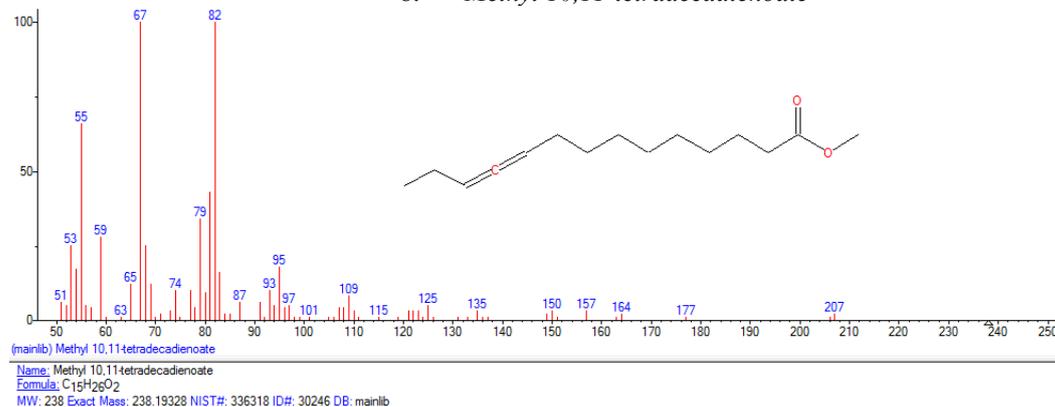
6. Silane, [(1,1-dimethyl-2-propenyl)oxy]dimethyl-



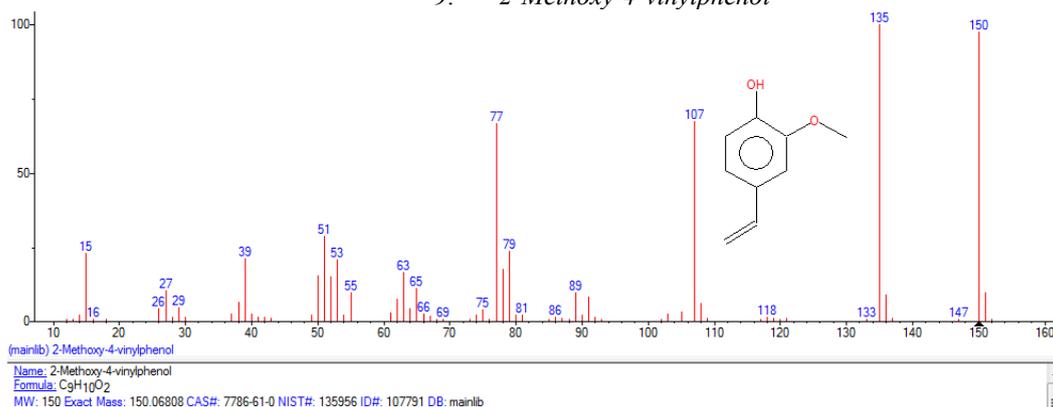
7. 3-Isopropyl-5-methylhexan-2-one



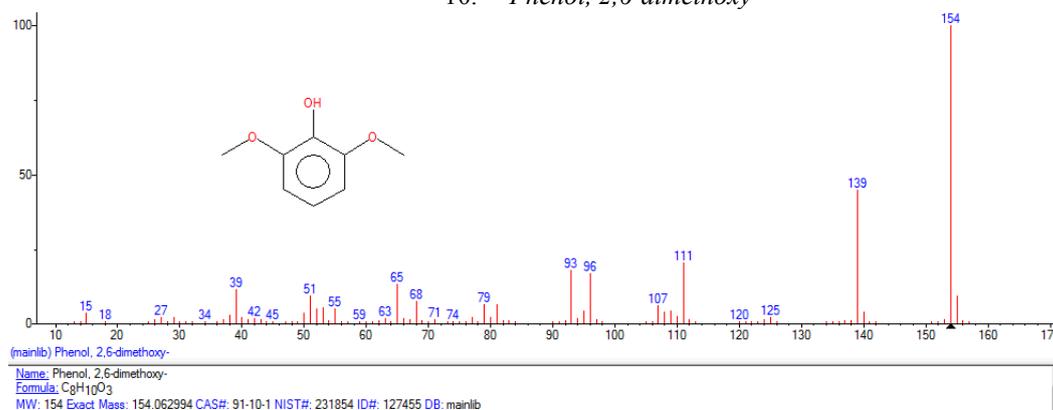
8. Methyl 10,11-tetradecadienoate



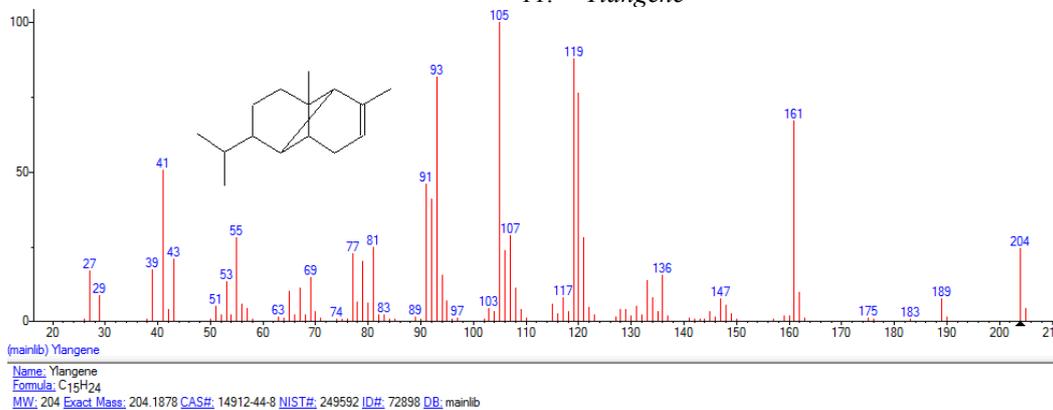
9. 2-Methoxy-4-vinylphenol



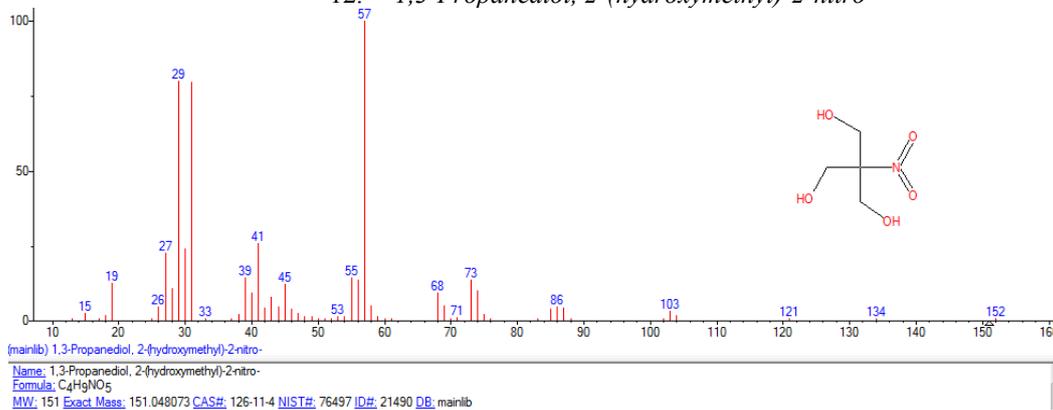
10. Phenol, 2,6-dimethoxy-



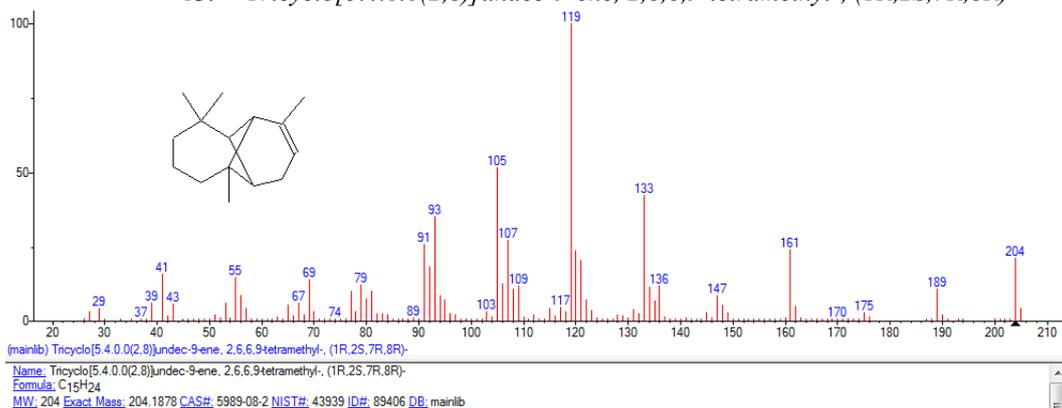
11. Ylangene



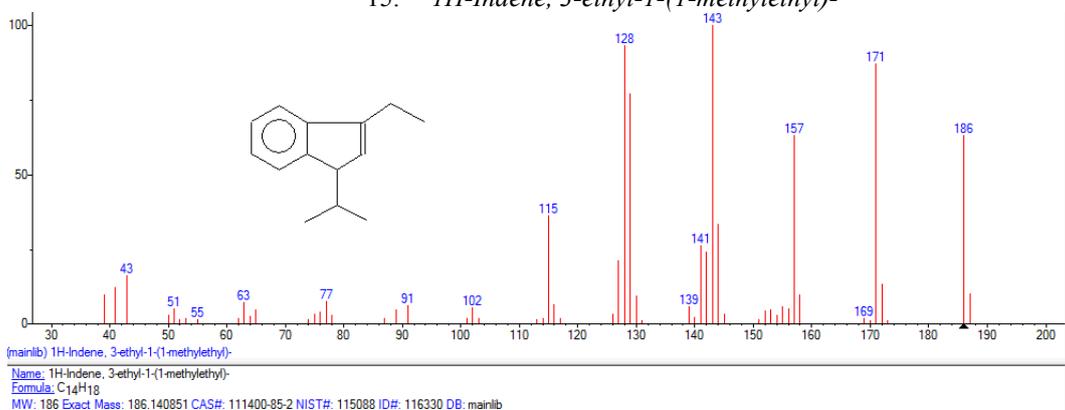
12. 1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro-



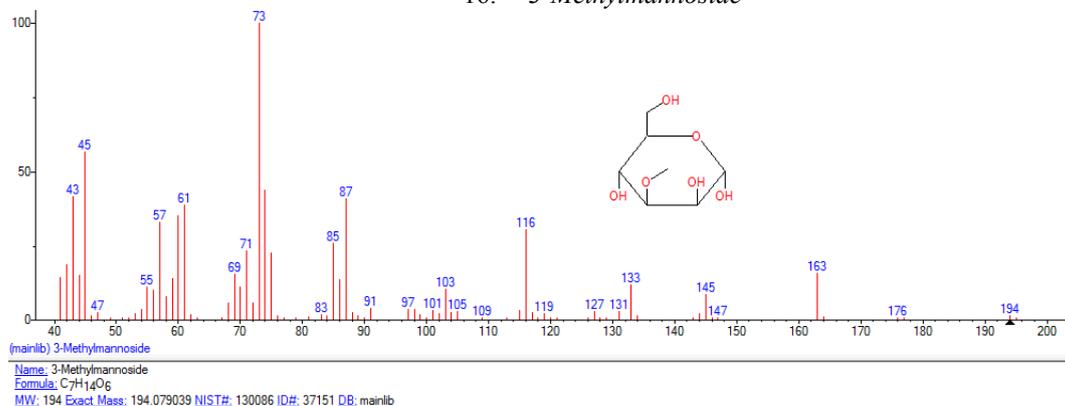
13. *Tricyclo[5.4.0.0(2,8)]undec-9-ene, 2,6,6,9-tetramethyl-, (1R,2S,7R,8R)-*



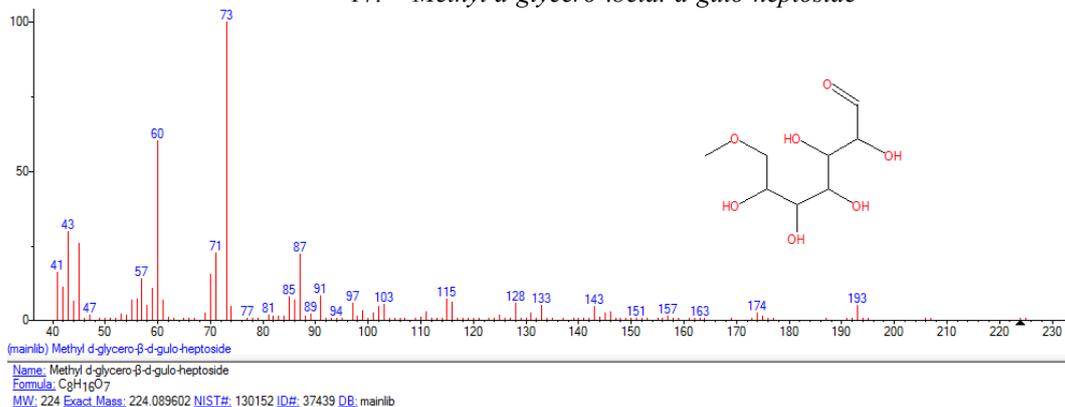
14. *3,6-Dihydrochamazulene*
 15. *1H-Indene, 3-ethyl-1-(1-methylethyl)-*



16. *3-Methylmannoside*

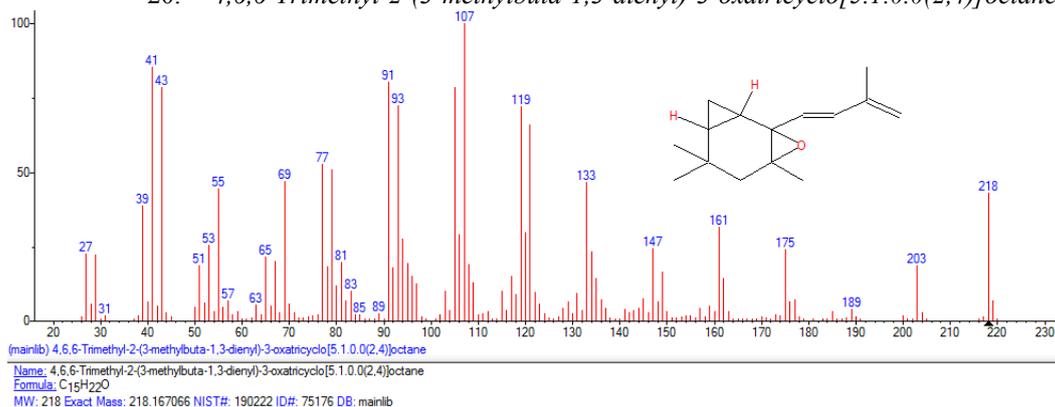


17. *Methyl d-glycero-beta.-d-gulo-heptoside*

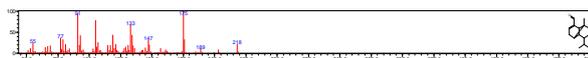
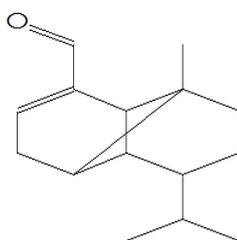


18. Chamazulene

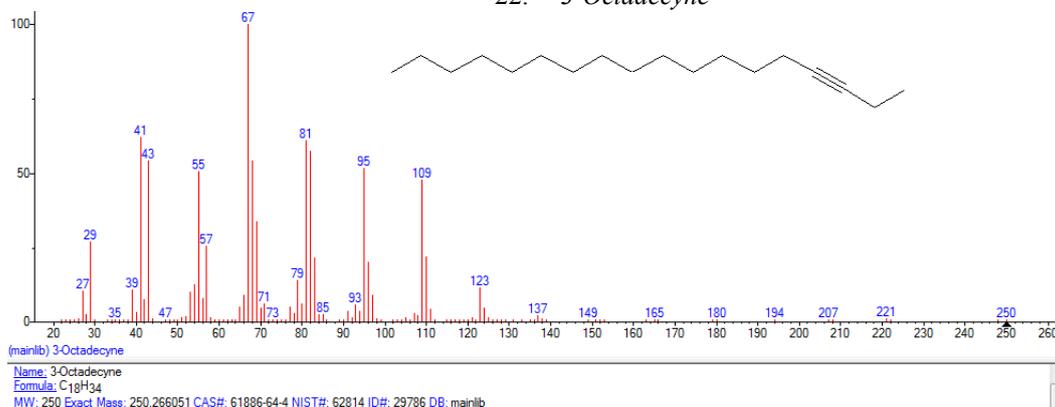
19. (1R,2R,4S,6S,7S,8S)-8-Isopropyl-1-methyl-3-methylenetricyclo[4.4.0.0^{2,7}]decan-4-ol
 20. 4,6,6-Trimethyl-2-(3-methylbuta-1,3-dienyl)-3-oxatricyclo[5.1.0.0(2,4)]octane



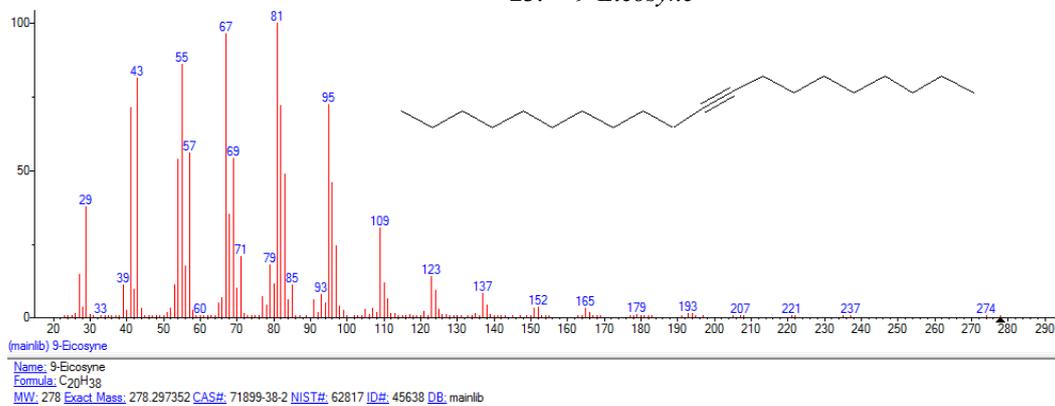
21. Ylangenal

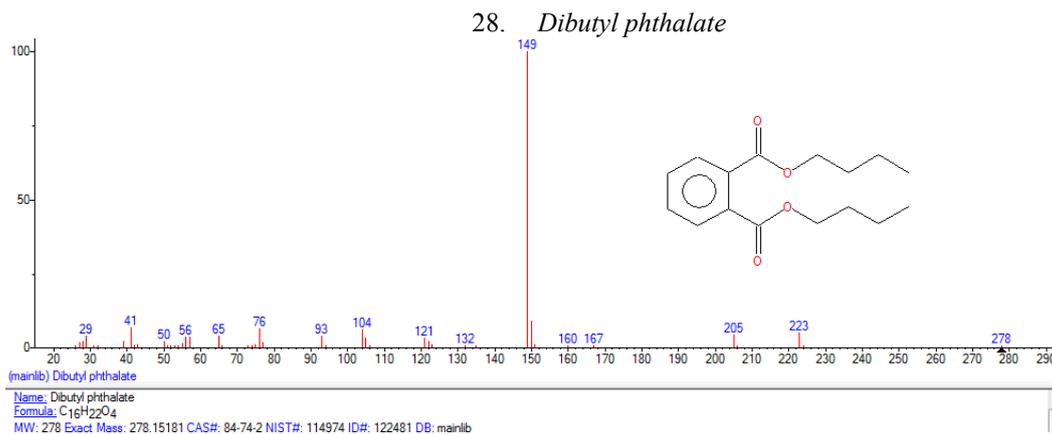


22. 3-Octadecyne

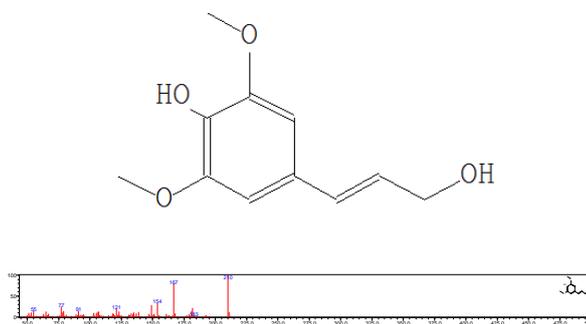


23. 9-Eicosyne

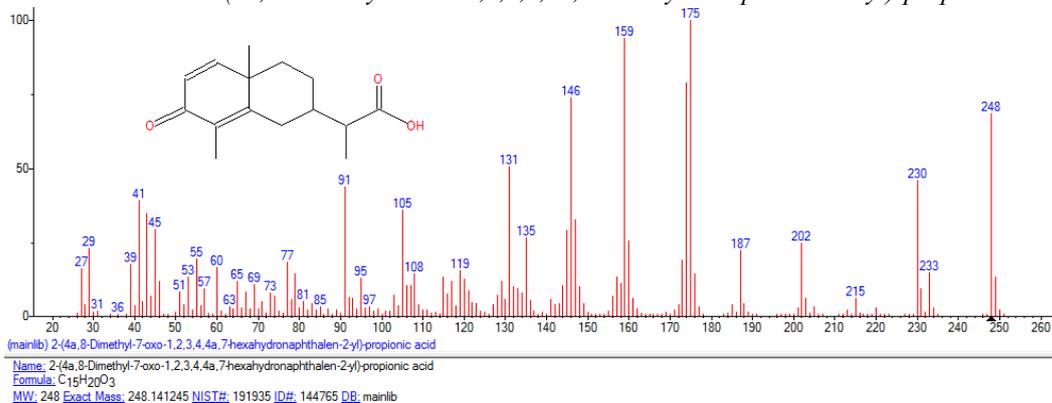




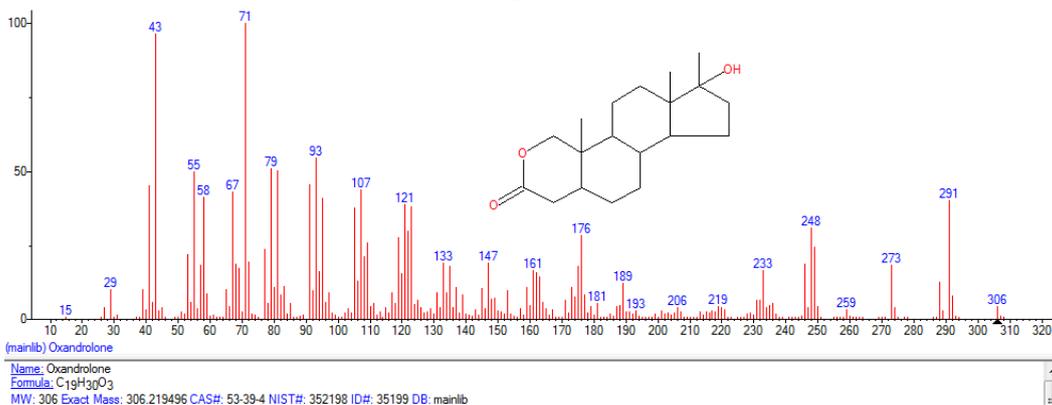
29. *trans-Sinapyl alcohol*



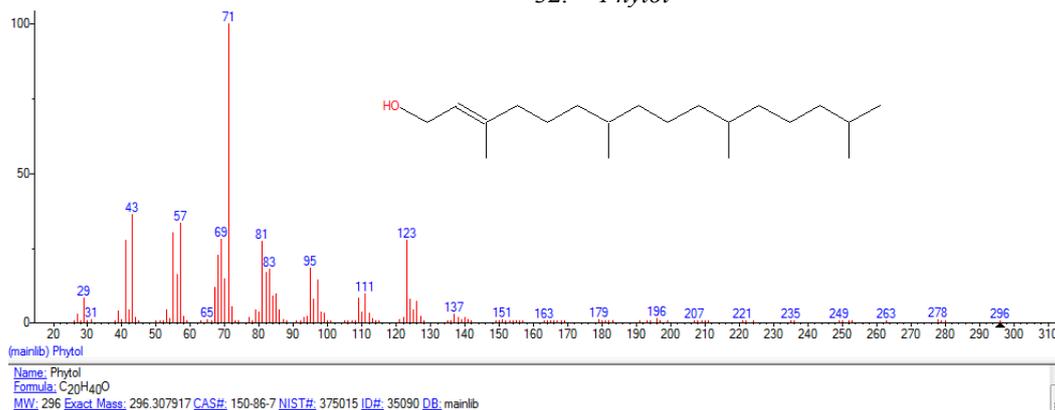
30. *2-(4a,8-Dimethyl-7-oxo-1,2,3,4,4a,7-hexahydronaphthalen-2-yl)-propionic acid*



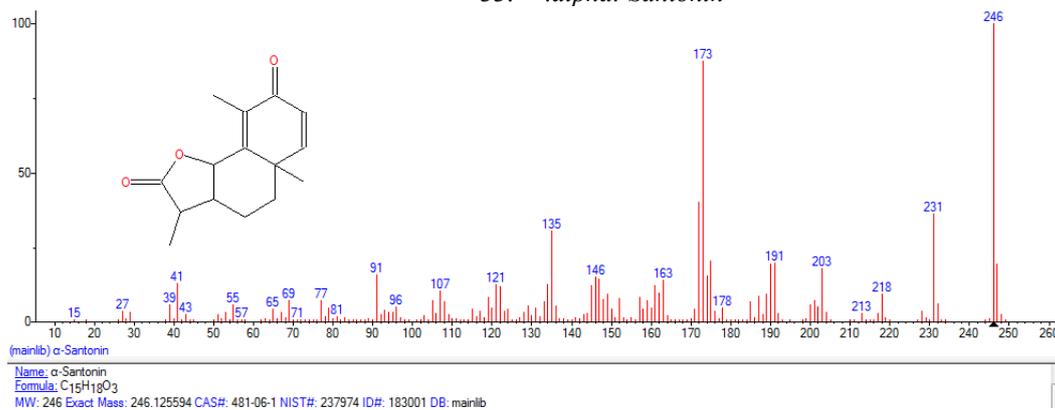
31. *Oxandrolone*



32. *Phytol*



33. *α-Santonin*

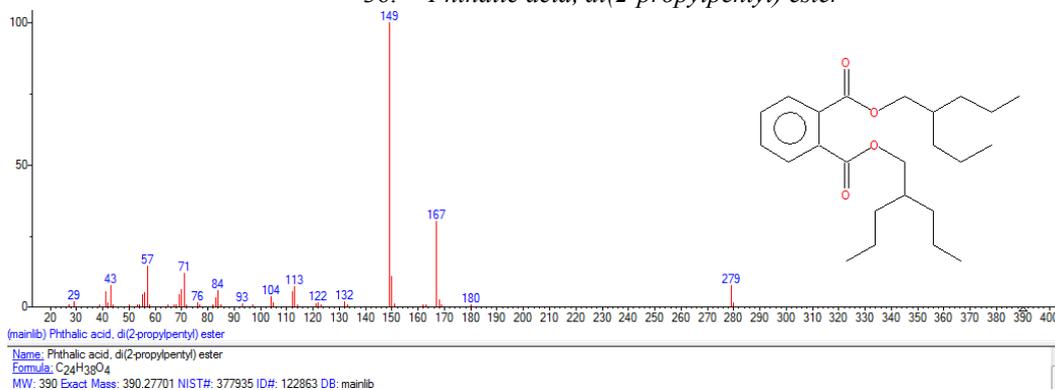


34. *(3R,3aR,5R,6R,7aR)-3,6-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)-6-vinylhexahydrobenzofuran-2(3H)-one*

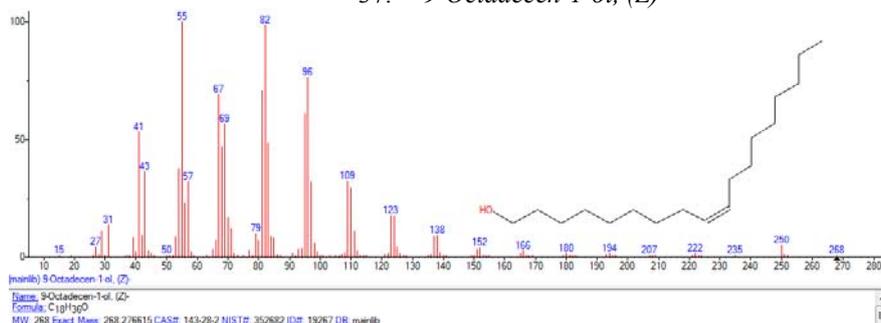
35. *Eicosane, 1-iodo-*



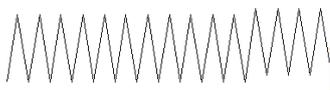
36. *Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester*



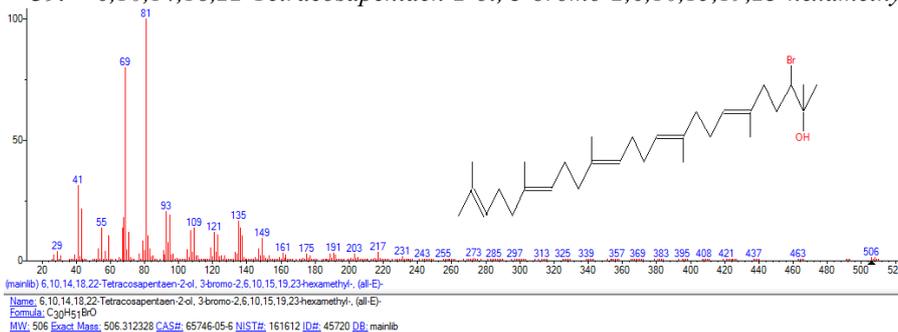
37. 9-Octadecen-1-ol, (Z)-



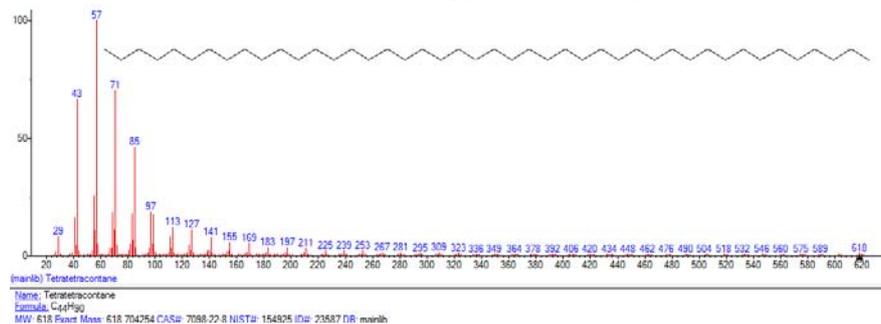
38. Triacontane, 1-iodo-



39. 6,10,14,18,22-Tetracosapentaen-2-ol, 3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-



40. Tetratetracontane



41. Sulfurous acid, octadecyl pentyl ester

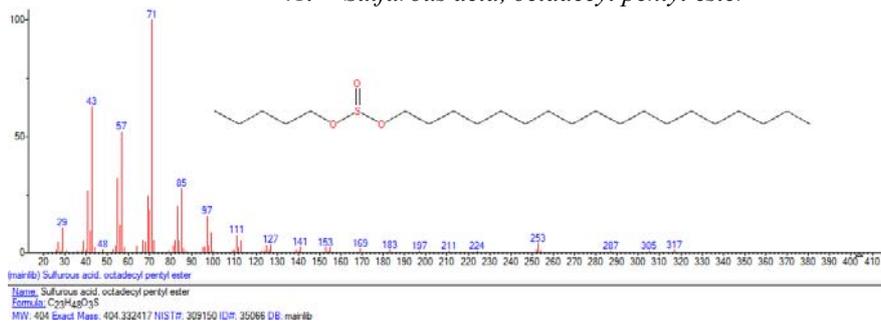


Рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений полыни горькой

Заключение. Впервые выполнено изучение особенностей химического состава органического вещества полыни горькой на примере её этанольного экстракта.

Идентифицировано 41 соединение, для которых определено количественное содержание, проведён расчёт структурно-группового состава экстракта, получены масс-спектры и структурные формулы.

Основу этанольного экстракта полыни горькой составляют углеводороды при доминировании циклических терпенов, циклоалканов, фенолы и гликозиды, которые ответственны за особенности её фармакологического действия.

Литература

1. Балицкий К.П., Коронцова А.П. Лекарственные растения и рак. Киев: Наукова думка, 1982. 375 с.
2. Виноградов Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. Серия «Полная энциклопедия». М.: «ОЛМА-ПРЕСС»; СПб.: Издательский дом «Нева», «Велери СПД», 1998. 640 с.
3. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск: Наука, 1990. 328 с.
4. Горяев М.И., Шарипова Ф.С. Растения, обладающие противоопухолевой активностью. Алма-Ата: Наука, 1993. 172 с.
5. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. ОАО Издательство «Медицина», 2005. 520 с.
6. Новейшая энциклопедия домашней медицины. М.: Престиж Бук, 2012. 480 с.
7. Попов А.П. Лекарственные растения в народной медицине. Киев: Здоровье, 1970. 313 с.
8. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 283 с.
9. Середин Р.М., Соколов С.Д. Лекарственные растения и их применение. Ставрополь, 1973. 342 с.
10. Ушбаев К.У., Курамысова И.И., Аксанова В.Ф. Целебные травы. Алма-Ата: Кайнар, 1994. 215 с.

References

1. Balickij KP, Koroncova AP. Lekarstvennye rastenija i rak [Medicinal plants and cancer]. Kiev: Naukova dumka; 1982. Russian.
2. Vinogradov TA, Gazhev BN. Praktičeskaja fitoterapija. Serija «Polnaja jenciklopedija» [Practical herbal medicine]. Moscow: «OLMA-PRESS»; SPb.: Izdatel'skij dom «Neva», «Veleri SPD», 1998. Russian.
3. Georgievskij VP, Komissarenko NF, Dmitruk SE. Biologičeski aktivnye veshhestva lekarstvennyh rastenij [Biologically active substances of medicinal plants]. Novosibirsk: Nauka; 1990. Russian.
4. Gorjaev MI, Sharipova FS. Rastenija, obladajushhie protivopuholevoj aktivnost'ju [Plants with anti-tumor activity]. Al-ma-Ata: Nauka; 1993. Russian.
5. Nikonov GK, Manujlov BM. Osnovy sovremennoj fitoterapii [Fundamentals of modern herbal medicine]. ОАО Izdatel'stvo «Medicina»; 2005 Russian.
6. Novejšhaja jenciklopedija domashnej mediciny [The latest encyclopedia of home medicine]. Moscow: Prestizh Buk; 2012. Russian.
7. Popov AP. Lekarstvennye rastenija v narodnoj medicine [Medicinal plants in traditional medicine]. Kiev: Zdorov'e; 1970. Russian.
8. Pronchenko GE. Lekarstvennye rastitel'nye sredstva [Herbal medicines]. Moscow: GJeOTAR–MED; 2002. Russian.
9. Seredin RM, Sokolov SD. Lekarstvennye rastenija i ih primenenie [Medicinal plants and their use]. Stavropol', 1973. Russian.
10. Ushbaev KU, Kuramysova II, Aksanova VF. Celebnye travy [Healing herbs]. Alma-Ata: Kajnar; 1994. Russian.

Библиографическая ссылка:

Платонов В.В., Сухих Г.Т., Волочаева М.В., Хадарцев А.А., Дунаева И.В. Химический состав органического вещества полыни горькой (*artemisia absinthum l.*, семейство сложноцветных) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №5. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/3-2.pdf> (дата обращения: 20.09.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16359. *

Bibliographic reference:

Platonov VV, Sukhikh GT, Volochaeva MV, Khadartsev AA, Dunaeva IV. Himičeskij sostav organičeskogo veshhestva polyni gor'koj (*artemisia absinthum l.*, semejstvo slozhnocvetnyh) [Chemical composition of organic matter of wormwood (*artemisia absinthum l.*, family asteraceae)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Sep 20];5 [about 14 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/3-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16359.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-5/e2019-5.pdf>