

УДК 615.451.322:582.734]:547.466]07

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ ФЛОРЕТИНА И ФЛОРИДЗИНА В ПЛОДАХ ЯБЛОНИ ВОСТОЧНОЙ (*MALUS ORIENTALIS* *UGLITZK. EX JUS*) И ОЦЕНКА КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ВЕЩЕСТВ ФЕНОЛЬНОЙ ПРИРОДЫ

Н.В. Нестерова<sup>1\*</sup>, В.Н.Матвеев<sup>2</sup>, И.А. Самылина<sup>1</sup>, С.В. Кондрашев<sup>1</sup>,  
Н.В. Бобкова<sup>1</sup>, Ф.Ш. Сулейманова<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; <sup>2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; \*e-mail: nestero-nadezhda@yandex.ru)

В составе комплекса биологически активных веществ плодов яблони различных видов особый интерес вызывают дигидрохалконы: флоретин 3-(4-гидроксифенил)-1-(2,4,6-тригидроксифенил)пропан-1-он(2,4,6,4'-тетрагидроксидигидрохалкон) и его гликозид флоридзин (флоретин-2'-гликозид)-(4,6,4-тригидрокси-2-(β-D-глюкопиранозилокси), с наличием которых принято связывать противодиабетическое и противовоспалительное действие экстрактов из плодов яблони. Подобраны оптимальные условия экстракции из свежих и высушенных плодов яблони восточной. Методом ВЭЖХ обнаружено наличие 29 веществ фенольной природы, среди которых идентифицированы 15 соединений, в том числе флоретин и флоридзин. Количественную оценку содержания полифенольных соединений проводили методом Фолина–Чикалтеу, суммарное содержание флавоноидов определяли методом спектрофотометрии в стандартных условиях. Содержание полифенольных веществ в свежих и высушенных плодах составило 12,16 и 9,59% соответственно. Суммарное содержание флавоноидов по фармакопейной методике составило в свежих плодах 1,28%, а в высушенных – 1,00%.

**Ключевые слова:** яблоня восточная, плоды яблони восточной, полифенольные вещества, флавоноиды, дигидрохалконы, флоретин, флоридзин, ВЭЖХ, метод Фолина–Чикалтеу.

Дикорастущие виды яблони обеспечивают заготовку до 210 тыс. т сырья ежегодно, причем к наиболее важным промысловым видам относятся яблоня лесная, сибирская и восточная [1], характеризующиеся значительным полиморфизмом.

В последние годы существенно возрос интерес исследователей к наиболее широко распространенному и культивируемому виду *Malus domestica* Borkh. (яблоня домашняя), поскольку в плодах и листьях этой яблони обнаружен комплекс биологически активных веществ, способных оказывать разнообразное фармакологическое воздействие [2]. Европейские исследователи провели изучение содержания веществ фенольной природы в плодах яблони домашней (кожуре, мякоти плодов, семенах и свежем соке) [3–5]. Проведена также оценка антиоксидантной активности листьев яблони домашней зимних сортов, культивируемых в Польше и Литве [6]. Флавоноид кверцетин, наиболее интенсивно накапливающийся в кожуре плодов яблони домашней, при местном применении эффективно инги-

бирует вызванное ультрафиолетом повреждение кожного покрова белых мышей [7, 8].

К важным биологически активным веществам сырья яблони относятся дигидрохалконы: флоретин 3-(4-гидроксифенил)-1-(2,4,6-тригидроксифенил)пропан-1-он (2,4,6,4'-тетрагидроксидигидрохалкон) и его гликозид флоридзин (флоретин-2'-гликозид)-(4,6,4-тригидрокси-2-(β-D-глюкопиранозилокси), с наличием которых принято связывать противодиабетическое и противовоспалительное действие экстрактов из плодов яблони [9]. В ходе изучения влияния мякоти яблок на функцию воспаленного кишечника выявлена положительная динамика, обусловленная, по мнению авторов [10], наличием полифенолов и прежде всего флоретина и флоридзина. Было исследовано влияние флоретина и флоридзина на синтез (PGE 2, IL-8, IL-6, MCP-1 и ICAM-1) в обработанных IL-1β миофибробластах линии клеток толстой кишки CCD-18Co.

Полученные результаты доказывают, что введение флоридзина способствует существенному

сокращению синтеза PGE 2 и IL-8, обеспечивая снижение симптоматики воспаления [10]. В работе [11] флоретин в дозе 40 мг/кг в сутки в течение 10 дней вводили крысам на фоне метотрексатного поражения печени. Было установлено, что флоретин защищает от повреждения печень лабораторных животных в основном за счет смягчения окислительного стресса, воспаления и апоптоза в тканях и в перспективе может быть использован для профилактики и лечения на ранних стадиях МТХ-индуцированной гепатоксичности у человека [11]. В ряде исследований было установлено антимикробное действие флоретина и флоридзина в отношении различных патогенных микроорганизмов [12]. Учитывая высокую фармакологическую активность флоретина и флоридзина [13–17], многие исследователи существенное внимание уделяют методам их идентификации и количественной оценки в плодах яблони. Авторами [18] для количественного определения суммы фенольных соединений в исследуемом сырье была выбрана методика, основанная на реакции комплексообразования фенольных соединений с фосфорномолибденово-вольфрамовым реактивом (реактив Фолина–Дениса) в щелочной среде. Подобраны оптимальные условия проведения реакции комплексообразования (соотношение раствора галловой кислоты и реактива Фолина–Дениса составляет 0,06 мг : 1,6 мл). Максимальное значение оптической плотности в водном и водно-спиртовом извлечениях наблюдается при длине волны 720 нм.

Разработаны оригинальные методики идентификации и количественного определения индикаторных фенольных соединений нефлавоноидной природы [19], которые применяли при экспертизе более 100 образцов лекарственного и пищевого растительного сырья, а также продуктов на их основе в целях государственной регистрации БАД к пище растительного происхождения с применением метода внешнего стандарта как наиболее приемлемого для хроматографического анализа многокомпонентных матриц.

С учетом того, что на территории РФ имеется существенный запас сырья дикорастущих видов яблони, мы провели оценку качественного и количественного состава полифенольных веществ плодов и листьев яблони лесной [20–22].

Цель нашего исследования – изучение фенольных соединений в извлечениях из свежего и высушенного сырья плодов яблони восточной, а также разработка методики идентифика-

ции флоретина и флоридзина методом ВЭЖХ для получения возможности дальнейшей стандартизации сырья.

### Материалы и методы

Для идентификации флоретина и флоридзина в сухом и свежем сырье были использованы плоды, заготовленные от дикорастущих растений яблони восточной, собранные в фазу полной спелости в Дагестане в 2019 г. Для выбора условий хроматографического анализа использовали флоретин (стандартный образец). Извлечение из плодов яблони восточной проводили по следующей методике: образцы высушенных плодов яблони восточной тщательно измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм, образцы свежих плодов измельчали растиранием в фарфоровой ступке со стеклянным порошком, после чего 10,00 г переносили в круглодонную колбу емкостью 100 мл. Извлечение биологически активных веществ (БАВ) проводили в течение 45 мин на водяной бане (40 °С) с обратным холодильником при перемешивании с использованием 50 мл 50%-го раствора метанола. После этого пробу подвергали обработке ультразвуком в течение 10 мин, фильтровали, количественно переносили в мерную колбу емкостью 100 мл, и доводили объем извлечения метанолом до метки 50%. Изучено влияние состава подвижной фазы на разделение флоретина и его глюкозида – флоридзина. Фенольные соединения нефлавоноидной природы обладают слабокислотными свойствами и способны к диссоциации. В нейтральной среде вследствие экстракции могут одновременно присутствовать их диссоциированные и недиссоциированные формы, что может снижать эффективность разделения, поэтому оптимальное значение pH подвижной фазы поддерживали в пределах 2,4–2,7. Детектирование флоретина и флоридзина в процессе ВЭЖХ-исследования проводили при длине волны 280 нм.

Разделение осуществляли в режиме обращеннофазовой хроматографии на колонке «Waters Symmetry» C18, 5 мкм, 250 мм × 4,6 мм, температура термостата 40 °С, скорость потока подвижной фазы 1,0 мл/мин, длина волны детектирования 280 нм, объем вводимой пробы 10 мкл. Подбор оптимальной подвижной фазы проводили в следующих условиях:

1) метанол : водный раствор фосфорной кислоты (pH 2,5) (45:55);

2) ацетонитрил : водный раствор фосфорной кислоты (pH 2,5) (20:80);

3) ацетонитрил : водный раствор фосфорной кислоты (рН 2,5) (30:70);

4) ацетонитрил : водный раствор трифторуксусной кислоты (рН 2,5) (45:55);

5) ацетонитрил : водный раствор трифторуксусной кислоты (рН 2,5) (градиентное элюирование от 30:70 до 60:40 осуществлялось в течение 20 мин);

6) ацетонитрил : водный раствор трифторуксусной кислоты (рН 2,5) (градиентное элюирование от 25:75 до 50:50 осуществлялось в течение 20 мин)

При использовании систем 1, 2 и 3 существенно увеличилось время анализа и снизилась эффективность, при использовании системы 4 пик флоридзина выходит вместе с мертвым объемом. Использование системы 5 позволило сократить время анализа, но разделение пиков оказалось неполным. Полного разделения пиков при небольшом времени анализа удалось достичь при использовании системы 6.

Сумму полифенольных соединений определяли методом Фолина–Чикалтеу, который широко используется для анализа растительных объектов [23].

Для проведения оценки содержания полифенольных соединений 10 г (точная навеска) измельченных плодов яблони помещали в колбу объемом 250 мл, прибавляли 100 мл 70%-го этилового спирта и проводили экстракцию при постоянном перемешивании и подогреве (40 °С) в течение 2 ч. После охлаждения смесь фильтровали в мерную колбу объемом 100 мл, доводя до метки 70%-м этиловым спиртом. Полученное извлечение (2 мл) помещали в мерную колбу объемом 100 мл, добавляли 50 мл деионизированной воды, 5 мл реактива Фолина–Чикалтеу, 15 мл 20%-го раствора натрия карбоната, доводили объем колбы до метки и перемешивали, затем измеряли оптическую плотность исследуемого раствора при длине волны 765 нм. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора, состоящего из 1 мл раствора стандартного образца галловой кислоты, 5 мл реактива Фолина–Чикалтеу, 15 мл 20%-го раствора натрия карбоната и разбавленного деионизированной водой до объема 100 мл.

Оценку суммарного содержания флавоноидов в пересчете на рутин для абсолютно сухого сырья рассчитывали с учетом удельного показателя поглощения, определенного для продукта реакции комплексообразования рутина с алюминия хлоридом:

$$X = (D \times 100 \times 25 \times 100) / (D^0 \times a \times 2 \times (100 - W)),$$

где  $D$  – оптическая плотность испытуемого извлечения;  $D^0$  – оптическая плотность комплекса рутина с алюминия хлоридом при длине волны 410 нм, значение которого принимается за 260;  $a$  – навеска сырья, взятого для анализа, г;  $W$  – влажность сырья, %.

### Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования во всех изучаемых образцах плодов яблони восточной установлено наличие 29 компонентов, среди которых путем сопоставления времени удерживания пиков веществ на хроматограммах анализируемых образцов извлечений из плодов яблони восточной с временем удерживания стандартных образцов были идентифицированы 15 соединений: кофейная, галловая, цикориевая, хлорогеновая, коричная кислоты, катехин, эпикатехин, галлат эпигаллокатехина, вицинин, рутин, кумарин, кверцетин, апигенин, а также флоретин и флоридзин.

Полученные хроматографические профили идентичны для свежего и высушенного сырья. Полифенольный комплекс плодов яблони восточной представлен флавоноидами и фенолкарбоновыми кислотами, многие из которых проявляют разнообразное фармакологическое действие. Помимо свойств флоретина и флоридзина, описанных нами выше, интересно иммуномоделирующее, антимикробное и антимикотическое действие кофейной кислоты, а также присущая данному соединению повышенная способность к поглощению супероксидного радикала, образующегося в процессе аутоокисления адреналина *инвитро* [24]. Кофейная кислота при пероральном использовании способствует ингибированию роста опухолевых клеток у кроликов [25]. Для хлорогеновой кислоты отмечено антисклеротическое действие, проявляющееся в эффекте ингибирования *инвитро* липопротеинов низкой плотности [26].

Также для всех фенольных соединений отмечается выраженная антиоксидантная активность [27–30]. С учетом наличия в составе биологически активных веществ фенолкарбоновых кислот и флавоноидов мы провели количественное определение суммарного содержания полифенольных соединений методом Фолина–Чикалтеу, а также количественное определение флавоноидов с помощью распространенной методики спектрофотометрического определения данной группы веществ в пересчете на рутин. Результаты анализа представлены в таблице.

## Суммарное содержание полифенольных соединений

Определяемая группа веществ (методика)	Плоды яблони восточной свежие	Плоды яблони восточной высушенные
Содержание полифенольных веществ, % (метод Фолина–Чикалтеу)	12,16	9,59
Метрологические характеристики	$\Delta x = 0,07$ ; $\Delta x_{\text{ср.}} = 0,03$ ; $\varepsilon, \% = 0,62$ ; $\varepsilon_{\text{ср.}, \%} = 0,28$ ; RSD, % = 0,29	$\Delta x = 0,32$ ; $\Delta x_{\text{ср.}} = 0,14$ ; $\varepsilon, \% = 3,36$ ; $\varepsilon_{\text{ср.}, \%} = 1,50$ ; RSD, % = 1,57
Суммарное содержание флавоноидов, % (спектрофотометрия)	1,28	1,00
Метрологические характеристики	$\Delta x = 0,13$ ; $\Delta x_{\text{ср.}} = 0,03$ ; $\varepsilon, \% = 10,20$ ; $\varepsilon_{\text{ср.}, \%} = 2,61$ ; RSD, % = 4,78	$\Delta x = 0,12$ ; $\Delta x_{\text{ср.}} = 0,05$ ; $\varepsilon, \% = 11,49$ ; $\varepsilon_{\text{ср.}, \%} = 5,14$ ; RSD, % = 5,39

## Заключение

Проведено изучение природы веществ полифенольной природы, выделяемых методом экстракции спиртом метиловым из плодов яблони восточной. Исследуемый вид яблони (*Malus orientalis* Uglitzk. ex Jus) образует значительные по площадям естественные массивы в южных районах РФ и может использоваться в качестве перспективного источника сырья. В составе комплекса биологически активных веществ плодов яблони различных видов особый интерес вызывают дигидрохалкона флоретин и 2-глюкозид флоридзин, с наличием которых принято связывать противодиабетическое и противовоспалительное действие, корректирующее влияние на функциональное состояние эндотелия мозговых сосудов в условиях его ишемического повреждения, а также положительное воздействие при снижении степени, скорости и показателя агрегации тромбоцитов, уровня фактора фон Виллебранда и по-

вышении времени свертывания [31]. Содержание полифенольных веществ, определенных по методу Фолина–Чикалтеу, в свежих плодах составило 12,16%, а в высушенных – 9,59%. Суммарное содержание флавоноидов по фармакопейной методике составило в свежих плодах 1,28%, в высушенных – 1,00%

Предложенные методы оценки суммарного содержания полифенольных веществ, флавоноидов в плодах яблони восточной могут быть использованы для разработки стандартов качества на свежее и высушенное сырье.

Исследование выполнено в рамках бюджетного финансирования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет, поддержано «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Конфликта интересов нет.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Егошина Т.Л. // Современные проблемы природопользования, охотоведения и звероводства. 2014. № 3. С. 18.
2. Francini A., Sebastiani L. // Antioxidants. 2013. N 2. P. 181 (DOI: 10.3390/antiox2030181).
3. Iacopini P., Camangi F., Stefani A., Sebastiani L. // J. Food Comp. Anal. 2010. Vol. 2. P. 518.
4. Łata B., Trampczynska A., Paczesna J. // Sci. Hort. 2009. Vol. 121. P. 176.
5. Duda-Chodak A., Tarko T., Tuszyński T. // Sci. Pol. Technol. Aliment. 2011. Vol. 10. P. 443.
6. Liaudanskas M., Viskelis P., Raudonis R., Kviklys D., Uselis N., Janulis V. // The Scientific World Journal. 2014. Article ID 306217. P. 1.
7. Wach A., Pyrzyńska, K. Biesaga // FoodChem. 2007. Vol. 100. P. 699.
8. Casagrande R., Georgetti S.R., Verri W.A., Dorta D.J., dos Santos A.C., Fonseca M.J.V. // J. Photochem. Photobiol. B Biol. 2006. Vol. 84. P. 21.
9. Gosch C., Halbwirth H., Kuhn J., Miosic S. // Plant Science. 2009. Vol. 176. N 2. P. 223.
10. Danuta Zielinska, José Moisés Laparra-Llopis, Henryk Zielinski, Dorota Szawara-Nowak, Juan Antonio Giménez-Bastida // Nutrients. 2019. Vol. 11. N 5. P. 1173.
11. Khalifa M.M.A., Bakr A.G., Osman A.T. // Biomed. Pharm. 2017. Vol. 95. P. 529 (DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.121).
12. Lee J.H., Regmi S.C., Kim J.A., Cho M.H., Yun H., Lee C.S., Lee J. // Infect. Immun. 2011. Vol. 79. P. 4819 (DOI: 10.1128/IAI.05580-11).
13. Jeon D., Jeong M.C., Jnawali H.N., Kwak C., Ryoo S., Jung I.D., Kim Y. // Molecules. 2017. Vol. 20. P. 183 (DOI: 10.3390/molecules22010183).
14. Wang H., Yang T., Wang T., Hao N., Shen Y., Wu Y., Yuan Z., Chen L., Wen F. // Int. Immunopharmacol. 2018. Vol. 55. P. 112 (DOI: 10.1016/j.intimp.2017.12.009).
15. Zhang Z., Li S., Cao H., Shen P., Liu J., Fu Y., Cao Y., Zhang N. // Food Funct. 2019. Vol. 10. P. 422.
16. De Oliveira M.R. // Biofactors. 2016. Vol. 42. P. 13.
17. Huang W.C., Dai Y.W., Peng H.L., Kang C.W., Kuo C.Y., Liou C.J. // Int. Immunopharmacol. 2015. Vol. 27. P. 32.
18. Леонова В.Н., Попов И.В., Попова О.И., Зайцев В.П. // Химия растительного сырья, 2019. № 1. С. 225 (URL: <http://journal.asu.ru/cw/article/view/4038>).
19. Рылина Е.В. Дис. ... канд. фарм. наук. М., 2010.
20. Нестерова Н.В., Самылина И.А., Бобкова Н.В., Кузьменко А.Н., Краснюк И.И. (мл.) // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2019. Т. 60. № 1. С. 60.
21. Нестерова Н.В., Самылина И.А., Кузьменко А.Н., Кузьменко И.А., Краснюк И.И. (мл.), Евграфов А.А. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2019. Т. 60. № 1. С. 55.
22. Нестерова Н.В., Абизов Е.А. // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2015. № 4. С. 40.
23. Folin O., Ciocalteu V. // J. Biol. Chem. 1927. Vol. 73. P. 627.
24. Shao X., Bai N., He K., Ho C.T., Yang C.S., Sang S. // Chem. Res. Toxicol. 2008. Vol. 21. P. 2042.
25. Лукашов Р.И., Мусеев Д.В., Столярова В.Н., Макаренко М.Н. // Вестн. фармации. 2012. Т. 57. № 3. С. 61.
26. Turkoz Er H Y., Borazan M., Yilmaz H., Mizrak B., Parlakpınar H., Çigremis Y. // Mediators of Inflammation. 2004. Vol. 13. N 2. P. 127.
27. Moon J.H., Terao J. // J. Agr. and Food Chem. 1998. Vol. 46. N 12. P5062.
28. Zhang L., Ravipati A.S., Kooyalamudi S.R., Jeong S., Reddy N., Smith P.T., Bartlett J., Shanmugam K., Munch G., Wu M.J. // J. Agric. Food Chem. 2011. Vol. 59. P. 12361.
29. Brunetti C., di Ferdinando M., Ferrini F., Tattini M. // Plant Signal. Behav. 2011. Vol. 6. P. 709.
30. Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. М., 2006. С. 238.
31. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11. № 3. С. 58.

Поступила в редакцию 10.05.2020  
 Получена после доработки 12.05.2020  
 Принята к публикации 20.05.2020

## IDENTIFICATION OF PHLORETIN AND PHLORIZINE IN THE FRUITS OF EAST APPLE (*MALUS ORIENTALIS* UGLITZK. EX JUS) AND ASSESSMENT OF THE QUANTITATIVE CONTENT OF SUBSTANCES OF PHENOLIC NATURE

N.V. Nesterova<sup>1\*</sup>, V.N. Matveenko<sup>2</sup>, I.A. Samylina<sup>1</sup>, S.V. Kondrashev<sup>1</sup>,  
 N.V. Bobkova<sup>1</sup>, F.Sh. Suleymanova<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medicine University; <sup>2</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University; \*e-mail: nestero-nadezhda@yandex.ru)

**In the complex of biologically active substances of apple fruits of various species, dihydrochalcones are of particular interest: phloretin 3-(4-hydroxyphenyl)-1-**

(2,4,6-trihydroxyphenyl) propan-1-one (2,4,6,4'-tetrahydroxy dihydrochalcon) and its glycoside-floridzin (phloretin-2'-glucoside)-(4,6,4-trihydroxy-2-( $\beta$ -D-glucopyranosyloxy), with the presence of which it is customary to associate the antidiabetic and anti-inflammatory effects of apple fruits extracts. The optimal extraction conditions were selected from fresh and dried fruits of the eastern apple tree, and 29 phenolic substances were found by HPLC, among which 15 compounds were identified, including phloretin and phlorizin. The quantification of the content of polyphenolic compounds was carried out by the Folin–Chicalteu method, the total content of flavonoids was determined by spectrophotometry under standard conditions. The content of polyphenolic substances determined in fresh fruits was 12.16%, and in dried fruits – 9.59%. The total content of flavonoids according to the pharmacopoeial method was 1.28% in fresh fruits and 1.00% in dried fruits. The results can be used to develop quality standards for fresh and dried raw materials.

**Key words:** Apple tree East, the fruits of the tree of the East, polyphenolic substances, flavonoids, dihydrochalcones, phloretin, phlorizin, HPLC, Folin–Chicalteu method.

**Сведения об авторах:** *Нестерова Надежда Викторовна* – ассистент кафедры фармацевтического естествознания ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, канд. фарм. наук (nesterov-nadezhda@yandex.ru); *Матвеевко Владимир Николаевич* – профессор кафедры коллоидной химии МГУ имени М.В. Ломоносова, докт. хим. наук (13121946VNM@gmail.com); *Самылина Ирина Александровна* – профессор, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, докт. фарм. наук, чл.-корр. РАН (lznata@mail.ru); *Кондрашев Сергей Владимирович* – доцент кафедры химии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, канд. фарм. наук (sk9262718531@gmail.com); *Бобкова Наталья Владимировна* – профессор кафедры фармацевтического естествознания ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, докт. фарм. наук (bobkovanna@mail.ru); *Сулейманова Фидан Ширин кызы* – ассистент кафедры химии кафедры фармацевтического естествознания ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (suleymanovafidan5@gmail.com).