

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ И НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ *VISCUM ALBUM* (VISCACEAE)

© 2023 г. С. Л. Аджихметова¹*, Н. М. Червонная¹, Д. И. Поздняков¹,
О. И. Попова¹, Э. Т. Оганесян¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО “Волгоградский государственный медицинский университет” Минздрава РФ,
г. Пятигорск, Россия

*e-mail: similla503@mail.ru

Поступила в редакцию 19.04.2023 г.

После доработки 29.04.2023 г.

Принята к публикации 07.05.2023 г.

В обзоре обобщены данные по компонентному составу и некоторым особенностям биологической активности омелы белой *Viscum album* L. (Viscaceae Batsch). Среди вторичных метаболитов *V. album* доминирующими являются вискотоксины, лектины, углеводы, аминокислоты, флавоноиды, три-терпеновые кислоты и азотистые соединения. Показано, что экстракты *V. album*, а также отдельные компоненты проявляют разные виды биологической активности, в том числе противоопухолевую, иммуномодулирующую, противодиабетическую, а также улучшают когнитивные функции.

Ключевые слова: *Viscum album*, компонентный состав, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0033994623030044, **EDN:** RZUHMM

Род омела (*Viscum* L.) – вечнозеленое полупаразитирующее кустарниковое растение. Положение этого рода в системе менялось [1¹, 2², 3]. В настоящее время представители рода *Viscum* рассматриваются в составе семейства Омеловые (Viscaceae Batsch) порядка Santalales Dumort. [4].

Род *Viscum* по разным данным включает от 70 [5] до 120 видов [1¹, 6], среди которых наиболее распространенными являются: омела белая (*Viscum album* L.), омела окрашенная (*Viscum coloratum* (Kom.) Nakai), омела пихтовая (*Viscum abietis* (Wiesb.) Fritsch), омела австрийская (*Viscum austriacum* Wiesb.), омела членистая (*Viscum articulatum* Burm. f.), омела красно-ягодная (*Viscum cruciatum* (Sieberex) Boiss.), омела трехлопастная (*Viscum trilobatum* Talbot), омела наименьшая (*Viscum minimum* Harv.), омела непальская (*Viscum nepalense* Spreng), омела угловатая (*Viscum angulatum* (Heuneech) DC.) и др.

Виды омелы распространены в тропических и субтропических зонах Африки, а также в Новой Гвинее, Австралии и умеренных областях Евразии [1¹, 7]. В южной части России и во многих районах Северного Кавказа широко распростра-

нена омела белая, а омела окрашенная – на Дальнем Востоке [1¹, 2², 8³].

Viscum album подразделяется на пять подвидов: *V. album* L. subsp. **meridianum** (Danser) DG Long, который произрастает от восточных Гималаев до Китая и северного Индокитая и паразитирует на представителях родов *Acer*, *Carpinus*, *Juglans*, *Prunus*, *Sorbus*; *V. album* L. subsp. **album** – паразитирует в основном на лиственных породах: *Malus*, *Populus*, *Tilia*, *Quercus* и др. *V. album* L. subsp. **austriacum** (Wiesb.) Vollm. обитает в основном на сосне обыкновенной *Pinus sylvestris* L., *V. album* subsp. **abietis** (Wiesb.) Abrom. – на пихте белой (*Abies alba* L.), а эндемик острова Крит *V. album* L. subsp. **creticum** – на сосне калабрийской (*Pinus brutia* Ten.) [9–13].

Вид *V. album* является гемипаразитом, так как получает воду и минеральные вещества через видоизмененный орган гаустории (дисковидные “корни-присоски”), которые служат для проникновения внутрь тканей растения-хозяина, а органические вещества фотосинтезирует самостоятельно, поскольку имеет собственную хлорофиллоносную систему [1¹, 14⁴].

¹ Никитичева З.И. 1981. Семейство омеловые (Visiaceae). – В кн.: Жизнь растений: Цветковые растения. М. Т. 5(2). С. 327–329.

² Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; семейства Rutaceae – Elaeagnaceae. 1988. Л. Т. 4. С. 197–199.

³ Сосудистые растения советского Дальнего Востока. 1995. Под ред. С.С. Харкевича. СПб. Т. 7. 395 с.

⁴ Попова О.И., Муравьева Д.А. 1996. Омела белая как источник ценных фармакологически активных веществ. – Химико-фармацевтическое производство. Обзорная информация. Вып. 8. 36 с.



Рис. 1. Внешний вид *Viscum album* L., произрастающей на *Malus domestica* Borkh. (1): *a* – осенний период (25.09.2021 г.), *b* – зимний период (21.01.2022) и (2) на *Populus nigra* L. – осенний период (02.10.2022 г.) в с. Татарка Шпаковского района Ставропольского края. Фотографии выполнены Аджиахметовой С.Л.

Fig. 1. Appearance of *Viscum album* L. growing on a *Malus domestica* Borkh. (1): *a* – in autumn (September 25, 2021), *b* – in winter (January 1, 2022) and (2) on *Populus nigra* L. – in autumn (October 2, 2022) in the village of Tatarka Shpakovsky district Stavropol Territory. Photos by S. L. Adzhiakhmetova.

На рис. 1 представлены фотографии омелы белой, произрастающей на яблоне домашней (*Malus domestica* Borkh.) и тополе черном (*Populus nigra* L.) в окрестностях г. Ставрополя в осенний (25.09.2021 г., 02.10.2022 г.) и зимний (21.01.2022 г.) периоды (фотографии выполнены С.Л. Аджиахметовой).

Омела часто имеет высокие показатели транспирации, которые достигаются за счет более низкого водного потенциала (более отрицательного), чем у дерева-хозяина [15, 16]. Важно отметить, что омела поглощает от хозяина не только воду и питательные вещества, но и значительное количество углерода [17].

Для объяснения закономерностей получения омелой азота и углерода от дерева-хозяина были предложены различные гипотезы [18]. Одной из них является “гипотеза N-паразитизма”, согласно которой достаточное количество азота омела получает через ксилему дерева-хозяина [19]. Ряд авторов предполагает, что некоторые омелы имитируют морфологию листьев дерева-хозяина, чтобы тем самым накапливать больше азота (“гипотеза мимикрии”). Этой гипотезой пытаются объяснить высокое концентрирование азота в листьях омелы [18]. Для подтверждения наличия

питательных веществ, переходящих от дерева-хозяина в ткани омелы, было изучено соотношение азота к кальцию. Если соотношение $N : Ca \leq 1$, то это свидетельствует о том, что питательные вещества были получены из ксилемы хозяина (пассивное поглощение питательных веществ), но если это соотношение > 1 , то они получены из флоэмы хозяина (активное поглощение питательных веществ) [16, 20]. Таким образом, можно сделать вывод, что омела накапливает азот как активно, так и пассивно [15].

“Гипотеза C-паразитизма”, предположительно указывает на получение омелой углерода и азота непосредственно из ксилемы в виде аминокислот “гетеротрофный” углерод [18, 21, 22]. У омелы низкая “эффективность использования воды”, поскольку она использует гораздо больше воды на единицу углерода, зафиксированного в процессе фотосинтеза, по сравнению с деревом-хозяином [18].

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ

Омела содержит различные типы биологически активных веществ (БАВ), основные из которых: полипептиды (вискотоксины), гликопроте-

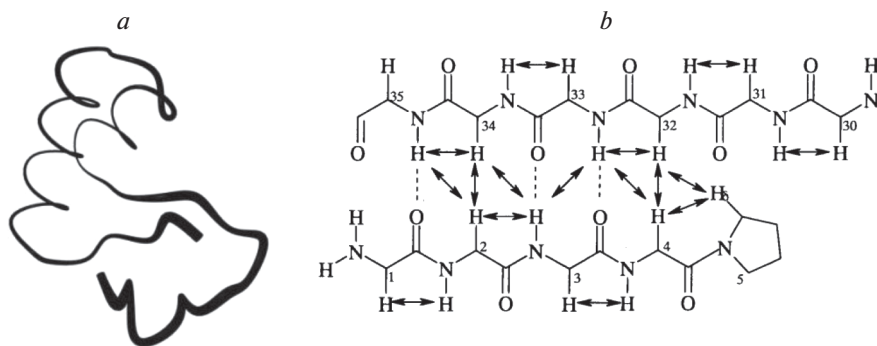


Рис. 2. *a* – Основа вискотоксина А3 представленная совокупностью десяти конформеров, определенная с помощью ЯМР ^1H спектроскопии с использованием программы MOLMOL; *b* – антипараллельные β -пряди вискотоксина А3 [31].
Fig. 2. *a* – The basis of viscotoxin A3 represented by a set of ten conformers, determined by ^1H NMR spectroscopy using the MOLMOL program; *b* – antiparallel β -strands of viscotoxin A3 [31].

ины (лектин MLT), углеводы, аминокислоты, флавоноиды, тритерпеновые кислоты, азотистые соединения [2², 14⁴, 23⁵, 24⁶, 25⁷, 26]. На количественное содержание конкретных БАВ влияет время сбора, стадия развития, месторасположение на дереве-хозяине и его вид [14⁴, 26]. Наиболее специфичными и уникальными соединениями для омелы белой являются вискотоксины и лектины.

Вискотоксины, выделенные из *V. album*, представляют собой токсичные белки, богатые цистеином низкомолекулярные (около 5 кДа) основные полипептиды, которые относятся к группе α - и β -тионинов и состоят из 46 аминокислот и трех дисульфидных мостиков. Из омелы белой выделены и идентифицированы 8 изоформ вискотоксинов: А1, А2, А3, В, В2, С1, U-PS и 1-PS [2², 27–33⁸]. Вискотоксины после процессов окисления и расщепления трипсином и химотрипсином, а также получаемые при этом пептиды, были разделены с помощью ионообменной хроматографии и подвергнуты определению аминокислотной последовательности с помощью деградации по Эдману. Аминокислотная последовательность вискотоксинов очень сходна, хотя есть и различия (выделено полужирным курсивом в табл. 1). В ранних работах (1971 г.) G. Samuelsson и B. Pettersson последовательность аминокислот с 43 по 46 представлена Tyr43-Pro44-Asp45-Lys46, что отличается от более поздних результатов (2000 г.) S. Ro-

magnoli с соавторами (табл. 1) [30, 34–36]. В работе G. Samuelsson и B. Pettersson [35] определено расположение дисульфидных мостиков между остатками цистеина. Один дисульфидный мостик связывает остаток Cys16 с остатком Cys26, образуя петлю из 9 аминокислот в цепи. Аминный и карбоксильный концы молекулы сближены двумя дисульфидными мостиками, соединяющими остатки 3 и 4 с остатками Cys32 и Cys40, а также образуя вторую петлю из 7 аминокислот (остатки 33–39). Такое расположение дисульфидных связей способствует формированию очень компактной структуры молекулы, что объясняет ее стабильность: водные растворы вискотоксинов хранили в холодильнике в течение нескольких лет без потери биологической активности.

В работах S. Romagnoli с соавторами [30] и R. Koradi с соавторами [37] скелет вискотоксина А3 изображается в виде цилиндрического стержня переменной радиуса (рис. 2*a*). На рис. 2*b* представлена идентификация короткого плеча вискотоксина А3. Стрелками показаны NOE (ядерный эффект Оверхаузера), пунктирные линии, указывающие на водородные связи β -прядей [30]. Общая структура вискотоксина А3 напоминает основу α - и β -тионинов и похожа на заглавную букву L (рис. 3). Длинное плечо этой буквы представляет собой антипараллельную паруспираль, а короткое плечо определяется двумя антипараллельными β -пряжками. Аминокислотные остатки 6–18 и 22–30 участвуют в формировании спиралей, стабилизированных рядом внутриспиральных водородных связей. Эти связи с участием дисульфидного мостика обнаружены между остатками 16 и 26. β -Цепи состоят из остатков 1–5 и 32–37, связанных четырьмя водородными связями и дисульфидным мостиком между остатками 4 и 32. С-концевая часть белка образует клубок, скрепленный в основном гидрофобными взаимодействиями и дисульфидным мостиком между остатками 3 и 40. Два плеча буквы L соединены водородными и

⁵ Муравьева Д.А., Попова О.И., Гаспарян К.О. 1991. Азотистые основания омелы белой и формианы простой. – Фармация. 40(1): 16–17.

⁶ Попова О.И., Муравьева Д.А. 1990. Полисахариды омелы белой (*Viscum album* L.). – Фармация. 39(5): 41–44.

⁷ Попова О.И., Муравьева Д.А. 1992. Аминокислотный состав омелы белой (*Viscum album* L.). – Фармация. 41(3): 21–23.

⁸ Леусова Н.Ю., Катала В.М., Крылов А.В. 2008. Фитохимия растений омелы (*Viscum* L.) и их лечебные свойства. – Бюл. физиол. и патол. дыхания. 28: 69–73. <https://elibrary.ru/item.asp?id=9952356>

Таблица 1. Сравнение аминокислотной последовательности вискотоксинов
Table 1. Comparison of the amino acid sequence of viscotoxins

Вискотоксины Viscotoxins	№	Вискотоксин А1 Viscotoxin A1	Вискотоксин А2 Viscotoxin A2	Вискотоксин А3 Viscotoxin A3	Вискотоксин В Viscotoxin B	Вискотоксин 1-PS Viscotoxin 1-PS
Аминокислотная последовательность Amino acid sequence	1	Lys	Lys	Lys	Lys	Lys
	2	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser
	3	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys
	4	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys
	5	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro
	6	<i>Ser</i>	<i>Asn</i>	<i>Asn</i>	<i>Asn</i>	<i>Asn</i>
	7	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr
	8	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr
	9	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
	10	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
	11	Asn	Asn	Asn	Asn	Asn
	12	Ile	Ile	Ile	Ile	Ile
	13	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr
	14	Asn	Asn	Asn	Asn	Asn
	15	<i>Thr</i>	<i>Thr</i>	<i>Ala</i>	<i>Thr</i>	<i>Thr</i>
	16	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys
	17	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
	18	<i>Leu</i>	<i>Phe</i>	<i>Leu</i>	<i>Leu</i>	<i>Phe</i>
	19	<i>Thr</i>	<i>Gly</i>	<i>Thr</i>	<i>Gly</i>	<i>Gly</i>
	20	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
	21	<i>Ser</i>	<i>Gly</i>	<i>Ala</i>	<i>Gly</i>	<i>Gly</i>
	22	<i>Ser</i>	<i>Ser</i>	<i>Pro</i>	<i>Ser</i>	<i>Ser</i>
	23	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg
	24	<i>Glu</i>	<i>Glu</i>	<i>Pro</i>	<i>Glu</i>	<i>Glu</i>
	25	<i>Thr</i>	<i>Val</i>	<i>Thr</i>	<i>Arg</i>	<i>Val</i>
	26	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys
	27	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
	28	<i>Lys</i>	<i>Ser</i>	<i>Lys</i>	<i>Ser</i>	<i>Arg</i>
	29	<i>Leu</i>	<i>Leu</i>	<i>Leu</i>	<i>Leu</i>	<i>Ile</i>
	30	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser
	31	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
	32	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys
	33	Lys	Lys	Lys	Lys	Lys
	34	Ile	Ile	Ile	Ile	Ile
	35	Ile	Ile	Ile	Ile	Ile
	36	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser
	37	<i>Ala</i>	<i>Ala</i>	<i>Gly</i>	<i>Ala</i>	<i>Ala</i>
	38	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser
	39	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr
	40	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys
	41	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro
	42	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser
	43	<i>Asn</i>	<i>Asp</i>	<i>Asp</i>	<i>Asp</i>	<i>Asp</i>
	44	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr
	45	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro
	46	Lys	Lys	Lys	Lys	Lys

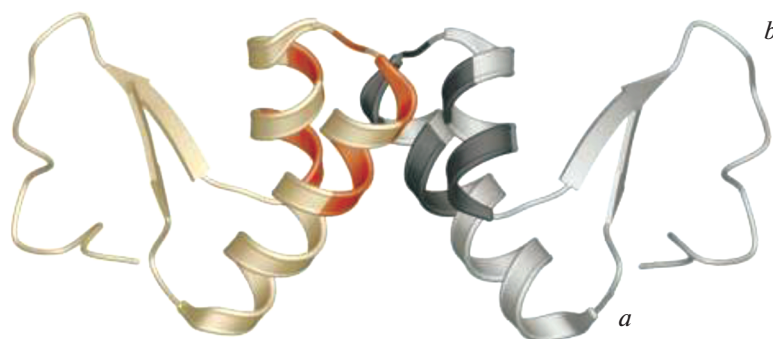


Рис. 3. Ленточная диаграмма димера гидрофобного типа вискотоксина А3 (карты Фурье, после модификации плотности). Остатки, составляющие интерфейс димера представлены в более темных тонах (метод SHELXD); *a* – длинное плечо, *b* – короткое плечо.

Fig. 3. Ribbon diagram of the hydrophobic-type dimer of viscotoxin A3 (Fourier maps, following density refinement). The residues constituting the dimer interface are shown in darker colors (SHELXD method); *a* – long arm, *b* – short arm.

ионными связями, включающие остатки 2, 4, 10 и 46. С-концевая карбоксильная группа связывается с гуанидиновой группой Arg10 ионной связью и с атомом азота Cys4 через водородную связь. Атомы боковой и основной цепи Ser2 связываются с гуанидиновой группой Arg10 [29].

Состав и содержание вискотоксинов варьируют в зависимости от дерева-хозяина. Максимальное содержание вискотоксинов в листьях омелы белой наблюдается в зимнее время, в плодах – в осеннее. Во всех подвидах *V. album* чаще всего преобладают вискотоксины А2 и А3 [27, 38].

Было установлено, что в вегетативных и генеративных органах типового подвида преобладают вискотоксины А2, А3 и отсутствует 1-PS, в то время как у подвида *V. album* ssp. *austriacum* – преобладает вискотоксин 1-PS, а вискотоксины А2, А3 обнаруживаются в небольших количествах. В *V. album* ssp. *abietis* преобладает А3, а вискотоксин А2 не обнаружен [12, 39].

В настоящее время большинство исследований посвящено изучению лектинов омелы белой, особенно галактозо-специфического лектина (MLI). Лектины омелы белой являются сахаросвязывающими белками, которые подразделяются на три типа в зависимости от их сахароспецифичности: галактозо-специфический ML I (115 кДа, димер), галактозо- и *N*-ацетил-*D*-галактозамин-специфический ML II (60 кДа) и *N*-ацетил-*D*-галактозамин-специфический ML III (60 кДа) [33⁸, 40–42]. Лектины омелы белой представляют собой гетеродимерные гликопротеины, принадлежащие к хорошо изученным белкам, инактивирующим рибосомы II типа (RIPs II) [43–46]. Они состоят из А-субъединицы, включающей три консервативных индивидуальных домена с молекулярной массой 29, 27, 25 кДа [47] и состоящей из 254 аминокислот, и В-субъединицы из 264 аминокислот, содержащей два домена с аналогичной конфигурацией с молекулярной массой 32 и 25 кДа соот-

ветственно [48], соединенных между собой дисульфидным мостиком (рис. 4) [43, 44]. У. Endo с соавторами и Н. Bantel с соавторами показали, что лектины омелы белой ML I, MLA оказывают противоопухолевый эффект в культурах лейкемических Т и В-клеток. При этом авторы связывают данный вид активности с воздействием А и В цепи лектинов на ферменты семейства каспаз, в частности каспазу 8 и каспазу 9, которые ответственны за индукцию апоптотической гибели клеток [47, 49].

В дополнение к вискотоксину и лектину, омела содержит другие типы пептидов, известные как пептиды Куттана, которые оказывают некоторое иммуностимулирующее и цитотоксическое действие [50].

Высокая биологическая активность омелы белой связана с наличием в ее составе полифенольных соединений, относящихся к вторичным метаболитам растительного происхождения, таких как флавоноиды и фенольные кислоты, которые обладают антиоксидантными свойствами [2², 14⁴, 38, 51]. По-видимому, можно утверждать, что высокая антирадикальная (*ОН) активность миррицетина, кверцетина, рамнетина и др. флавоноидов вносит свой вклад в проявление противоопухолевой активности омелы белой [52⁹]. Основные полифенолы, идентифицированные в омеле белой, относятся к классу фенолокислот – гидроксibenзойные и гидроксикоричные кислоты, и флавоноиды, в том числе флавононы, флавоны, флавонолы. Основные полифенолы, обнаруженные в *V. album* представлены в табл. 2 [2², 12, 14⁴,

⁹ Оганесян Э.Т., Шатохин С.С. 2021. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (НО^{*}) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. IV. Взаимосвязь структура-активность между индексами ненасыщенности и производными флавонона с флороглюциновым кольцом “А”. – Фармация и фармакология. 9(2): 161–169. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-2-161-169>

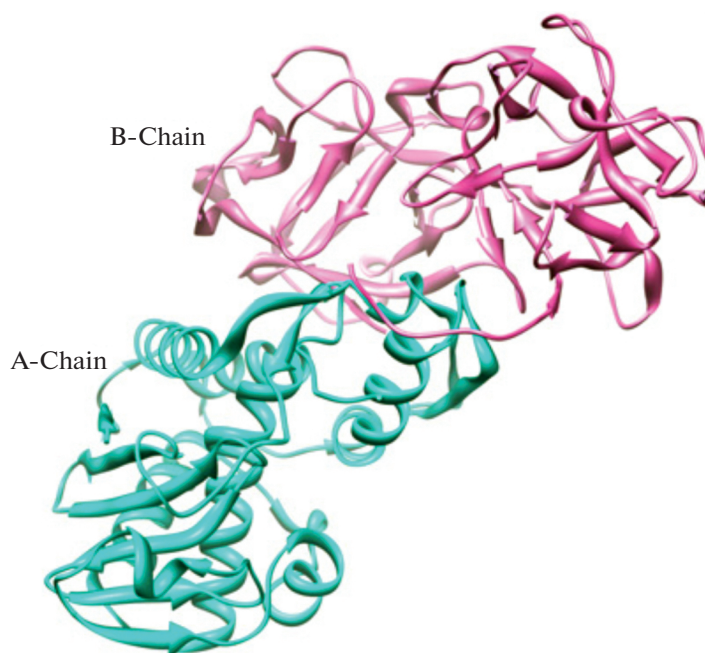


Рис. 4. Молекулярная структура лектина *Viscum album* L. (ML I).
Fig. 4. Molecular structure of *Viscum album* lectin (ML I).

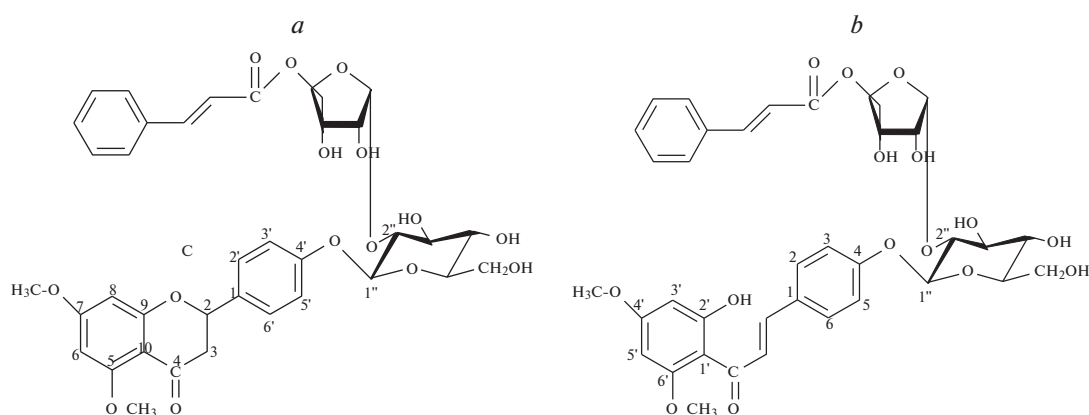


Рис. 5. Структуры гликозидов халкона.
Fig. 5. Structures of chalcone glycosides.

38, 53, 54]. Количество и состав флавоноидов омелы белой может различаться в зависимости от дерева-хозяина и периода вегетации [12, 53, 54].

В работе Orhan D. Deliorman с соавторами [61] представлены две новые структуры гликозидов халкона: 5,7-диметоксифлаванон-4'-*O*-[2''-*O*-(5'''-*O*-транс-циннамоил)- β -D-апиофуранозил]- β -D-глюкопиранозид (*a*) и 2'-гидрокси-4',6'-диметоксихалкон-4-*O*-[2''-*O*-(5'''-*O*-транс-циннамоил)- β -D-апиофуранозил]- β -D-глюкопиранозид (*b*) (рис. 5). Гликозиды были выделены из извлечения, полученного из листьев и побегов омелы белой экстракцией 80%-ным этиловым спиртом, с после-

дующим хроматографическим разделением на силикагеле.

Одним из важных классов биологически активных соединений омелы белой являются тритерпеноиды. Из *V. album* выделены: α -вискол (β -амирин), β -амирина ацетат, β -вискол (лупеол), лупеол ацетат, олеаноловая и урсоловая кислоты, бетулин, бетулиновая кислота, тритерпеновый спирт $C_{30}H_{50}O_2$ [2², 14⁴, 38, 59, 61, 65¹⁰, 66].

¹⁰ Попова О.И., Муравьева Д.А. 1990. Урсоловая кислота из олиственных побегов *Viscum album*. – Хим. природ. соедин. 3: 412–413.

Таблица 2. Полифенольные соединения *Viscum album* L.Table 2. Polyphenolic compounds of *Viscum album* L.

№	Название Name	Часть растения Plant part	Литературные источники Literature sources
1. Флавоноиды Flavonoids			
1.1. Флавонолы Flavonols			
1	Кемпферол Kaempferol	Побеги Shoots	2, 14, 38, 54–59
2	Кверцетин Quercetin	Листья Leaves	
3	3- <i>O</i> -метилкверцетин 3- <i>O</i> -methylquercetin	Плоды Fruits	
4	3,7-Диметилловый эфир кверцетина Quercetin 3,7-dimethyl ether		
5	3,3'-Диметилловый эфир кверцетина Quercetin 3,3'-dimethyl ester		
6	3,3',7-Триметилловый эфир кверцетина Quercetin 3,3',7-trimethyl ether		
7	Рамназин Ramnazin		
8	Рамнетин Ramnetin		
9	Изорамнетин Isorhamnetin		
10	Мирицетин Myricetin		
11	Сакуранетин Sacuranetin		
1.2. Флаванолы (дигидрофлаванолы) Flavanonols (dihydroflavonols)			
12	Дигидрокверцетин Dihydroquercetin	Плоды Fruits	60
1.3. Флавоны Flavones			
13	Апигенин Apigenin	Плоды Fruits	60
14	Лютеолин Luteolin		
1.4. Флаваноны Flavanones			
15	Нарингенин Naringenin	Плоды Fruits	60
16	Эриодиктиол Eriodictyol	Листья, плоды Leaves, fruits	57, 60
17	5,7-диметоксифлаванон-4'- <i>O</i> -глюкозид 5,7-dimethoxyflavanone-4'- <i>O</i> -glucoside	Побеги Shoots	61
18	5,7-диметоксифлаванон-4'- <i>O</i> -[2"- <i>O</i> -(5"- <i>O</i> -транс-циннамоил)-апиозил]-глюкозид) 5,7-dimethoxyflavanone-4'- <i>O</i> -[2"- <i>O</i> -(5"- <i>O</i> -trans-cinnamoyl)-apiosyl]-glucoside)	Листья Leaves	
19	5,7-диметоксифлаванон-4'- <i>O</i> -[апиозил-(1→2)]-глюкозид 5,7-dimethoxyflavanone-4'- <i>O</i> -[apiosyl-(1→2)]-glucoside		
20	(2S)-3',5,7-триметоксифлаванон-4- <i>O</i> -глюкозид (2S)-3',5,7-trimethoxyflavanone-4- <i>O</i> -glucoside		

Таблица 2. Продолжение

№	Название Name	Часть растения Plant part	Литературные источники Literature sources
1.5. Халконы Chalcones			
21	2'-гидрокси-4',6'-диметоксихалкон-4- <i>O</i> -глюкозид 2'-hydroxy-4',6'-dimethoxychalcone-4- <i>O</i> -glucoside	Побеги Shoots	61
22	2'-гидрокси-4',6'-диметоксихалкон-4- <i>O</i> -[2"- <i>O</i> -(5"- <i>O</i> -транс-циннамоил)-апиозил]-глюкозид 2'-hydroxy-4',6'-dimethoxychalcone-4- <i>O</i> -[2"- <i>O</i> -(5"- <i>O</i> -trans-cinnamoyl)-apiosyl]-glucoside	Листья Leaves	
23	2'-гидрокси-3,4',6'-триметоксихалкон-4- <i>O</i> -глюкозид 2'-hydroxy-3,4',6'-trimethoxychalcone-4- <i>O</i> -glucoside		
24	2'-гидрокси-4',60'-диметоксихалкон-4- <i>O</i> -[апиозил(1 → 2)]глюкозид 2'-hydroxy-4',60'-dimethoxychalcone-4- <i>O</i> -[apiosyl(1 → 2)]glucoside		
1.6. Гликозид флавонолов Flavonol glycoside			
25	Рутин Rutin	Побеги Shoots Листья Leaves	62
2. Фенольные кислоты Phenolic acids			
2.1. Гидроксibenзойные кислоты Hydroxybenzoic acids			
26	Галловая кислота Gallic acid	Побеги Shoots Листья Leaves	2, 7, 14, 56, 59
27	Протокатеховая кислота Protocatechuic acid		
28	<i>p</i> -Гидроксibenзойная кислота <i>p</i> -Hydroxybenzoic acid		
29	<i>p</i> -Гидроксifenилуксусная кислота <i>p</i> -Hydroxyphenylacetic acid		
30	2,6-Дигидроксibenзойная кислота 2,6-Dihydroxybenzoic acid		
31	Гентизиновая (2,5-дигидроксibenзойная) кислота Gentisinic (2,5-dihydroxybenzoic) acid		
32	Салициловая кислота Salicylic acid		
33	Сиреневая (4-гидрокси-3,5-диметоксibenзойная) кислота Syringic (4-hydroxy-3,5-dimethoxy benzoic) acid		
2.2. Гидроксикоричные кислоты Hydroxycinnamic acids			
34	Кофейная кислота Caffeic acid	Побеги Shoots Листья Leaves	2, 7, 14, 56, 59
35	Феруловая кислота Ferulic acid		
36	Синаповая кислота Sinapic acid		
37	Хлорогеновая кислота Chlorogenic acid		
38	Ванилиновая кислота Vanillic acid		

Таблица 2. Окончание

№	Название Name	Часть растения Plant part	Литературные источники Literature sources
39	<i>n</i> -Кумаровая кислота <i>p</i> -Coumaric acid		
40	Розмариновая кислота Rosmarinic acid		
3. Фенилпропаноиды Phenylpropanoids			
41	Кониферин (конифероловый спирт 4- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкозид) Coniferin (coniferyl alcohol 4- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucoside)	Побеги Shoots	2, 62, 63, 64
42	Сирингин (сирингенин 4- <i>O</i> -β- <i>D</i> -глюкозид) Siringin (syringenin 4- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucoside)	Листья Leaves	
43	4- <i>O</i> - <i>b</i> - <i>D</i> -апиозил(1→2)-β- <i>D</i> -глюкозид кониферолового спирта 4- <i>O</i> - <i>b</i> - <i>D</i> -apiosyl(1→2)-β- <i>D</i> -glucoside of coniferyl alcohol		
44	4- <i>O</i> -β- <i>D</i> -апиозил(1→2)-β- <i>D</i> -глюкозид сиринганина 4- <i>O</i> -β- <i>D</i> -apiosyl(1→2)-β- <i>D</i> -glucoside syringanin		
45	Калопанаксин D (4-[2- <i>O</i> -(апиозил)-β- <i>D</i> -глюкозилокси]-3-метоксикоричный спирт) Calopanaxin D (4-[2- <i>O</i> -(apiosyl)-β- <i>D</i> -glucosyloxy]-3-methoxycinnamic alcohol)		

В *V. album* обнаружены азотсодержащие соединения: холин [14⁴, 23⁵, 67¹¹, 68], β-фенилэтиламин, тирамин, гистамин, ацетилхолин, пропионилхолин [23⁵, 69¹²]. Холин распространен в растениях и образуется при гидролитическом расщеплении лецитинов. Он является источником метильных групп в реакциях ферментативного метилирования [69¹²]. В работах О.И. Поповой и Д.А. Муравьевой [14⁴, 23⁵] представлена методика, разработанная для количественного определения холина.

В 2022 г. в работе С.Н. Chukwu с соавторами [70] показан состав *n*-гексанового извлечения из листьев омелы белой (табл. 3).

Из-за разнообразного и богатого компонентного состава *V. album* проявляет высокую биологическую активность.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

В традиционной и народной медицине омела белая используется для лечения многих заболеваний. Наиболее изучены противораковые, иммуномодулирующие, противодиабетические, гепатопротекторные, антибактериальные и противогрибковые свойства экстрактов омелы белой [59, 71–73]. В народной медицине *V. album* нашла ши-

рокое применение в виде настоев, экстрактов, настоек, отваров, припарок, которые могут применяться при артрозах, атеросклерозе, сахарном диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях, заболеваниях костей и суставов, головной боли, расстройствах иммунной и нервной систем [2², 14⁴, 33⁸, 71].

Доклинические исследования омелы белой позволили выявить цитотоксический, апоптоз-индуцирующий и иммуномодулирующий эффекты. Препараты омелы являются одними из наиболее часто назначаемых дополнительных методов лечения больных раком в Европе, особенно в Германии, Австрии и Швейцарии [72, 73]. Существует два различных типа положительных механизмов противоопухолевой активности омелы. Некоторые авторы поддерживают тезис о том, что омела белая оказывает цитостатическое (ингибирующее рост опухоли) и иммуномодулирующее (через лектины, активирующие иммунную систему) действия. Также есть мнение, что омела улучшает самочувствие и качество жизни, уменьшает побочные эффекты при химиотерапевтическом лечении рака, возможно, за счет высвобождения эндорфинов. Поэтому препараты из омелы белой используют для сопровождения адьювантной терапии рака для усиления иммунного ответа при введении одновременно с иммуногеном [74–77]. Иммуномодулирующее действие лектинов омелы белой проявляется усилением секреции цитокинов и активности естественных киллеров [78, 79]. Происходит значительное увеличение количества естественных киллеров и Т-хелперов, кото-

¹¹ Ревяцкая А.П. 1966. Технология фитопрепаратов из омелы и разработка методов их анализа: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Львов, 15 с.

¹² Методы биохимического исследования растений. Под ред. А.И. Ермакова. Л., 1992. 456 с.

Таблица 3. Химический состав *n*-гексанового извлечения листьев *Viscum album*
Table 3. Chemical composition of *n*-hexane extract of *Viscum album* leaves

№	Название соединения Compound	Структурная формула Structural formula	Молекулярная формула Molecular formula	Класс Class
1	2-Метил-3-(1-метилэтенил)-(1 α ,2 α ,3 α)-циклогексанол 2-Methyl-3-(1-methylethenyl)-(1 α ,2 α ,3 α)-cyclohexanol		C ₁₀ H ₁₈ O	Вторичные спирты Secondary alcohols
2	3,4,4a,5,6,7-Гексагидро-1,1,4a-триметил-2(1H)-нафталенон 3,4,4a,5,6,7-Hexahydro-1,1,4a-trimethyl-2(1H)-naphthalenone		C ₁₃ H ₂₀ O	Ароматические углеводороды (производные нафталина) Aromatic hydrocarbons (derivatives of naphthalene)
3	1,2-Дигидро-1,1,6-триметилнафталин 1,2-Dihydro-1,1,6-trimethylnaphthalene		C ₁₃ H ₁₆	
4	1,2,3,4-Тетрагидро-3,3-диметил-цис-1,2-нафталендиол 1,2,3,4-Tetrahydro-3,3-dimethyl-cis-1,2-naphthalenediol		C ₁₂ H ₁₆ O ₂	
5	2,4-Декадиеналь 2,4-Decadienal		C ₁₀ H ₁₆ O	
6	16-Гептадецен-2,5,8-трион 16-Heptadecene-2,5,8-trione		C ₁₇ H ₂₈ O ₃	Карбонильные соединения (альдегиды) Carbonyl compounds (aldehydes)
7	3-Бутанон,1-(2,3,6-триметилфенил) 3-Butanone,1-(2,3,6-trimethylphenyl)		C ₁₃ H ₁₈ O	
8	4-(2,6,6-Триметилциклогекса-1,3-диенил)-бут-3-ен-2-он 4-(2,6,6-Trimethylcyclohexa-1,3-dienyl)-but-3-en-2-one		C ₁₃ H ₁₈ O	

Таблица 3. Продолжение

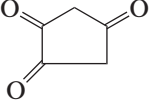
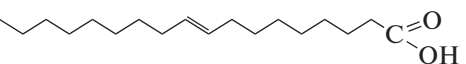
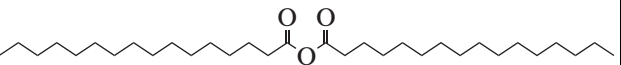
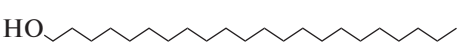
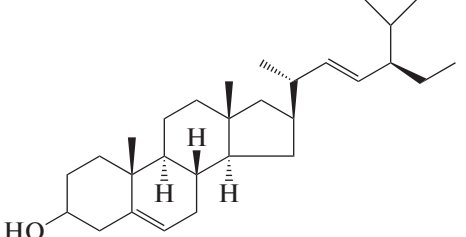
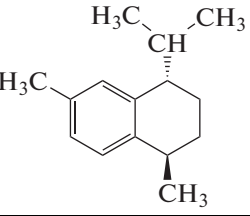
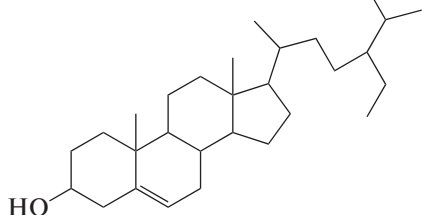
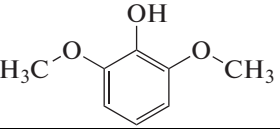
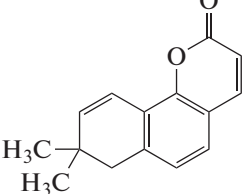
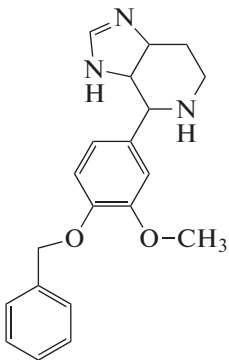
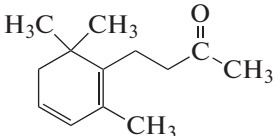
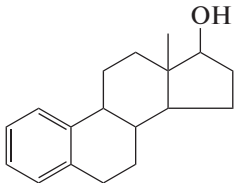
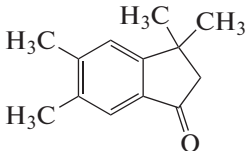
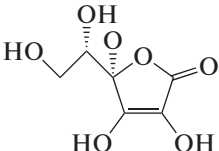
№	Название соединения Compound	Структурная формула Structural formula	Молекулярная формула Molecular formula	Класс Class
9	1,2,4-Циклопентатрион 1,2,4-Cyclopentatrion		$C_5H_4O_3$	
10	Олеиновая кислота (<i>цис</i> -9-октадеценовая кислота) Oleic acid (<i>cis</i> -9-octadecenoic acid)		$C_{18}H_{34}O_2$	Жирная кислота Fatty acid
11	Пальмитиновый ангидрид Palmitic anhydride		$C_{32}H_{62}O_3$	
12	Бегеновый спирт (докозанол-1) Behenicalcohol (docosanol-1)		$C_{22}H_{46}O$	Жирный спирт Fatty alcohol
13	Стигмастерол Stigmasterol		$C_{29}H_{48}O$	
14	Транс-каламенен Trans-Calamenene		$C_{15}H_{22}$	Фитостерины Phytosterols
15	β -ситостерин β -sitosterol		$C_{29}H_{50}O$	
16	2,6-диметоксифенол 2,6-dimethoxyphenol		$C_8H_{10}O_3$	Фенолы Phenols
17	8,8-диметил-2Н,8Н-Бензо[1,2- <i>b</i> :3,4- <i>b'</i>]дипиран-2-он 8,8-dimethyl-2H,8H-Benzo[1,2- <i>b</i> :3,4- <i>b'</i>]dipyran-2-one		$C_{14}H_{12}O_3$	Ароматические гетероциклы Aromatic heterocycles

Таблица 3. Окончание

№	Название соединения Compound	Структурная формула Structural formula	Молекулярная формула Molecular formula	Класс Class
18	4-[4-(Бензилокси)-3-метоксифенил]-3Н,4Н,5Н,6Н,-имидазо[4,5-С]пиридин 4-[4-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-3H,4H,5H,6H,-imidazo[4,5-C]pyridine]		$C_{20}H_{21}N_3O_2$	
19	4-(2,6,6-триметил-1,3-циклогексадиен-1-ил)-2-бутанон 4-(2,6,6-trimethyl-1,3-cyclohexadien-1-yl)-2-butanone		$C_{13}H_{20}O$	Сесквитерпеноиды Sesquiterpenoids
20	Эстра-1,3,5(10)-триен-17-ол Estra-1,3,5(10)-trien-17-ol		$C_{18}H_{24}O$	Стероидные липиды Steroid lipids
21	2,3-дигидро-3,3,5,6-тетраметил-1Н-инден-1-он 2,3-dihydro-3,3,5,6-tetramethyl-1H-inden-1-one		$C_{13}H_{16}O$	Инданон Indanone
22	Витамин С (гамма-лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты) Vitamin C (2,3-dehydro-L-gulonic acid gamma-lactone)		$C_6H_8O_6$	Органические кислоты Organic acids

рые, как считается, участвуют в противоопухолевых процессах. Данную активность наблюдали у пациентов, получавших ML-1 подкожными инъекциями при 20 случаях карциномы молочной железы [80].

Исследования М.В. Enesel с соавторами [2005 г., 81] посвящены применению препарата “Изорель” из омелы (водный экстракт всего растения) для улучшения иммунной компетентности и общего состояния здоровья онкологических больных, перенесших операцию. В исследовании приняли участие 70 онкологических больных, разделенных на две группы: группа лечения препаратом “Изорель” из 40 пациентов, которые получали его в течение двух пред- и двух послеопераци-

онных недель (1 карцинома пищевода, 16 карцином желудка, 2 карциномы поджелудочной железы и 21 колоректальная карцинома) и контрольная группа одного пола из 30 пациентов, которые не получали “Изорель” (карциномы: 2 – пищевода, 9 – желудка, 3 – поджелудочной железы, 1 – подвздошной кишки и 15 колоректальных карцином). “Изорель” значительно ослаблял иммуносупрессивные эффекты операции, увеличивая количество НК-клеток, Т- и В-клеток, в частности Т-хелперных клеток, уровня IgA, IgG и IgM. Как статус Камофски, так и шкала тревожности значительно улучшились у пациентов, получавших лечение препаратом “Изорель”, по сравнению с контрольной группой.

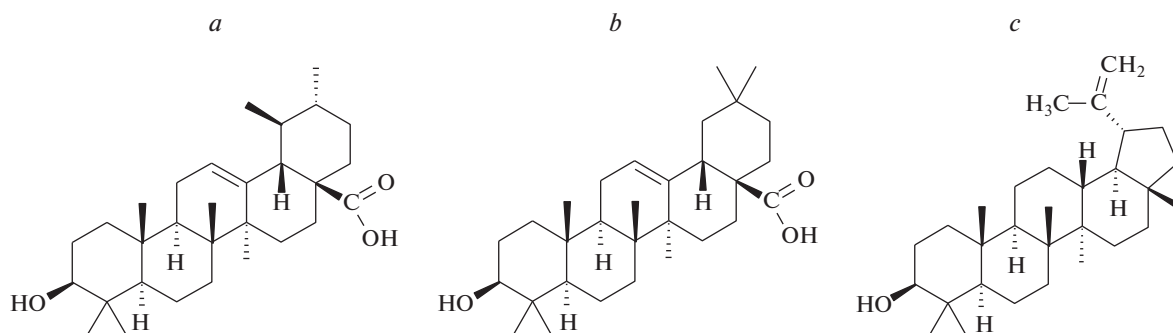


Рис. 6. Структуры основных тритерпеноидов: *a* – урсоловая и *b* – олеаноловая кислоты, *c* – лупеол.
Fig. 6. Structures of the main triterpenoids: *a* – ursolic and *b* – oleanolic acids, *c* – lupeol.

В исследовании С. Maletzki с соавторами [82] было показано, что существует большое сходство между трехмерной структурой лектина омелы белой и токсина Шигашигеллы дизентерии (рис. 7), что свидетельствует о бактериальном происхождении этого белка и его иммуногенности. Более того, исследователи предложили сочетание экстракта омелы белой и лектина омелы белой с другими формами паттерн-распознающих рецепторов для усиления иммуностимулирующего действия. Комбинация лигандов рецептора распознавания образов, примененная метронормно (1–3 инъекции в неделю в течение месяца) стимулирует врожденный иммунитет, а более длительное лечение приводило к полной ремиссии на модели рака у мышей, в то время как лиганды рецепторов рас-

познавания отдельных образов замедляли рост опухоли.

У экстракта из омелы белой и у ее лектинов наблюдали несколько иммуностимулирующих эффектов. Выявленные ДНК-стабилизирующие свойства экстрактов омелы белой являются главными в обеспечении защиты нормальных клеток от злокачественного перерождения. Эффекты *in vitro* включали повышенную экспрессию цитокинов, ответственных за противовоспалительный иммунитет (интерлейкина-1 β (IL-1 β), IL-6, фактора некроза опухолей лимфотоксин α (TNF- α)) и адаптивный иммунитет – IL-5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Выявлены более высокий уровень фагоцитоза и активности натуральных килеров (NK)-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов [79, 82]. Эффекты *in vivo* включали увеличение числа клеток мономерного трансмембранного гликопротеина (CD4) [83], опухолевых антиген-специфических CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, NK- и γ - δ -Т-клеток [84].

V. album входит в фитотерапевтические препараты: “Cefalektin”, “Eurixor”, “Lektinol” и антропософские (гомеопатические) средства: “Abnobaviscum”, “Helixor”, “Iscador”, “Iscucin”, “Isorel”, “Pleposol” [26, 74, 77], представленные в таблице 4. Преобладающие механизмы действия препаратов омелы следующие: “Helixor” – цитотоксическое действие на опухолевые клетки [85], “Iscador” – индукция апоптоза [86], “Abno baviscum” – снижение пролиферация клеток [87].

Препараты *V. album* используют, начиная с низкой дозы, которую с течением времени постепенно увеличивают в зависимости от индивидуальной реакции пациента. В высоких начальных дозах их чаще применяют либо путем подкожной инъекции, либо в виде внутривенного или внутритуморозного введения, в зависимости от расположения опухоли, стадии заболевания и опыта врача. *V. album* оказывает иммуностимулирующее действие при низких концентрациях и цитостатическое/цитотоксическое – при более высоких

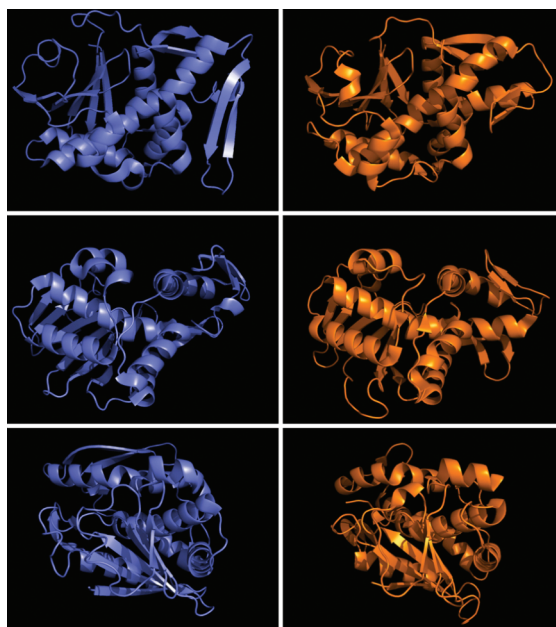


Рис. 7. Структурная идентичность лектина-1 *Viscum album* L. (синий) и Шига токсина (оранжевый) показана в трех ориентациях [82].

Fig. 7. Structural identity of *Viscum album* L. lectin-1 (blue) and Shiga toxin (orange) shown in three orientations [82].

Таблица 4. Основные препараты *Viscum album* L., используемые в лечении злокачественных новообразований
Table 4. The main preparations of *Viscum album* L. used in the treatment of malignant neoplasms

Название препарата Drug name	Дерево-хозяин Host tree	Тип экстракта Extract type	Лекарственная форма, доза Pharmaceutical form, dose	Производитель Manufacturer
Abnoba viscum	Основные роды: яблоня, пихта, сосна, береза, боярышник, ясень, дуб Main genera: <i>Malus</i> , <i>Abies</i> , <i>Pinus</i> , <i>Betula</i> , <i>Crataegus</i> , <i>Fraxinus</i> , <i>Quercus</i>	Водный экстракт свежих побегов (1 : 50) Aqueous extract of fresh shoots (1 : 50)	Раствор для инъекций: 2 и 20 мг Injection solution: 2 and 20 mg	ABNOVA GMBH, Германия Germany
Helixor A	Пихта белая <i>A. alba</i>	Водный экстракт свежих побегов (1:19) Aqueous extract of fresh shoots (1:19)	Раствор для инъекций: 0.01, 0.1, 1, 5, 10, 20, 30, 50 и 100 мг Injection solution: 0.01, 0.1, 1, 5, 10, 20, 30, 50 and 100 mg	Helixor® Heilmittel GmbH & Co., Rosenfeld, Германия Germany
Helixor M	Яблоня гибридная <i>M. hybridae</i>			
Helixor P	Сосна обыкновенная <i>P. sylvestris</i>			
Iscador M	Яблоня домашняя <i>M. domestica</i> Borkh.	Водный экстракт свежих побегов (совместно с лактобактериями) проходит через процесс ферментации молочной кислоты Aqueous extract of fresh shoots (together with lactobacilli) undergoes lactic acid fermentation	Раствор для инъекций: 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10 и 20 мг Injection solution: 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1, 10 and 20 mg	Iscador®, Weleda AG, Schwabisch Gmund, Германия Germany
Iscador Qu	Дуб черешчатый <i>Q. robur</i>			
Iscador P	Сосна обыкновенная <i>P. sylvestris</i>			
Iscador A	Пихта белая <i>A. alba</i>			
Iscucin	Основные роды: яблоня, пихта, сосна, липа Main genera: <i>Malus</i> , <i>Abies</i> , <i>Pinus</i> , <i>Tiliae</i>	Водный экстракт высушенных побегов Aqueous extract of dry shoots	Раствор для инъекций Injection solution	WALA Heilmittel GmbH, Германия, Германия Germany
Lektinol	Дуб черешчатый <i>Q. robur</i>	Водно-спиртовой экстракт свежих побегов (1 : 1.1–1.5) Hydroalcoholic fresh shoot extract (1 : 1.1–1.5)	Раствор для инъекций Injection solution	Madaus AG, Cologne, Германия Germany

концентрациях [72, 88–90]. Предполагается, что при внутривенном введении высоких доз препараты из *V. album* могут быть более эффективными, снижая риск метастазирования или рецидива опухоли, возможно, за счет модуляции иммунной системы и эффектов антиангиогенеза [71, 91–93].

В работе M.L. Steele с соавторами [2014 г., 72] представлено обобщенное многоцентровое исследование, посвященное безопасному внутри-

венному применению препаратов *V. album* в онкологии, с участием врачей антропософской медицины. В исследовании оценивали данные из медицинских карт всех пациентов, давших согласие на лечение в период с 2003 по 2013 гг. Из 475 онкологических больных, получавших внутривенные инфузии препаратов омелы “Helixor”, “Abnoba viscum”, “Iscador”, 22 пациента (4.6%) сообщили о 32 побочных реакциях легкой (59.4%)

и средней степени тяжести (40.6%). Экстракт омелы при изолированном введении и в составе комбинированной химиотерапии оказывал сопоставимое токсическое действие. Обнаружено, что пациенты почти в два раза реже испытывали нежелательные реакции на внутривенное введение препаратов омелы по сравнению с подкожным введением.

В качестве заключения авторами сделан вывод, что баланс между активацией иммунных клеток и апоптозом будет иметь важное значение в понимании защитного и стимулирующего действия *V. album* с одной стороны и цитотоксического действия – с другой. Экстракты *V. album* в низких концентрациях применяют для стабилизации ДНК и защиты иммунных клеток. Следовательно, они могут быть использованы в адъювантной терапии рака [93, 94].

Вискотоксины являются важными веществами *V. album*. Известно, что они оказывают иммуногенное действие [95].

АНТИДИАБЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Работа А.Е. Епо с соавторами [2008 г., 96] посвящена стимуляции секреции инсулина экстрактом листьев *V. album* у крыс с диабетом, индуцированным стрептозоцином (ZTC). 20 белых крыс самцов линии Wistar с массой тела 250–300 г были разделены на две группы: с нормогликемией и с индуцированным ZTC диабетом. Каждую из них далее делили на две группы по пять крыс в каждой. После ночного голодания (12 ч) животные в каждой группе получали дозу D-глюкозы (2.0 г/кг внутривенно) под анестезией пентобарбиталом с экстрактом омелы (100 мг/кг внутривенно) или без него. Применение экстракта не оказывало существенного влияния на уровень глюкозы в крови крыс с нормогликемией, но вызывало снижение этого показателя у крыс с диабетом примерно на 35.3%. Экстракт стимулировал секрецию инсулина примерно на 92.9% от контроля у крыс в 1 серии и примерно на 81.5% от контроля – в группе с диабетом. У них в течение 50 мин наблюдали легкое, но значимое снижение уровня глюкагона после первого часа от момента инъекции. Авторы предположили, что экстракт листьев *V. album* может оказывать антигипергликемическое, инсулинотропное и, возможно, мягкое глюкагоностатическое действие [71, 96].

В исследовании А. Turkkan с соавторами [2016 г., 97] была использована модель диабета, индуцированного ZTC 55 мг/кг путем однократного введения в цитратном буфере (0.1 М, рН 4.5) внутривенно. Проводили оценку влияния экстракта омелы белой на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему. Эксперимент проводили на 32 взрослых крысах самцах

Sprague–Dawley, которые были разделены на 4 группы по 8 крыс: первая – контрольная группа; вторая – группа, получавшая ZTC; третья – группа, получавшая экстракт *V. album*; четвертая – группа, которой вводили экстракт *V. album* и ZTC. Экстракт омелы белой вводили перорально 1 раз в сутки в течение 10 дней (100 мг/кг). Фиксировали уровень глюкозы в крови натощак. Определяли также активность каталазы, концентрацию малонового диальдегида и белка, присутствующих в образцах ткани печени и почек. Установлено, что экстракт *V. album*, вводимый крысам с диабетом, снижал окислительный стресс и улучшал их общее состояние [71, 97].

Гипогликемическая и инсулинотропная активности экстракта *V. album* проявляются снижением уровня глюкозы в крови, а также увеличением секреции инсулина. Выявлено также снижение уровня липопротеинов низкой плотности и увеличение липопротеинов высокой плотности [98, 99].

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ

Эпилепсия. Изучено противосудорожное действие экстрактов *V. album*, которое было вызвано блокатором ГАМКА-рецепторов пентилентетразолом (PTZ), вводимым подкожно в виде водного раствора в дозе 80 мг/кг.

Животные (мышь-альбиносы) были рандомизированы на 5 групп: 1 – контрольная ($n = 20$), в которой животные получали внутрижелудочно воду очищенную (0.1 мл на 10 г); 2 – животные ($n = 8$), получали противосудорожный препарат вальпроат натрия в дозе 300 мг/кг; с 3 по 5 группу, животные ($n = 5–7$) получали сухие экстракты омелы. Экстракты вводили в желудок в виде водных растворов или тонких взвесей в дозе 100 мг/кг (объем 0.1 мл на 10 г массы тела) в профилактическом режиме в течение 2 дней, а последнюю дозу вводили за 30 мин до введения PTZ. В группе, получавшей референтный препарат вальпроат натрия, регистрировали такие изменения, как отчетливое снижение летальности и увеличение латентного периода судорог, уменьшение количества клонико-тонических приступов, снижение тяжести приступов и длительности судорожного периода.

Установлено, что введение водного экстракта *V. album*, растущей на клене и водно-этанольного экстракта *V. album*, растущей на липе, привело к отчетливому увеличению латентного периода судорог, уменьшению числа клонико-тонических приступов и продолжительности судорожного периода, а в группе, получавшей водно-этанольный экстракт *V. album*, растущий на липе, также отмечалось уменьшение выраженности судорог. Отмечено, что под влиянием этих экстрактов зна-

чительного снижения летальности не произошло [59, 62].

Болезнь Альцгеймера. Тесты *in vitro* показывают, что экстракты омелы ингибируют амилоидный β -белок, вызывая нейротоксичность в культивируемых нейронах коры головного мозга крыс, что может быть важным для лечения болезни Альцгеймера [58, 100, 101] и холинэстеразы [102]. Исследования *in vivo*, проведенные Е.Е. Екренуонг с соавторами [103] подтвердили нейропротекторную и стимулирующую способность *V. album*, растущей на апельсиновом дереве (Rutaceae: *Citrus sinensis* (L.) Osbeck), на модели болезни Альцгеймера, вызванной хлоридом алюминия.

Обнаружено, что при 21-дневном лечении водным экстрактом листьев *V. album* в дозе 100 мг/кг, происходило увеличение концентрации мозгового нейротрофического фактора BDNF, активация которого имеет решающее значение для выживания нейронов и нейрогенеза у мышей на фоне хлорида алюминия (150 мг/кг). Более того, уровень BDNF повышался у мышей, получавших

тот же экстракт и через 10 дней после введения $AlCl_3$. Кроме того, гистологические исследования коры головного мозга (обработанной хлоридом алюминия и экстрактом) показали, что экстракт увеличивает плотность нейронов и размер их популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщены данные по компонентному составу основных групп метаболитов омелы белой *Viscum album* L. (Viscaceae Bausch) с указанием конкретных соединений и основных видовых биологической активности. *V. album* является богатым источником биологически активных соединений, в особенности лектинов, которые характеризуются противоопухолевым действием; препараты на его основе часто назначаются как дополнительное средство для лечения больных раком во многих странах. Этот вид заслуживает всестороннего изучения и является перспективным для использования в отечественной медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

см. REFERENCES

Component Composition and Some Features of the Biological Activity of *Viscum album* (Viscaceae)

S. L. Adzhiakhmetova^{a, *}, N. M. Chervonnaya^a, D. I. Pozdnyakov^a, O. I. Popova^a, E. T. Oganisyan^a

^aPyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia

*e-mail: similla503@mail.ru

Abstract—The review summarizes data on the chemical composition and some features of biological activity of *Viscum album* L. (Viscaceae Batsch). Among the secondary metabolites, the dominant ones are: viscotoxins, lectins, carbohydrates, amino acids, flavonoids, triterpene acids, nitrogenous compounds. It has been shown that European mistletoe extracts, as well as individual components, exhibit various types of biological activity, including antitumor, immunomodulatory, antidiabetic, and improve cognitive functions. *V. album* is very promising for further comprehensive study as a local source of herbal preparations, as mistletoe preparations are prescribed as an adjunct treatment for cancer patients in many countries.

Keywords: *Viscum album*, chemical composition, biological activity

REFERENCES

1. Nikiticheva Z.I. 1981. Visciaceae. — In: [Plant life. Flowering plants]. V. 5(2). Moscow. P. 327–329. (In Russian)
2. [Plant resources of the USSR: Flowering plants, their chemical composition and use. Families Rutaceae – Elaeagnaceae]. 1988. V. 4. Leningrad. P. 197–199. (In Russian)
3. *Angiosperm Phylogeny Group*. 2003. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG II. — Botanical Journal of the Linnean Society. 141(4): 399–436. <https://doi.org/10.1046/j.1095-8339.2003.t01-1-00158.x>
4. *Angiosperm Phylogeny Group*. 2009. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. — Botanical Journal of the Linnean Society. 161(2): 105–121. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2009.00996.x>
5. Wu Z.Y., Raven P.H., Hong D.Y. 2003. Viscaceae. — In: Flora of China. V. 5. (Ulmaceae through Basellaceae). St. Louis. <http://flora.huh.harvard.edu/china/mss/volume05/index.htm>

6. Nickrent D.L. 1997. The Parasitic Plant Connection. <http://parasiticplants.siu.edu/>
7. Kleszken E., Timar A.V., Memete A.R., Miere (Groza) F., Vicas S.I. 2022. On overview of bioactive compounds, biological and pharmacological effects of mistletoe (*Viscum album* L.). – Pharmacophore. 13(1): 10–26. <https://doi.org/10.51847/Tmo2sXGQRs>
8. [Vascular plants of the Soviet Far East]. 1995. Saint Petersburg. V. 7. 395 p. (In Russian)
9. Walas L., Kędziora W., Ksepko M., Rabska M., Tomaszewski D., Thomas P.A., Wójcik R., Iszkuło G. 2022. The future of *Viscum album* L. in Europe will be shaped by temperature and host availability. – Sci. Rep. 12(1): 17072. PMID: ; PMCID: PMC9556578. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21532-636224233>
10. Zuber D. 2004. Biological flora of Central Europe: *Viscum album* L. – Flora: Morphol. Distrib. Funct. Ecol. Plants. 199(3): 181–203. <https://doi.org/10.1078/0367-2530-00147>
11. Böhlting N., Greuter W., Raus T., Snogerup B. 2002. Notes on the Cretan mistletoe, *Viscum album* subsp. creticum subsp. nova (Loranthaceae/Viscaceae). – Isr. J. Plant Sci. 50: 77–84.
12. Plants of the World Online. 2022. <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:921668-1>
13. Zuber D., Widmer A. 2009. Phylogeography and host race differentiation in the European mistletoe (*Viscum album* L.). – Mol. Ecol. 18(9): 1946–1962. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294x.2009.04168.x>
14. Popova O.I., Muravyeva D.A. 1996. [Mistletoe as a source of valuable pharmacologically active substances]. – Khimiko-farmatsevticheskoe proizvodstvo. Obzornaya informatsiya. Iss. 8. 36 p. (In Russian)
15. Muche M., Muasya A.M., Tsegay B.A. 2022. Biology and resource acquisition of mistletoes, and the defense responses of host plants. – Ecol. Process. 11(1): 24. <https://doi.org/10.1186/s13717-021-00355-9>
16. Bowie M., Ward D. 2004. Water and nutrient status of the mistletoe *Plicosepalus acacia* parasitic on isolated Negev Desert populations of *Acacia raddiana* differing in level of mortality. – J. Arid. Environ. 56(3): 487–508. [https://doi.org/10.1016/S0140-1963\(03\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S0140-1963(03)00067-3)
17. Escher P., Eiblmeier M., Hetzger I., Rennenberg H. 2003. Seasonal and spatial variation of reduced sulphur compounds in mistletoes (*Viscum album*) and the xylem sap of its hosts (*Populus × euramericana* and *Abies alba*). – Physiol. Plant. 117(1): 72–78. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3054.2003.1170109.x>
18. Scalon M.C., Wright I.J. 2015. A global analysis of water and nitrogen relationships between mistletoes and their hosts: broad-scale tests of old and enduring hypotheses. – Funct. Ecol. 29(9): 1114–1124. <https://doi.org/10.1111/1365-2435.12418>
19. Schulze E.D., Ehleringer J. 1984. The effect of nitrogen supply on growth and water-use efficiency of xylem-tapping mistletoes. – Planta. 162(3): 268–275. <https://doi.org/10.1007/BF00397449>
20. Okubamichael D.Y., Griffiths M.E., Ward D. 2011. Host specificity, nutrient and water dynamics of the mistletoe *Viscum rotundifolium* and its potential host species in the Kalahari of South Africa. – J. Arid. Environ. 75(10): 898–902. <https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2011.04.026>
21. Marshall J.D., Ehleringer J.R. 1990. Are xylem-tapping mistletoes partially heterotrophic? – Oecologia. 84(2): 244–248. <https://doi.org/10.1007/BF00318279>
22. Marshall J., Ehleringer J., Schulze E.D., Farquhar G. 1994. Carbon isotope composition, gas exchange and heterotrophy in Australian mistletoes. – Funct. Ecol. 8(2): 237–241. <https://doi.org/10.2307/2389907>
23. Muravyeva D.A., Popova O.I., Gasparyan K.O. 1991. [Nitrogenous bases of mistletoe and Chinese parasol tree]. – Farmatsiya. 40(1): 16–17. (In Russian)
24. Popova O.I., Muravyeva D.A. 1990. [Polysaccharides of mistletoe (*Viscum album* L.)]. – Farmatsiya. 39(5): 41–44. (In Russian)
25. Popova O.I., Muravyeva D.A. 1992. Amino acid composition of mistletoe (*Viscum album* L.). – Farmatsiya. 41(3): 21–23. (In Russian)
26. Marvibaigi M., Supriyanto E., Amini N., Abdul Majid F.A., Jaganathan S.K. 2014. Preclinical and clinical effects of mistletoe against breast cancer. – BioMed Res. Int. Article ID 785479. <https://doi.org/10.1155/2014/785479>
27. Yousefvand S., Fattahi F., Hosseini S.M., Urech K., Schaller G. 2022. Viscotoxin and lectin content in foliage and fruit of *Viscum album* L. on the main host trees of Hyrcanian forests. – Sci. Rep. 12(1): 10383. PMID: PMCID: PMC9209439. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14504-335725801>
28. Urech K., Baumgartner S. 2015. Chemical constituents of *Viscum album* L.: Implications for the pharmaceutical preparation of mistletoe. – In: Mistletoe: From mythology to evidence-based medicine. Transl. Res. Biomed. 4: P. 11–23. <https://doi.org/10.1159/000375422>

29. Debreczeni J.É., Girmann B., Zeeck A., Krätzner R., Sheldrick G. M. 2003. Structure of viscotoxin A3: Disulfide location from weak SAD data. — Acta Crystallogr. Sect. D. Structural Biology. D59(12): 2125–2132. <https://doi.org/10.1107/S0907444903018973>
30. Romagnoli S., Ugolini R., Fogolari F., Schaller G., Urech K., Giannattasio M., Ragona L., Molinari H. 2000. NMR structural determination of viscotoxin A3 from *Viscum album* L. — Biochem. J. 350(2): 569–577. <https://doi.org/10.1042/bj3500569>
31. Orrù S., Scaloni A., Giannattasio M., Urech K., Pucci P., Schaller G. 1997. Amino acid sequence, S–S bridge arrangement and distribution in plant tissues of thionins from *Viscum album*. — Biol. Chem. 378(9): 989–996. <https://doi.org/10.1515/bchm.1997.378.9.989>
32. Schaller G., Urech K., Giannattasio M. 1996. Cytotoxicity of different viscotoxins and extracts from the European subspecies of *Viscum album* L. — Phytother. Res. 10(6): 473–477. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199609\)10:6<473::AID-PTR879>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199609)10:6<473::AID-PTR879>3.0.CO;2-Q)
33. Leusova N.Y., Katola V.M., Krylov A.V. 2008. Phytochemistry of *Viscum* plants (*Viscum* L.) and their medicinal properties. — Bulletin of physiology and pathology of respiration. 28: 69–73. <https://elibrary.ru/item.asp?id=9952356> (In Russian)
34. Olson T., Samuelsson G. 1972. The amino acid sequence of viscotoxin A2 from the European mistletoe (*Viscum album* L., Loranthaceae). — Acta Chem. Scand. 26(2): 585–595. PMID: . <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.26-05855035954>
35. Samuelsson G., Pettersson B.M. 1971. The disulfide bonds of viscotoxin A3 from the European mistletoe (*Viscum album* L., Loranthaceae). — Acta Chem. Scand. 25(6): 2048–2054. PMID: . <https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.25-20484941626>
36. Samuelsson G., Pettersson B.M. 1971. The amino acid sequence of viscotoxin B from the European mistletoe (*Viscum album* L., Loranthaceae). — Eur. J. Biochem. 21(1): 86–89. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1971.tb01443.x>
37. Koradi R., Billeter M., Wuthrich K. 1996. MOLMOL: a program for display and analysis of macromolecular structures. — J. Mol. Graph. 14(1): 51–55.
38. Nazaruk J., Orlikowski P. 2016. Phytochemical profile and therapeutic potential of *Viscum album* L. — Nat. Prod. Res. 30(4): 373–385. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1022776>
39. Schaller G., Urech K., Grazi G., Giannattasio M. 1998. Viscotoxin composition of the three European subspecies of *Viscum album*. — Planta Med. 64(7): 677–678. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957553>
40. Franz H., Ziska P., Kindt A. 1981. Isolation and properties of three lectins from mistletoe (*Viscum album* L.). — Biochem. J. 195(2): 481–484. <https://doi.org/10.1042/bj1950481>
41. Ochocka J.R., Piotrowski A. 2002. Biologically active compounds from European mistletoe (*Viscum album* L.). — Can. J. Plant Pathol. 24(1): 21–28. <https://doi.org/10.1080/07060660109506966>
42. Hajtó T., Hostanska K., Berki T., Pálkás L., Boldizsár F., Németh P. 2005. Oncopharmacological perspectives of a Plant Lectin (*Viscum album* agglutinin-I): overview of recent results from *in vitro* experiments and *in vivo* animal models, and their possible relevance for clinical applications. — Evid. Based Complementary Altern. Med. 2(1): 59–67. Article ID 574903. PMID: ; PMCID: PMC1062151. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh05815841279>
43. Voelter W., Wacker R., Stoeva S., Tsitsilonis R., Betzel C. 2005. Mistletoe lectins, structure and function. — Frontiers in Natural Product Chemistry. 1: 149–162. <https://doi.org/10.2174/978160805212710501010149>
44. Seifert G., Jesse P., Laengler A., Reindl T., Lüth M., Lobitz S., Henze G., Prokop A., Lode H.N. 2008. Molecular mechanisms of mistletoe plant extract-induced apoptosis in acute lymphoblastic leukemia *in vivo* and *in vitro*. — Cancer Lett. 264(2): 218–228. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.01.036>
45. Thies A., Nugel D., Pfüller U., Moll I., Schumacher U. 2005. Influence of mistletoe lectins and cytokines induced by them on cell proliferation of human melanoma cells *in vitro*. — Toxicology. 207(1): 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.09.009>
46. Fu L.L., Zhou C.C., Yao S., Yu J.Y., Liu B., Bao J.K. 2011. Plant lectins: targeting programmed cell death pathways as antitumor agents. — Int. J. Biochem. Cell. Biol. 43(10): 1442–1449. PMID: . <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.07.00421798364>
47. Endo Y., Tsurugi K., Franz H. 1988. The site of action of the A-chain of mistletoe lectin I on eukaryotic ribosomes. The RNA N-glycosidase activity of the protein. — FEBS Lett. 231(2): 378–380. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(88\)80853-6](https://doi.org/10.1016/0014-5793(88)80853-6)

48. Liu B., Bian H., Bao J. 2010. Plant lectins: Potential antineoplastic drugs from bench to clinic. — *Cancer Lett.* 287(1): 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.05.013>
49. Bantel H., Engels I.H., Voelter W., Schulze-Osthoff K., Wesselborg S. 1999. Mistletoe lectin activates caspase-8/FLICE independently of death receptor signaling and enhances anticancer drug-induced apoptosis. — *Cancer Res.* 59(9): 2083–2090. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/59/9/2083/506086/Mistletoe-Lectin-Activates-Caspase-8-FLICE>
50. Kuttan G., Kuttan R. 1993. Reduction of leukopenia in mice by *Viscum album* administration during radiation and chemotherapy. — *Tumori.* 79(1): 74–76.
<https://doi.org/10.1177/030089169307900116>
51. Kaurinovic B., Vastag D. 2019. Flavonoids and phenolic acids as potential natural antioxidants. — In: *Antioxidants*. Intech Open.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.83731>
52. Oganesyana E.T., Shatokhin S.S. 2021. Using quantum chemical parameters for predicting the antiradical (HO[•]) activity of related structures containing a cinnamoyl fragment. IV. Structure-activity relationship between unsaturation indices and flavone derivatives with phloroglucin ring “A”. — *Farmatsiya i farmakologiya.* 9(2): 161–169.
<https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-2-161-169>
53. Jäger T., Holandino C., Melo M.N. de O., Peñaloza E.M.C., Oliveira A.P., Garrett R., Glauser G., Grazi M., Ramm H., Urech K., Baumgartner S. 2021. Metabolomics by UHPLC-Q-TOF reveals host tree-dependent phytochemical variation in *Viscum album* L. — *Plants.* 10(8): 1726. <https://www.mdpi.com/2223-7747/10/8/1726>
54. Kumar S., Pandey A.K. 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. — *Sci. World J.* Article ID 162750.
<https://doi.org/10.1155/2013/162750>
55. Gutiérrez-Grijalva E.P., Zamudio-Sosa V.E., Contreras-Angulo L.A., Leyva-López N., Heredia J.B. 2022. Bioaccessibility of phenolic compounds from mistletoe infusions and effect of *in vitro* digestion on its antioxidant and pancreatic lipase inhibitory activity. — *Foods.* 11(21): 3319.
<https://doi.org/10.3390/foods11213319>
56. Łuczkiwicz M., Cisowski W., Kaiser P., Ochocka R., Piotrowski A. 2001. Comparative analysis of phenolic acids in mistletoe plants from various hosts. — *Acta Pol. Pharm.* 58(5): 373–379.
<https://www.ptfarm.pl/wydawnictwa/czasopisma/acta-poloniae-pharmaceutica/110/-/12321>
57. Vicaș S.I., Rugina O.D., Leopold L., Pinteș A., Socaci C. 2011. HPLC fingerprint of bioactive compounds and antioxidant activities of *Viscum album* from different host trees. — *Not. Bot. Horti Agrobot. Cluj. Napoca.* 39(1): 48–57.
<https://doi.org/10.15835/nbha3913455>
58. Haas K., Bauer M., Wollenweber E. 2003. Cuticular waxes and flavonol aglycones of mistletoes. — *Z. Naturforsch., C, J. Biosci.* 58(7–8): 464–470.
<https://doi.org/10.1515/znc-2003-7-803>
59. Szurpniczka A., Zjawiony J.K., Sztęrk A. 2019. Therapeutic potential of mistletoe in CNS-related neurological disorders and the chemical composition of *Viscum* species. — *J. Ethnopharmacol.* 231: 241–252.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.025>
60. Pietrzak W., Nowak R., Gawlik-Dziki U., Lemieszek M.K., Rzeski W. 2017. LC-ESI-MS/MS identification of biologically active phenolic compounds in mistletoe berry extracts from different host trees. — *Molecules.* 22(4): 624.
<https://doi.org/10.3390/molecules22040624>
61. Deliorman Orhan D., Calis I., Ergun F. 2002. Two new flavonoid glycosides from *Viscum album* ssp. *album*. — *Pharm. Biol.* 40(5): 380–383.
<https://doi.org/10.1076/phbi.40.5.380.8460>
62. Tsyvunin V., Shtrygol S., Prokopenko Y., Georgiyants V., Blyznyiuk N. 2016. Influence of dry herbal extracts on pentylenetetrazole-induced seizures in mice: screening results and relationship “chemical composition – pharmacological effect”. — *ScienceRise, Pharm. Sci.* 1(1): 18–28.
<https://doi.org/10.15587/2519-4852.2016.71518>
63. Wagner H., Feil B., Seligmann O., Petricic J., Kalogjera Z. 1986. Phenylpropanes and lignans of *Viscum album* cardioactive drugs V¹. — *Planta Med.* 52(2): 102–104.
<https://doi.org/10.1055/s-2007-969090>
64. Deliorman D., Çaliş I., Ergun F., Tamer U. 1999. The comparative studies on phenylpropanoid glycosides of *Viscum album* subspecies by high performance liquid chromatography. — *J. Liquid. Chromatogr. Relat. Technol.* 22(20): 3101–3114.
<https://doi.org/10.1081/JLC-100102078>
65. Popova O.I., Murav'eva D.A. 1990. Ursolic acid from leafy shoots of *Viscum album*. — *Chem. Nat. Compd.* 26(3): 346.
<https://doi.org/10.1007/BF00597872>
66. Delebinski C.I., Twardziok M., Kleinsimon S., Hoff F., Mulsow K., Rolff J., Jäger S., Eggert A., Seifert G. 2015. A natural combination extract of *Viscum album* L. containing both triterpene acids and lectins is highly effective against AML *in vivo*. — *PLoS One.* 10(8). e0133892,
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133892>

67. *Revyackaya A.P.* 1966. [Technology of phytopreparations from mistletoe and development of methods for their analysis: Abstr. ... Dis. Cand. (Pharmacology) Sci.]. Lvov. 15 p. (In Russian)
68. *Karrer W.* 1958. Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe (exclusive alkaloides). Basel. 1207 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-0348-6808-2>
69. [Methods of biochemical research of plants]. 1992. Leningrad. 456 p. (In Russian)
70. *Chukwu C.N., Onyedikachi U.B., Ejiofor E.* 2022. Evaluation of chemical constituents, antioxidant and anti-inflammatory properties of n-hexane extract of *Viscum album* L. (Mistletoe) leaves. – *CMU J. Nat. Sci.* 21(1): e2022010. <https://doi.org/10.12982/CMUJNS.2022.010>
71. *Szurpnicka A., Kowalczyk A., Szterk A.* 2020. Biological activity of mistletoe: *in vitro* and *in vivo* studies and mechanisms of action. – *Arch. Pharm. Res.* 43(6): 593–629. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01247-w>
72. *Steele M.L., Axtner J., Happe A., Kröz M., Matthes H., Schad F.* 2014. Safety of Intravenous Application of Mistletoe (*Viscum album* L.) Preparations in Oncology: An Observational Study. – *Evid. Based Complementary Altern. Med.* Article ID 236310. <https://doi.org/10.1155/2014/236310>
73. *Rostock M.* 2020. Die Misteltherapie in der Behandlung von Patienten mit einer Krebserkrankung [Mistletoe in the treatment of cancer patients]. – *Bundesgesundheitsbl.* 63: 535–540. (In German) <https://doi.org/10.1007/s00103-020-03122-x>
74. *Lange-Lindberg A.M., Velasco Garrido M., Busse R.* 2006. Mistletoe treatments for minimising side effects of anticancer chemotherapy. – *GMS Health Technol. Assess.* 2: Doc18 (20060919). PMID: 21289969; PMCID: PMC3011359. <http://www.egms.de/en/journals/hta/2006-2/hta000031.shtml>
75. *Staupe H., Buentzel J., Keinki C., Buentzel J., Huebner J.* 2022. Systematic analysis of mistletoe prescriptions in clinical studies. – *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* PMID: . <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04511-236481925>
76. *Freuding M., Keinki C., Micke O., Buentzel J., Huebner J.* 2019. Mistletoe in oncological treatment: a systematic review: Part 1: survival and safety. – *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 145(3): 695–707. PMID: . <https://doi.org/10.1007/s00432-018-02837-430673873>
77. *Melzer J., Iten F., Hostanska K., Saller R.* 2009. Efficacy and safety of mistletoe preparations (*Viscum album*) for patients with cancer diseases: a systematic review. – *Forschende Komplementärmedizin / Research in Complementary Medicine.* 16(4): 217–226. PMID: 19729932. <https://doi.org/10.1159/000226249>
78. *Hajto T., Hostanska K., Weber K., Zinke H., Fischer J., Mengs U., Lentzen H., Saller R.* 1998. Effect of a recombinant lectin, *Viscum album* agglutinin on the secretion of interleukin12 in cultured human peripheral blood mononuclear cells and on NK-cell-mediated cytotoxicity of rat splenocytes *in vitro* and *in vivo*. – *Nat. Immun.* 16(1): 34–46. PMID: . <https://doi.org/10.1159/0000694289789123>
79. *Lee C., Kim J., Kim H., Park S., Lee S.* 2009. Immunomodulating effects of Korean mistletoe lectin *in vitro* and *in vivo*. – *Int. Immunopharmacol.* 9(13–14): 1555–1561. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.09.011>
80. *Beuth J., Stoffel B., Ko H.L., Buss G., Tunggal L., Pulverer G.* 1995. Immunostimulating activity of different dosages of mistletoe lectin-1 in patients with mammary carcinoma. – *Arzneimittelforschung.* 45(4): 505–507.
81. *Enesel M.B., Acalovschi I., Grosu V., Sbarcea A., Rusu C., Dobre A., Weiss T., Zarkovic N.* 2005. Perioperative application of the *Viscum album* extract Isorel in digestive tract cancer patients. – *Anticancer Res.* 25(6C): 4583–4590. PMID: . <https://ar.iiarjournals.org/content/25/6C/458316334146>
82. *Maletzki C., Linnebacher M., Savai R., Hobohm U.* 2013. Mistletoe lectin has a shiga toxin-like structure and should be combined with other Toll-like receptor ligands in cancer therapy. – *Cancer Immunol. Immunother.* 62(8): 1283–1292. <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1455-1>
83. *Huber R., Lüdtke H., Wieber J., Beckmann C.* 2011. Safety and effects of two mistletoe preparations on production of Interleukin-6 and other immune parameters: a placebo controlled clinical trial in healthy subjects. – *BMC Complement. Altern. Med.* 11: 116. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-116>
84. *Ma Y.H., Cheng W.Z., Gong F., Ma A.L., Yu Q.W., Zhang J.Y., Hu C.Y., Chen X.H., Zhang D.Q.* 2008. Active Chinese mistletoe lectin-55 enhances colon cancer surveillance through regulating innate and adaptive immune responses. – *World J. Gastroenterol.* 14(34): 5274–5281. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5274>
85. *Kelter G., Schierholz J.M., Fischer I.U., Fiebig H.-H.* 2007. Cytotoxic activity and absence of tumor growth stimulation of standardized mistletoe extracts in human tumor models *in vitro*. – *Anticancer Res.* 27(1A): 223–234. <https://ar.iiarjournals.org/content/27/1A/223>
86. *Ramaekers F.C.S., Harmsma M., Tussenius K.J., Schutte B., Werner M., Ramos M.* 2007. Mistletoe extracts (*Viscum album* L.) Iscador® interact with the cell cycle machinery and target survival mechanisms in cancer cells. – *Medicina (Buenos Aires).* 67(Suppl. II): 79–84. https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol67-07/supl_2/v67_sup2_p79_84_.pdf

87. Drees M., Berger D.P., Dengler W.A., Fiebig G.H. 1996. Direct cytotoxic effects of preparations used as unconventional methods in cancer therapy in human tumor xenografts in the clonogenic assay and in nude mice. — In: Immunodeficient Animals: Models for Cancer Research. P. 115–122. <https://doi.org/10.1159/000425240>
88. Orange M., Fonseca M., Lacey A., Laue H.B., von Geider S. 2010. Durable tumour responses following primary high dose induction with mistletoe extracts: Two case reports. — Eur. J. Integrat. Med. 2(2): 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2010.04.001>
89. Huber R., Barth H., Schmitt-Gräff A., Klein R. 2000. Hypereosinophilia induced by high-dose intratumoral and peritumoral mistletoe application to a patient with pancreatic carcinoma. — J. Altern. Complement. Med. 6(4): 305–310. <https://doi.org/10.1089/10755530050120664>
90. Mabel M., El-Helw L., Shamaa S. 2004. Phase II study of viscum fraxini-2 in patients with advanced hepatocellular carcinoma. — Br. J. Cancer. 90(1): 65–69. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601463>
91. Pryme I.F., Bardocz S., Pusztai A., Ewen S.W.B. 2006. Suppression of growth of tumour cell lines *in vitro* and tumours *in vivo* by mistletoe lectins. — Histol. Histopathol. 21(1–3): 285–299. PMID: . <https://doi.org/10.14670/HH-21.28516372250>
92. Zaenker K.S., Matthes H., Bock P.R., Hanisch J. 2012. A specific mistletoe preparation (Iscador-Qu®) in colorectal cancer (CRC) patients: more than just supportive care? — J. Cancer Sci. Ther. 4(9): 264–270. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000153>
93. Elluru S., Huyen J.-P.D., van Wootla B., Delignat S., Prost F., Negi V., Kaveri S. 2007. Tumor regressive effects of *Viscum album* preparations. Exploration of immunomodulatory mechanisms. — Medicina (Buenos Aires). 67(Suppl. II): 85–89. http://medicinabuenosaires.com/revistas/vol67-07/supl_2/v67_sup2_p85_89_.pdf
94. Hajto T., Hostanska K., Fischer J., Saller R. 1997. Immunomodulatory effects of *Viscum album* agglutinin-I on natural immunity. — Anti-Cancer Drugs. 8(1): 43–46. PMID: . <https://doi.org/10.1097/00001813-199704001-000109179367>
95. Tabiasco J., Pont F., Fournié J., Vercellone A. 2002. Mistletoe viscotoxins increase natural killer cell-mediated cytotoxicity. — Eur. J. Biochem. 269(10): 2591–2600. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.02932.x>
96. Eno A.E., Ofem O.E., Nku C.O., Ani E.J., Itam E.H. 2008. Stimulation of insulin secretion by *Viscum album* (mistletoe) leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats. — Afr. J. Med. Med. Sci. 37(2): 141–147. PMID: .18939397
97. Turkkkan A., Savas H.B., Yavuz B., Yigit A., Uz E., Bayram N.A., Kale B. 2016. The prophylactic effect of *Viscum album* in streptozotocin-induced diabetic rats. — North Clin. Istanbul. 3(2): 83–89. <https://doi.org/10.14744/nci.2016.22932>
98. Nwaegerue E., Nweke I.N., Ezeala C.C., Unekwe P.C. 2007. Glucose lowering effect of leaf extracts of *Viscum album* in normal and diabetic rats. — J. Res. Med. Sci. 12(5): 235–240. <http://jrms.mui.ac.ir/index.php/jrms/article/view/564>
99. Shahaboddin M.E., Pouramir M., Moghadamnia A.A., Lakzaei M., Mirhashemi S.M., Motallebi M. 2011. Antihyperglycemic and antioxidant activity of *Viscum album* extract. — Afr. J. Pharm. Pharmacol. 5(3): 433–436. <https://doi.org/10.5897/AJPP11.136>
100. Lee J.H., Cho S.O., Ban J.Y., Song K.-S., Seong Y.H. 2007. Neuroprotective effect of Korean mistletoe extract against damage induced by hydrogen peroxide in cultured rat cortical neurons Korean. — J. Med. Crop Sci. 15(2): 105–111. <https://koreascience.kr/article/JAKO200736036956057.page?&lang=en>
101. Jang J.Y., Kim S.-Y., Song K.-S., Seong Y.H. 2015. Korean mistletoe (*Viscum album* var. coloratum) inhibits amyloid β protein (25–35)-induced cultured neuronal cell damage and memory impairment. — Nat. Prod. Sci. 21(2): 134–140. <http://www.koreascience.or.kr/article/JAKO201525966573231.page>
102. Orhan D.D., Senol F.S., Hosbas S., Orhan I.E. 2014. Assessment of cholinesterase and tyrosinase inhibitory and antioxidant properties of *Viscum album* L. samples collected from different host plants and its two principal substances. — Ind. Crops Prod. 62: 341–349. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.08.044>
103. Ekpenyong E.E., Ayodele O.A., Linus E. 2016. *Viscum album* enhanced blood serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level in experimental model of Alzheimer's disease. — World J. Pharm. Pharm. Sci. 5(3): 157–171. https://www.wjpps.com/Wjpps_controller/abstract_id/4650