

УДК 615.322: 547.913

***EUCALYPTUS VIMINALIS*: ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ**

© А.С. Халиуллина^{1*}, Д.Х. Шакирова¹, Л.А. Хайруллина¹, О.В. Моргацкая¹, В.Н. Угольцова¹,
А.В. Айдова¹, Р.Ш. Хазиев², А.А. Саламатин³, В.А. Куркин⁴

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, 18, Казань, 420008, Россия, anela_90@mail.ru

² Казанский государственный медицинский университет, ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Россия

³ Институт механики и машиностроения Казанского научного центра РАН, ул. Лобачевского, 2/31, Казань, 420111, Россия

⁴ Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, Самара, 443099, Россия

В обзоре обобщены современные данные литературы по разнообразию химического состава листьев эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.), биологической активности лекарственного растительного сырья и ассортимента лекарственных препаратов на их основе. Метаболиты листьев эвкалипта прутовидного относятся к терпеноидам, пренилированным производным флороглюцинола (ацифлороглюцинолам), флавоноидам, фенилпропаноидам, кумаринам, органическим кислотам, витаминам и другим природным соединениям. Фитохимический профиль терпеновой фракции *Eucalyptus viminalis* рассмотрен в разрезе химическая структура соединения – диапазон содержания терпенов. В исследованиях последних десятилетий показано, что суммарные экстракты из листьев эвкалипта, а также высокоочищенные фракции соединений обладают высоким уровнем антибактериальной активности, преимущественно в отношении грамположительных бактерий, противовирусными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Особое внимание в обзоре уделено современным подходам к стандартизации листьев эвкалипта прутовидного, фармацевтических субстанций и лекарственных растительных препаратов на основе эвкалипта. Приведенные в обзоре литературы данные могут быть использованы химиками, инженерами-технологами, биологами, фармакологами для решения задач по выделению ценных фракций биологически активных веществ эвкалипта прутовидного в плане разработки технологий получения фармацевтических субстанций растительного происхождения на основе данного вида сырья, а также методических и методологических подходов к анализу их качества.

Ключевые слова: эвкалипт прутовидный, *Eucalyptus viminalis*, *Myrtaceae*, листья, химический профиль, вторичные метаболиты, стандартизация, биологическая активность.

Для цитирования: Халиуллина А.С., Шакирова Д.Х., Хайруллина Л.А., Моргацкая О.В., Угольцова В.Н., Айдова А.В., Хазиев Р.Ш., Саламатин А.А., Куркин В.А. *Eucalyptus viminalis*: химический состав, биологическая активность, стандартизация // Химия растительного сырья. 2024. №1. С. 5–30. DOI: 10.14258/jcprm.20240112698.

Введение

Род Эвкалипт (*Eucalyptus* L'Her.) – многочисленный род вечнозеленых ароматических растений, насчитывающий более 800 видов. Из них большая часть произрастает в климатических зонах с тропическим или субтропическим климатом [1–3]. Впервые название рода *Eucalyptus* было предложено в 1788 году французским ботаником Шарлем Луи Леритье де Брютелем и образовано от греческого «eu» – хорошо, благо и «calyptus» – покрытый, скрывать, что ассоциировано с бутонами, скрытыми под чашелистиками растения. Максимально исчерпывающая классификация видов эвкалиптов сформулирована в 1934 г. ботаником-систематиком Австралии Уильямом Фарис Блэкли. Она демонстрирует широкое многообразие рода с уникальными морфологическими и анатомическими признаками. В течение нескольких десятилетий классификация рода Эвкалипт претерпевала изменения, связанные, в первую очередь, с выделением подродов (*Angophora*, *Corymbia*, *Blakella* и других) [1, 4–6].

* Автор, с которым следует вести переписку.

Родиной эвкалиптов является австралийская флористическая область (Австралия и Тасмания), где они формируют обширные леса. Эвкалиптовые леса – биологические лесные формации семенного или порослевого происхождения с преобладанием эвкалипта в составе древостоев общей площадью свыше 8 млн га. Быстрый рост, качество и природная устойчивость древесины, а также способность продуцировать разнообразные классы вторичных метаболитов позволяют использовать эвкалипты в экономически значимых отраслях промышленности – строительная, целлюлозно-бумажная, текстильная, фармацевтическая, парфюмерно-косметическая и другие [7, 8].

На территории Российской Федерации самым распространенным видом эвкалипта является эвкалипт прутовидный (*Eucalyptus viminalis* Labill.), произрастающий в субтропических районах черноморского побережья Кавказа [9]. Ареал распространения данного вида обусловлен в первую очередь высокой морозостойкостью. Эвкалипт прутовидный переносит температуру вплоть до -10°C . На аллювиальных и красноземных умеренно влажных почвах деревья эвкалипта прутовидного могут достигать высоты 50 м при диаметре ствола около 1 м. Кора дерева гладкая, белая, у основания стволов полностью опадающая или грубая, чешуевидная. Ботаническое описание эвкалипта прутовидного включает в себя морфологические характеристики молодых, промежуточных и взрослых листьев. Молодые листья супротивные, сидячие или стеблеобъемлющие, узко- или широколанцетные, длиной 5–10 см, шириной 1.5–3 см, блестящие, темно- или светло-зеленые. Промежуточные листья очередные, черешковые, широколанцетные или ланцетно-заостренные, длиной 8–27 см, шириной 4–5 см, бледно- или темно-зеленые, плоские или волнистые. Взрослые листья, как и промежуточные, очередные, черешковые, ланцетные, часто серповидные, длиной 11–18 см, шириной 1.5–2 см, или более крупные, бледно-зеленые, плоские или волнистые. Листья эвкалипта прутовидного голые с цельным, ровным или волокнистым краем с многочисленными точками на поверхности, просвечивающими при ярком свете (эфиромасличные вместилища). Цвет листьев эвкалипта прутовидного от светло-зеленого до серовато-зеленого. Иногда листья имеют фиолетовый оттенок и слабый сизоватый налет [10]. Цветки эвкалипта прутовидного собраны в пазушные трехцветковые зонтики. Ножка у зонтика цилиндрическая, длиной 3–6 мм, бутоны сидячие или на цветоножках, яйцевидные или цилиндрические, длиной 5–7 мм, диаметром 4–5 мм, или более крупные; крышечка полушаровидная или коническая, по размеру равна или немного длиннее трубки цветоложа. Пыльники обратнойцевидные, выемчатые на вершине, открываются параллельными щелями. Плоды эвкалипта прутовидного сидячие или на ножках, шаровидные или кубарчатые, длиной 5–6 мм, диаметром 7–8 мм. Встречаются и более крупные экземпляры.

Листья *Eucalyptus viminalis* являются официальным лекарственным растительным сырьем. Оно широко используется в современной медицине, в первую очередь, благодаря выраженным противомикробным и противовоспалительным свойствам. Одной из основных лекарственных форм является настой на основе листьев эвкалипта, который применяют как бактерицидное средство при рините, гингивите, ларингите, а также в рамках ингаляционной терапии заболеваний верхних дыхательных путей (бронхит, пневмония). Кроме того, широко известно использование настоя эвкалипта в качестве лекарственного средства, улучшающего пищеварение и повышающего секрецию пищеварительных желез. На сегодняшний день в России представлен широкий ассортимент лекарственных растительных препаратов на основе листьев эвкалипта прутовидного. Среди них выделим настойку эвкалипта (ООО «НПП Камелия», ООО «Тюльская фармацевтическая фабрика» и другие), «Хлорофиллипт», раствор спиртовой 1% и раствор масляный 2% (ЗАО «Вифитех»), а также таблетки для рассасывания (ЗАО «Вифитех»), широко используемые в качестве противомикробных средств. При комплексном подходе к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей актуально применение лекарственного растительного препарата «Эвкалипта прутовидного листа» (АО «Ст-Медифарм», АО «Красногорсклексредства»). Также часто листья эвкалипта используются в составе ингаляционных сборов: «Ингафитол №2» (АО «Красногорсклексредства»), «Эвкарот» (АО «Ст-Медифарм»), «Элакосепт» (ООО «Фирма Здоровье»), «Элекасол» (АО «Красногорсклексредства»). Описанные лекарственные растительные препараты из листьев эвкалипта прутовидного выпускаются фармацевтическими предприятиями в виде измельченного и порошкованного сырья.

Химический состав листьев эвкалипта прутовидного

Анализ данных литературы о химическом составе метаболитов *Eucalyptus viminalis* демонстрирует разнообразие фитохимического профиля листьев эвкалипта прутовидного: были обнаружены терпеноиды, пренилированные производные флороглюцинола (ацилфлороглюцинолы), флавоноиды, фенилпропаноиды,

кумарины, органические кислоты, витамины и другие природные соединения. Качественный и количественный состав первых двух классов соединений напрямую связан со спектром антимикробной активности листьев эвкалипта прутовидного. В этой связи в обзоре детально рассмотрен химический состав эфирного масла эвкалипта и описано многообразие формилированных производных флороглюцинола.

Эфирное масло

Согласно данным о химическом составе эвкалиптовые масла классифицируют на цинеольные (*Eucalyptus globulis* Labill., *E. viminalis* Labill., *E. australiana* Baker and Smith (*E. radiate* Sieber), *E. polybractea* R.T. Baker), фелландреновые (*E. australiana* var. «B» или *E. phellandra*), пиперитоновые (*E. dives* Schauer var. «A»), геранилацетатные (*E. Macarthuri* Deane et Maiden), цитрально-цитронеллальные (*E. citriodora* Hooker) и лимоненово-цитральные (*E. staigeriana* F. v. M.) [11].

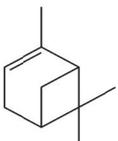
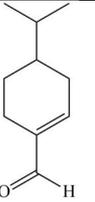
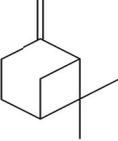
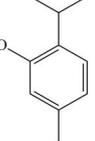
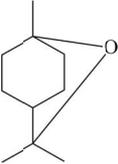
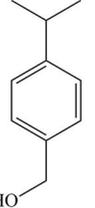
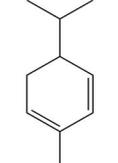
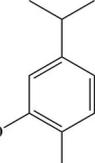
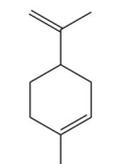
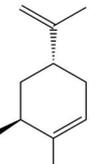
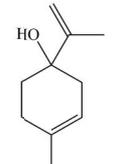
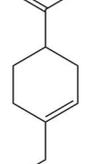
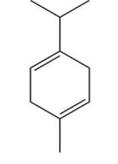
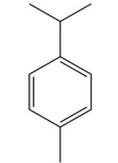
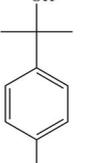
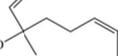
Необходимо отметить, что фитохимический профиль эфирного масла эвкалипта напрямую зависит от физиологических, экологических и генетических особенностей лекарственного растения. Также к факторам, влияющим на химический состав эфирного масла эвкалипта, относят географическое положение, параметры заготовки и условия хранения сырья. Известно, что эфирные масла локализованы во всех частях растений, однако существенно различаются по количественному показателю. Доказано, что в большей степени эфирное масло накапливается в листьях, цветках и бутонах эвкалипта [10, 12].

Согласно литературным данным, впервые эвкалиптовое масло было выделено в 1788 году из *E. piperita* в Сиднее. В последующем многими исследованиями было доказано, что в эфирном масле листьев эвкалипта прутовидного содержатся производные терпенов, органических кислот, углеводов, кумаринов, флавоноидов и дубильных веществ [1].

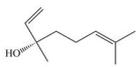
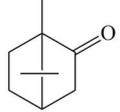
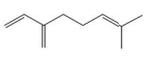
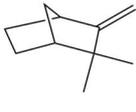
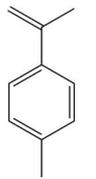
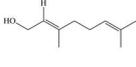
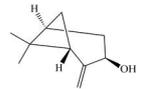
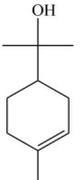
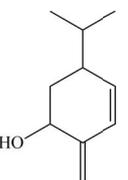
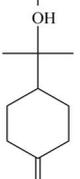
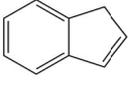
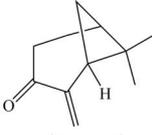
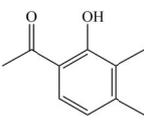
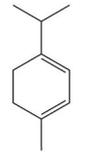
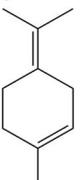
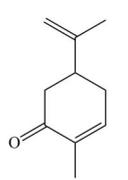
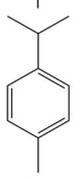
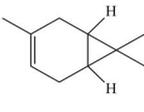
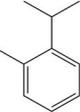
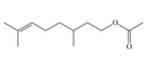
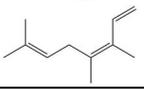
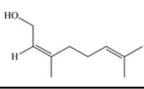
Анализ литературных источников показал, что наиболее широко в эфирном масле эвкалипта прутовидного представлены группы монотерпеновых и сесквитерпеновых производных. Терпены представляют собой обширный класс соединений, классификация которого основана на количестве изопреновых звеньев, присутствующих в их структуре (C₅H₈)_n [13]. Монотерпеноиды состоят из 10 углеродных атомов, составляющих два изопреновых звена, и могут быть разделены на три подгруппы: ациклические, моноциклические и бициклические соединения (табл.). Основными представителями ациклических монотерпенов, содержащихся в эфирном масле листьев *E. viminalis*, являются гераниол, нерол (*цис*-гераниол) и мирцен [14]. Группой ученых под руководством О.Н. Кошевого с использованием метода газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ГЖХ-МС) было установлено, что листья эвкалипта прутовидного содержат около 0.509% гераниола. В свою очередь исследователи из научной группы профессора И.Н. Зилфикарова доказали, что содержание нерола составляет около 0.212% [15, 16]. Исследования по изучению компонентного состава эфирного масла сырья эвкалипта прутовидного показали, что содержание мирцена варьирует от 0.1 до 0.9% [17–20]. Следует отметить присутствие в эфирном масле других соединений из класса ациклических монотерпенов, но в незначительных количествах (табл.).

Преобладающим компонентом эфирного масла листьев *E. viminalis* является 1,8-цинеол (эвкалиптол), который относится к группе моноциклических монотерпенов. В ряде исследований выявленные концентрации эвкалиптола достигали более 70% [15, 17–19, 21–23]. Также к моноциклическим монотерпенам эфирного масла листьев *E. viminalis* относят лимонен и цимен (содержание до 5%), α-терпинеол, куминол и карвакрол (около 1.5%) и другие соединения [15, 17–19, 21–24]. Также исследования в области фитохимического профиля эфирного масла эвкалипта прутовидного доказали высокое содержание бициклических монотерпенов, а именно α-пинена от 12 до 28% в зависимости от анализируемого масла [15, 17–19, 21–23]. К числу метаболитов эвкалипта прутовидного, описанных в опубликованных работах, относят и другие бициклические монотерпены – пинокарвон, камфен, содержание которых составляет около 1% [17–20]. Кроме того, эфирное масло эвкалипта прутовидного содержит моноциклические (элеомол), бициклические (розофолиол, каламенен), трициклические (эпиглобулол, ледол, виридифлорол) сесквитерпены, сесквитерпеновые лактоны (кариофиллен оксид) и другие терпеновые соединения. Преобладающими сесквитерпеновыми производными эвкалипта прутовидного в большинстве исследований являются аромандрен (до 22%), глобулол (до 8%) и спатуленол (до 3%) (табл.) [15, 17, 19, 21, 22, 25].

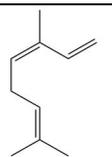
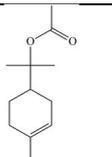
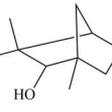
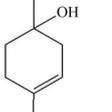
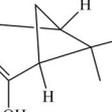
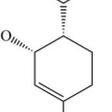
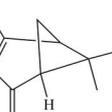
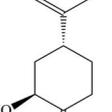
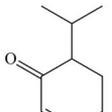
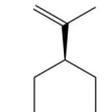
Компоненты эфирного масла листьев эвкалипта прутовидного

№ п/п	Название БАВ	Структурная формула БАВ	Диапазон содержания БАВ, %	Библиографический источник	№ п/п	Название БАВ	Структурная формула БАВ	Диапазон содержания БАВ, %	Библиографический источник
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Монотерпены									
1	α -пинен		6.1–28.2	[17–19, 21–23, 26]	27	фелландраль		0.4	[21]
2	β -пинен		0.1–0.7	[17–19, 21–23, 26]	28	тимол		0.1	[21]
3	1,8-цинеол (эвкалиптол)		34.1–71.083	[17–19, 21–23, 26]	29	куминол		0.3	[21]
4	α -фелландрен		0.115–0.3	[29, 21, 22, 26]	30	карвакрол		0.2	[21]
5	лимонен		0.212–5.443	[17–19, 21–23, 26]	31	<i>транс</i> -карвеол		0.088–0.5	[21, 26]
6	лимонен-4-ол		0.7	[18]	32	изокарвеол		0.1	[23]
7	γ -терпинен		0.164–2.0	[17, 22, 26]	33	терпинен-4-ол (4-терпинеол)		0.274–3.9	[16–19, 21, 22, 26]
8	цимол		3.21	[26]	34	<i>n</i> -цимен-8-ол		0.039	[22]
9	линалоол		0.079–0.099	[17, 21, 26]	35	5,6-декандион		0.036	[22]

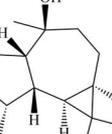
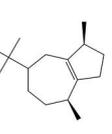
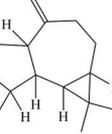
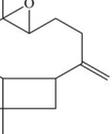
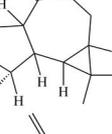
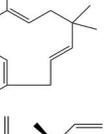
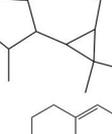
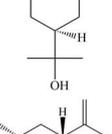
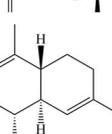
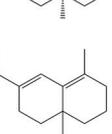
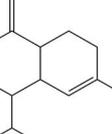
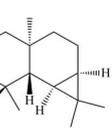
Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10	(+)-линалоол		0.052	[26]	36	α -фенхен		0.018	[22]
11	борнеол		0.076– 0.267	[16, 22, 26]	37	мирцен		0.1–0.9	[17–19, 21]
12	камфен		0.063	[17, 22, 26]	38	дегидро- <i>n</i> - цимен		0.094	[22]
13	гераниол		0.509	[16]	39	<i>транс</i> -пино- карвеол		0.212–3.7	[21, 22]
14	α -терпинеол		0.9–1.6	[16–19, 21]	40	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>n</i> - мента-1(7),5- диен-2-ол		0.067	[22]
15	δ -терпинеол		0.070–0.1	[17, 22]	41	1 <i>H</i> -инден		0.466	[22]
16	пинокарвон		0.085–0.9	[16, 17, 21, 22]	42	1-(2-гид- рокси-3,4-ди- метилфенил) этанон		0.598	[22]
17	α -гуйен		0.1–0.035	[21, 22]	43	α -терпинен		–	[21]
18	терпинолен		0.771	[22, 26]	44	карвон		0.1	[21]
19	<i>n</i> -цимен		0.9–3.4	[16–18, 21, 23]	45	3-карен		–	[27]
20	<i>o</i> -цимен		0.118	[22]	46	цитронелли- лацетат		0.063	[22]
21	<i>цис</i> - <i>o</i> -цимен		0.013	[22]	47	<i>цис</i> -гераниол (нерол)		0.212	[26]

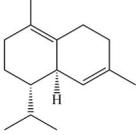
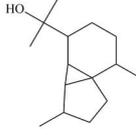
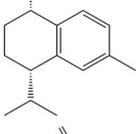
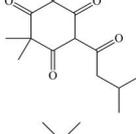
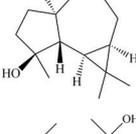
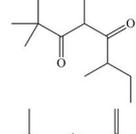
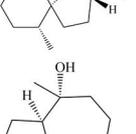
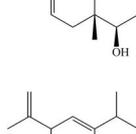
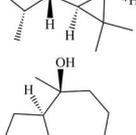
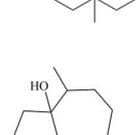
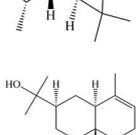
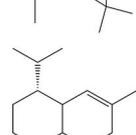
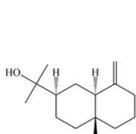
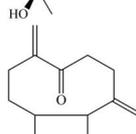
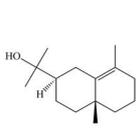
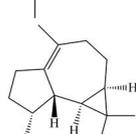
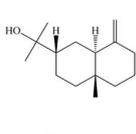
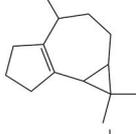
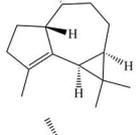
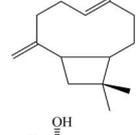
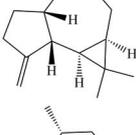
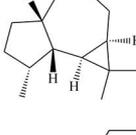
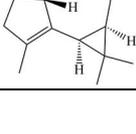
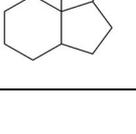
Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
22	β -о-цимен		0.011	[17, 22]	48	α -терпинилацетат		–	[21]
23	фенхол		0.035–0.1	[22, 23]	49	мента-1,8-диен-4-ол		0.2	[23]
24	миртенол		0.3	[21]	50	цис-пиперитол		0.3	[17, 21]
25	вербенон		–	[21]	51	транс-п-мента-1(7),8-диен-2-ол		0.6	[23]
26	пиперитон		0.1	[21, 23]	52	цис-п-мента-1(7),8-диен-2-ол		0.3–0.8	[17, 21]

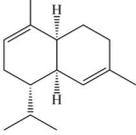
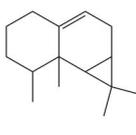
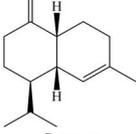
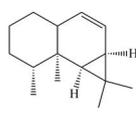
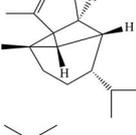
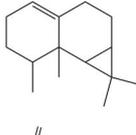
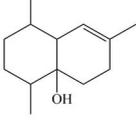
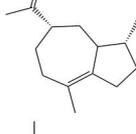
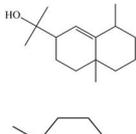
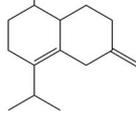
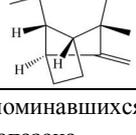
Сесквитерпены

53	виридифлорол		0.881–1.75	[16, 21, 22]	79	гвайол		0.014	[26]
54	аромадендрен		0.294–21.590	[16, 17, 21, 22, 26]	80	кариофилленоксид		1.2	[19]
55	алло-аромадендрен		0.4–3.287	[16, 17, 21, 22, 26]	81	α -хумулен		0.3	[23]
56	(-)-дегидроаромадендрен		0.023–0.23	[16, 26]	82	элебол		–	[27]
57	валенсен		0.094–0.832	[22, 26]	83	β -селинен (β -зудесмен)		0.1–0.156	[21]
58	α -кадинен (α -аморфен)		–	[27]	84	Δ -селинен		0.061	[26]
59	γ -кадинен		0.035–0.201	[22, 26]	85	маалийол		0.3	[21]

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
60	δ-кадинен		0.233– 0.251	[16, 22]	86	кубегбан-11- ол		0.3	[21]
61	каламенен		0.015– 0.279	[22, 26]	87	лептоспер- мон		0.6	[21]
62	спатуленол		0.081–3.1	[17, 21, 22]	88	изолепто- спермон		0.8	[21]
63	агароспирол		0.055	[26]	89	эудесма- 4(15),7-диен- 1-б-ол		0.038	[21]
64	глобулол		3.054– 8.167	[16, 17, 19, 21, 22]	90	селина-5,11- диен		<0.05	[21]
65	эпиглобулол		0.2–1.933	[16, 17, 22]	91	палюстрол		0.142	[22]
66	α-эудесмол		0.2–6.1	[17, 18, 26]	92	α-кадинол		0.106	[22]
67	β-эудесмол		0.197–11.5	[18, 26]	93	кариофилла- 2(12),6-диен- 5-он		0.230	[22]
68	γ-эудесмол		0.177	[26]	94	леден		0.639–1.438	[16, 22]
69	7-эпи-β- эудесмол		0.5	[21]	95	изоледен		0.021 – 0.193	[16, 26]
70	α-гурьюнен		1.372– 1.604	[16, 22]	96	кариофиллен (β-кариофил- лен)		0.5	[19]
71	β-гурьюнен		<0.05	[21]	97	ледол		0.1	[21]
72	γ-гурьюнен		0.169	[22]	98	1-этилиде- ноктагидро- 7α-метил- 1H-инден		0.124	[26]

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
73	α-мууролен		0.089	[22]	99	аристолен		–	[26]
74	γ-мууролен		–	[27]	100	Δ-аристолен		2.537	[26]
75	копаен		0.059– 0.184	[16, 22]	101	каларен		0.407–1.002	[16, 22]
76	кубенол		0.229	[16, 26]	102	α-булнезен		0.2	[23]
77	розифолиоол		0.4–1.172	[16, 21]	103	би- цикло[4.4.0] дек-1-ен		0.191	[22]
78	(+)- лонгифолен		0.018	[26]					

* – для соединений, упоминавшихся только в одном источнике литературы, указано количественное содержание в эфирном масле вне диапазона.

Формилированные производные флороглюцинола (ацифлороглюцинолы)

В начале 80-х годов XX века японскими учеными впервые в растениях рода *Eucalyptus* были обнаружены уникальные как с точки зрения химической структуры, так и фармакологической активности соединения – «формилированные флороглюцинолы» («formylated phloroglucinol compounds»). В работах российских исследователей, активно изучающих производные флороглюцинола эвкалипта прутовидного, за данными соединениями устойчиво закрепился термин «терпеноидные фенолальдегиды» [28–32], что нашло отражение в нормативной документации на сырье эвкалипта (ФС 2.5.0107.18) [33].

Предшественниками (так называемыми родоначальниками) флороглюцинолов у эвкалиптов являются соединения грандинол, выделенный из *E. grandis* и дженсенон – из *E. jensenii* [34–36]. Первым сообщением об открытии в *E. globulus* соединения из класса флороглюцинолов, названного эуглобалием III, стала статья Т. Sawada с соавторами [37]. В дальнейшем были предприняты попытки по препаративному выделению индивидуальных соединений формилированных флороглюцинолов, расшифровки их химической структуры и изучению физико-химических свойств [31, 38–45], а также идентификация данной группы соединений в экстрактах эвкалипта, полученных с помощью различных технологий [7, 46]. Было установлено, что соединения данного класса вторичных метаболитов эвкалиптов являются производными трехатомного спирта – флороглюцина и имеют в химической структуре монотерпеновые и сесквитерпеновые фрагменты. Все формилированные флороглюцинолы имеют в своем составе ароматические фрагменты, отличаются химической структурой боковой цепи и делятся на три группы: эуглобали, макрокарпали и сидероксилонили [36, 47, 48]. Ввиду того, что данные соединения являются по химической структуре «гибридами» терпеноидов с производным фенолальдегида в ряде исследований их причисляют к особой группе изопреноидов сопряженного биосинтеза – формилированным флороглюциноловым меротерпеноидам [49] (рис. 1).

Особенность химического строения эуглобалией заключается в том, что в составе молекул практически всех соединений данной группы имеется хромановый фрагмент. Подобная структура не выполняется только для пяти выделенных эуглобалией [48]. Фенолальдегидный фрагмент молекул эуглобалией соединя-

ется с терпеновыми остатками монотерпеноидной или сесквитерпеноидной природы. В зависимости от природы терпенового фрагмента эуглобали делятся на две подгруппы: монотерпеновые и сесквитерпеновые, что формирует большее химическое разнообразие соединений по сравнению с другими группами ацилфлороглоуцинолов.

Первое соединение из группы макрокарпалей было выделено в 1990 г. из *E. macrocarpa* японскими учеными научной группы М. Murata и названо макрокарпалем А. В своей химической структуре макрокарпалей не имеют хроманового цикла в молекуле и состоят из изопентенилфлороглоуцинола и сесквитерпенового фрагмента [50–55].

Сидероксилонаны были впервые выделены группой ученых под руководством Н. Satoh. Основное отличие химической структуры сидероксилонанов от эуглобалей заключается в том, что терпеновый фрагмент молекул замещен на фенолальдегидный фрагмент. Таким образом, в основе данных соединений лежит 2-фенилхромановый скелет с четырьмя альдегидными группами в положениях С-3, С-5, С-3' и С-5', и изобутиловым заместителем в С-7, а также изопропиловым заместителем в положении С-10. Данную группу соединений также принято называть «димерные ацилфлороглоуцинолы» [48, 56–58].

Исследования в области биогенеза ацилфлороглоуцинолов показали, что в течение биогенетического цикла изучаемых соединений на первом этапе происходит окисление дженсенона и грандинола до *o*-хинонметидов – электрофильных соединений с высоким уровнем реакционной способности. Следующий этап характеризуется циклоприсоединением *o*-хинонметидов к моно- и сесквитерпеновым остаткам по типу реакции Дильса-Альдера (согласованное [4+2]-циклоприсоединение, протекающее между 1,3-диеном и ненасыщенным соединением – диенофилом). В роли диенофила в указанном цикле биогенеза выступает двойная связь моно- или сесквитерпена. (рис. 2) [48, 59]. На рисунке 3 показан биосинтез макрокарпалей эвкалипта: реакция циклоприсоединения происходит с фенолальдегидом в карбокатионной форме; сесквитерпеновый фрагмент (бициклогермакрен) в процессе биогенеза может циклизироваться до скелета глобулола и аромадендрена; при этом ионная форма аромадендрена перегруппировывается и циклизуется с основной молекулой фенолальдегида. Разнообразие аддуктов химических реакций циклоприсоединения формируется, в первую очередь, за счет разнообразия терпеновых остатков.

Результаты исследований по изучению химического состава сырья *Eucalyptus viminalis* не являются однозначными. Например, в обзоре, посвященном изучению состава фенолальдегидной фракции сырья эвкалипта прутювидного [47], признается наличие соединений всех трех подгрупп: макрокарпалей, эуглобалей и сидероксилонанов. В результатах исследования под руководством W. Foley [47] с помощью анализа молекулярных весов индивидуальных компонентов *E. viminalis*, полученных методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС), утверждается, что соединения принадлежат к макрокарпалам А, В, D, E, F, H, am-1 (эвкалиптон), моно- и сесквитерпеновым эуглобалам и сидероксилонанам. Однако в работе В.М. Eshler с соавторами [46] с помощью масс-спектрометрии доказано наличие в химическом составе эвкалипта прутювидного только одного соединения, относящегося к формирированным производным флороглоуцинола – эувималия-1. При этом при доказательной расшифровке строения данного соединения авторы работы [46] ссылаются на исследования научной группы под руководством А.А. Савиной [31] и причисляют эувималия-1 к макрокарпалу am-1 (эвкалиптону). Однако при детальном изучении химической структуры эувималия-1 [60] можно сделать вывод о близости его стереохимии к макрокарпалам А, В с отличиями в части структуры некоторых заместителей. В других работах [7, 61], посвященных детектированию формирированных производных флороглоуцинола методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (УВЭЖХ-МС) было подтверждено наличие макрокарпалей А, В, С, G, I, J, N, L и сидероксилонанов А, В, С. При этом исследования под руководством В.М. Dos Santos [7] продемонстрировали наличие в составе листьев и цветков эвкалипта прутювидного 43 неидентифицированных производных флороглоуцинола, 13 из которых были найдены только в цветках. Авторы многочисленных исследований подтверждают, что максимум адсорбции флороглоуциноловых производных приходится на пределы длин волн от 275 до 278 нм. Также доказано, что в количественном соотношении среди флороглоуциноловых производных *E. viminalis* преобладают макрокарпалей, доминирующим из которых является макрокарпаль А [7, 61]. Учитывая, что большинство флороглоуциноловых производных остаются до сих пор не идентифицированными, состав фракции данных соединений в листьях эвкалипта прутювидного требует дальнейшего изучения как с позиции расшифровки структуры индивидуальных ацилфлороглоуцинолов, так и с точки зрения их количественного соотношения в составе фракции.

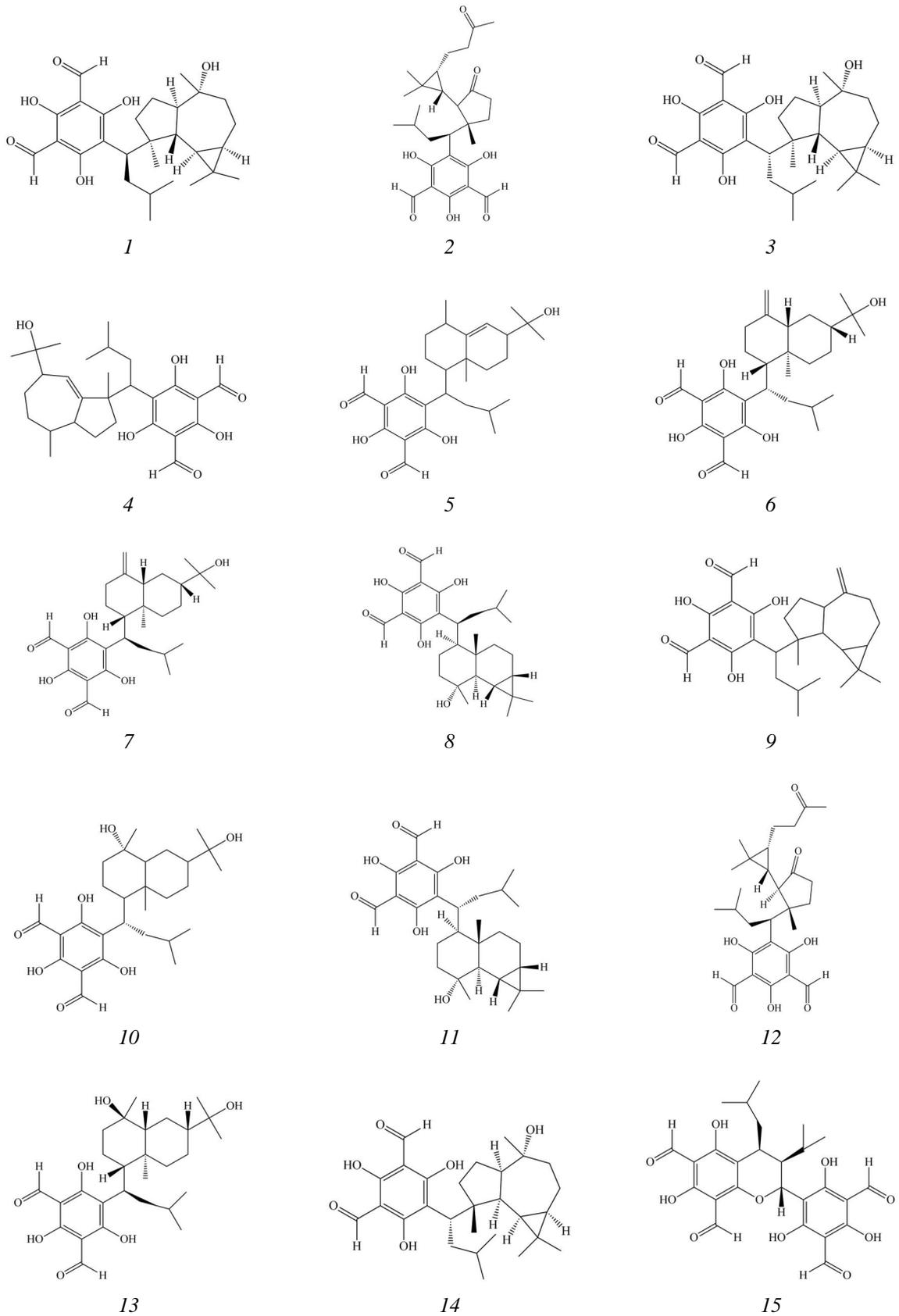


Рис. 1. Флороглюциновые производные, обнаруженные в листьях *Eucalyptus viminalis*:

1 – макрокарпаль А, 2 – макрокарпаль aml, 3 – макрокарпаль В, 4 – макрокарпаль D, 5 – макрокарпаль Е, 6 – макрокарпаль H, 7 – макрокарпаль К, 8 – макрокарпаль М, 9 – макрокарпаль G, 10 – макрокарпаль J, 11 – макрокарпаль L, 12 – макрокарпаль N, 13 – макрокарпаль I, 14 – зувималь, 15 – сидероксилональ А

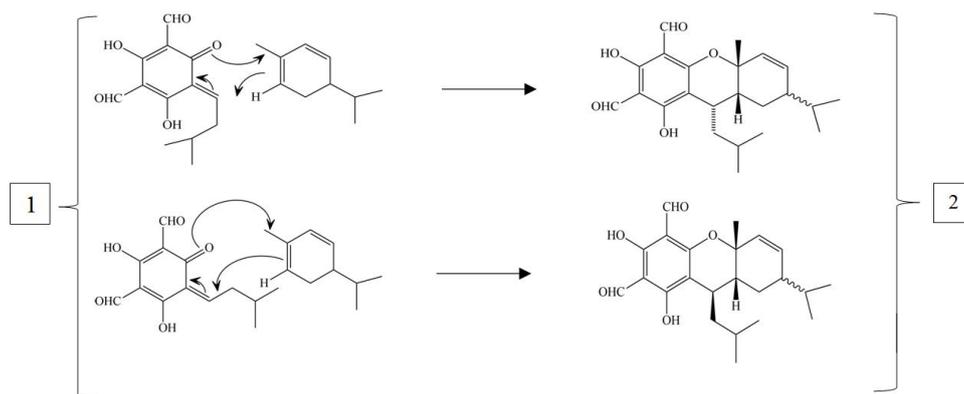


Рис. 2. Схема биосинтеза эуглобелей по типу реакции Дильса-Альдера [48]: 1 – региоизомеры О-хинонметида, 2 – изомеры эуглобеля-1a1

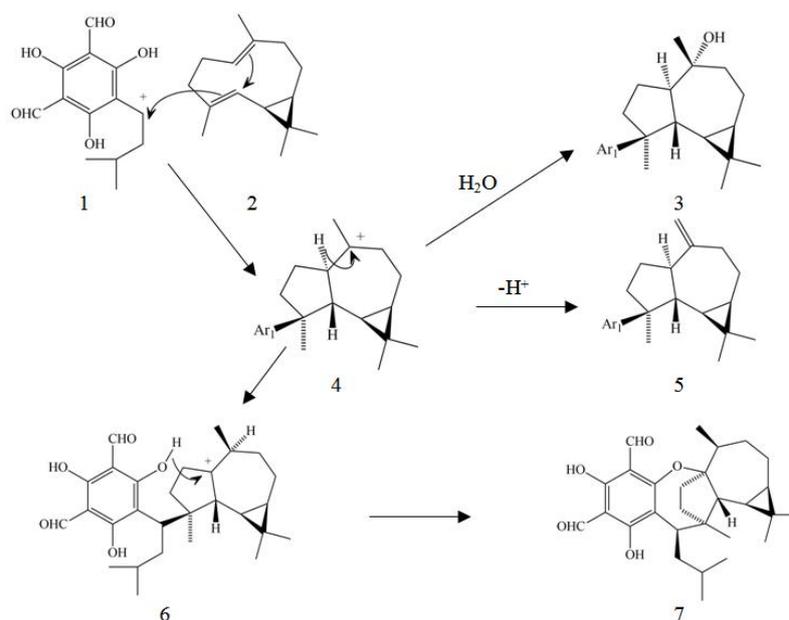


Рис. 3. Схема биосинтеза макрокарпалей [48]: 1 – фенолальдегид (Ar_1^+), 2 – бициклогермакрен, 3 – глобулол, 4 – ионная форма аромадендрена, 5 – аромадендрен, 6 – катионная форма макрокарпалей, 7 – макрокарпаль

В вопросах препаративного выделения ацилфлороглюцинолов [30, 31, 47] ученые-исследователи сходятся во мнении, что выделение индивидуальных соединений этого класса крайне затруднительно по ряду причин. Во-первых, отсутствуют запатентованные технологические схемы очистки для получения флороглюцинолов высокой степени чистоты; во-вторых, для выделения индивидуальных веществ фенолальдегидов характерен низкий технологический выход (из кг сырья эвкалипта получают не более нескольких мг вещества). В этой связи особую популярность получило направление по выделению высокоочищенных субстанций из листьев эвкалипта прутовидного, особый вклад в развитие которого внесли отечественные ученые А.А. Савина, И.Н. Зилфикаров, Р.Ш. Хазиев и др. [30, 31, 62–65]. Одной из самых значимых разработок ученых стал препаративный метод выделения и очистки фармацевтической субстанции растительного происхождения, насыщенной терпеноидными фенолальдегидами – эвкалимина – на базе Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) [31, 65].

Локализация ацилфлороглюцинолов в сырье

С точки зрения препаративного выделения формилированных флороглюцинолов, а также разработок методик оценки количественного содержания в различных частях эвкалипта прутовидного (листья, цветки,

бутоны) интерес исследователей вызывают вопросы локализации биологически активных веществ эвкалипта. На сегодняшний день популярным методом для изучения локализации вторичных метаболитов в растительном материале является масс-спектрометрия с совмещенной матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-MSI) [7, 66–69]. MALDI-MSI – ионизационный метод исследования, который использует матрицу поглощающей энергии лазера, чтобы создать ионы для больших молекул с минимальной их фрагментацией, что может быть применено для формируемых производных флороглюцинола.

Для листьев *E. viminalis* было доказано, что ацилфлороглюцинолы локализованы внутри эфиромасличных вместилищ (эндогенных «встроенных» желез), а также для некоторых желез – в их эпидермальном слое. Локализация внутри эндогенных желез сводится к пространственному распределению флороглюциноловых производных: доказано, что в просвете железы находятся соединения с более высокими показателями m/z (соотношения массы к заряду частиц), а с более низкими – по внешнему периметру железы [7]. Также в ряде работ высказывается предположение о том, что фенолальдегиды эпидермального слоя железы формируют метаболитный тракт, по которому они могут выделяться из листьев эвкалипта прутовидного.

В последнее время вторичные метаболиты, локализованные в эфиромасличных структурах листьев эвкалипта прутовидного, рассматривают как единый липофильный комплекс соединений, взаимодействующий между собой в процессе метаболизма в растительных клетках. В этой связи интересен научно обоснованный факт, что содержание формируемых производных флороглюцинола коррелирует с содержанием 1,8-цинеола в эфирном масле различных видов эвкалиптов, в том числе эвкалипта прутовидного [46, 47]. К примеру, в работах [46, 47] на 15 деревьях *E. viminalis* и *E. melliodora* доказано, что концентрация макрокарпалей и сидероксилонелей в сырье напрямую зависит от концентрации 1,8-цинеола.

Полифенольные соединения (флавоноиды, дубильные вещества, кумарины и другие)

Изучение фитохимического профиля листьев *E. viminalis* позволяет получить представление не только о содержании компонентов эфирного масла, но и других фенольных соединений. Многообразие фенольных соединений эвкалипта прутовидного представлено следующими классами: простыми фенолами (фенолкарбоновыми кислотами), фенилпропаноидами (гидроксикоричными кислотами), флавоноидами, кумаринами, дубильными веществами.

Детально полифенольный состав листьев эвкалипта прутовидного изучен в работах S.C. Santos, O.M. Кошевого, Л.В. Павловой с соавторами [9, 70–73]. Авторы идентифицировали 2 соединения, относящихся к фенолкарбоновым кислотам – галловая и эллаговая кислота, 5 производных гидроксикоричных кислот (*n*-кумаровая, кофейная, феруловая, хлорогеновая, неохлорогеновая кислота) (рис. 4). Флавоноидная фракция эвкалипта прутовидного представлена 10 идентифицированными флавоноидами и их гликозидными формами: эвкалиптин (5-гидрокси-7,4-диметокси-6,8-диметилфлавоноид), лютеолин, мирицетин, кемферол, кверцетин, гиперозид, изорамнетин, изокверцитрин, астрагалин, изорамнетин 3-О-β-D-глюкопиранозид [74]. В работе [70] было идентифицировано 6 кумаринов (кумарин, умбеллиферон, скополетин, скополлин, скиммин, дафноретин). Среди дубильных веществ химическая структура установлена для педункулагина, 1,2,3-три-О-галлоил-4,6-О-S-ННДР-β-глюкозы (рис. 5).

Также среди обнаруженных в листьях эвкалипта прутовидного метаболитов следует отметить три-терпеноиды (урсоловая и олеаноловая кислоты), органические кислоты (винная кислота, яблочная кислота), аминокислоты, полисахариды.

Биологическая активность

Химический состав листьев эвкалипта прутовидного демонстрирует большое разнообразие групп биологически активных соединений, которые имеют значительный фармакогностически обоснованный потенциал для медицинского применения.

Антимикробная активность

На протяжении многих лет эфирное масло эвкалипта прутовидного используется в качестве противомикробной фармацевтической субстанции. Доказано, что эвкалиптовое масло обладает высоким уровнем антибактериальной активности в отношении *Staphylococcus aureus*, *methicillin-resistance Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Candida*

albicans. В ряде экспериментов установлено, что минимальная ингибирующая концентрация эфирного масла эвкалипта в газовой фазе существенно ниже, чем в жидком состоянии [35, 75]. Особый интерес у исследователей вызывает показанная в серии экспериментов *in vitro* антибактериальная активность эфирного масла эвкалипта в отношении биопленок микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *methicillin-resistance Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) [76].

Антимикробная активность эфирного масла эвкалипта прутовидного связана с химическим составом терпеновой фракции, особенно с содержанием моноциклического монотерпена - 1,8-цинеола [22, 77–79]. Также следует отметить, что антибактериальная активность индивидуальных соединений эфирного масла показала, что более выраженный бактерицидный эффект оказывают комбинации 1,8-цинеола с другими ведущими терпеноидами эфирного масла (аромадендрен, глобулол, камфен, α -пинен, лимонен), что демонстрирует синергетический эффект терпеноидов по отношению друг к другу. Например, доказано, что в субингибирующих дозах 1,8-цинеол и аромадендрен в комбинации демонстрируют синергизм при отсутствии значимых побочных и антагонистических эффектов [76, 80].

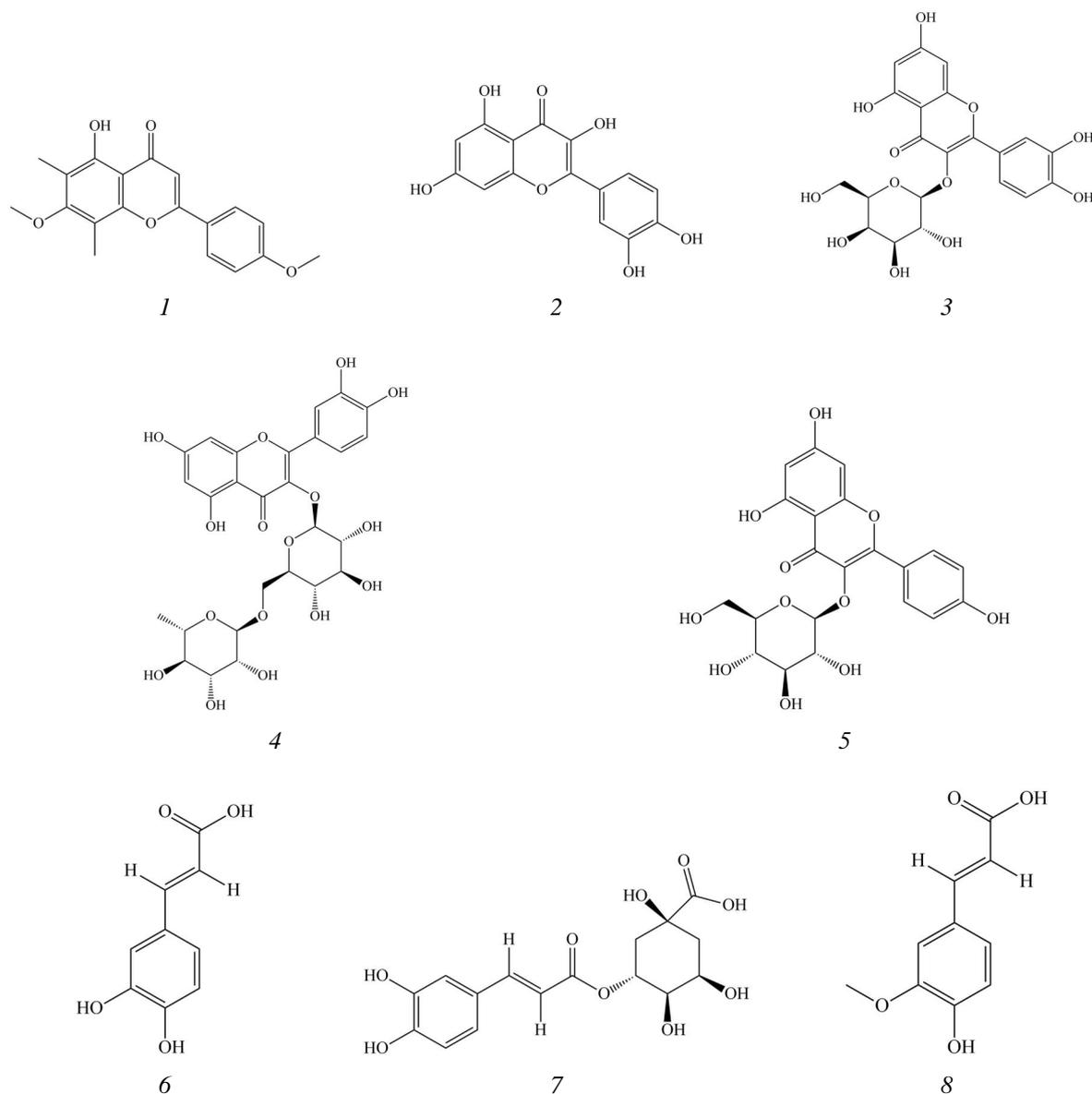


Рис. 4. Фенольные метаболиты листьев *E. viminalis*: флавоноиды: 1 – эвкалиптин, 2 – кверцетин, 3 – гиперозид, 4 – рутин, 5 – астрагалин; фенолпропаноиды: 6 – кофейная кислота, 7 – хлорогеновая кислота, 8 – феруловая кислота

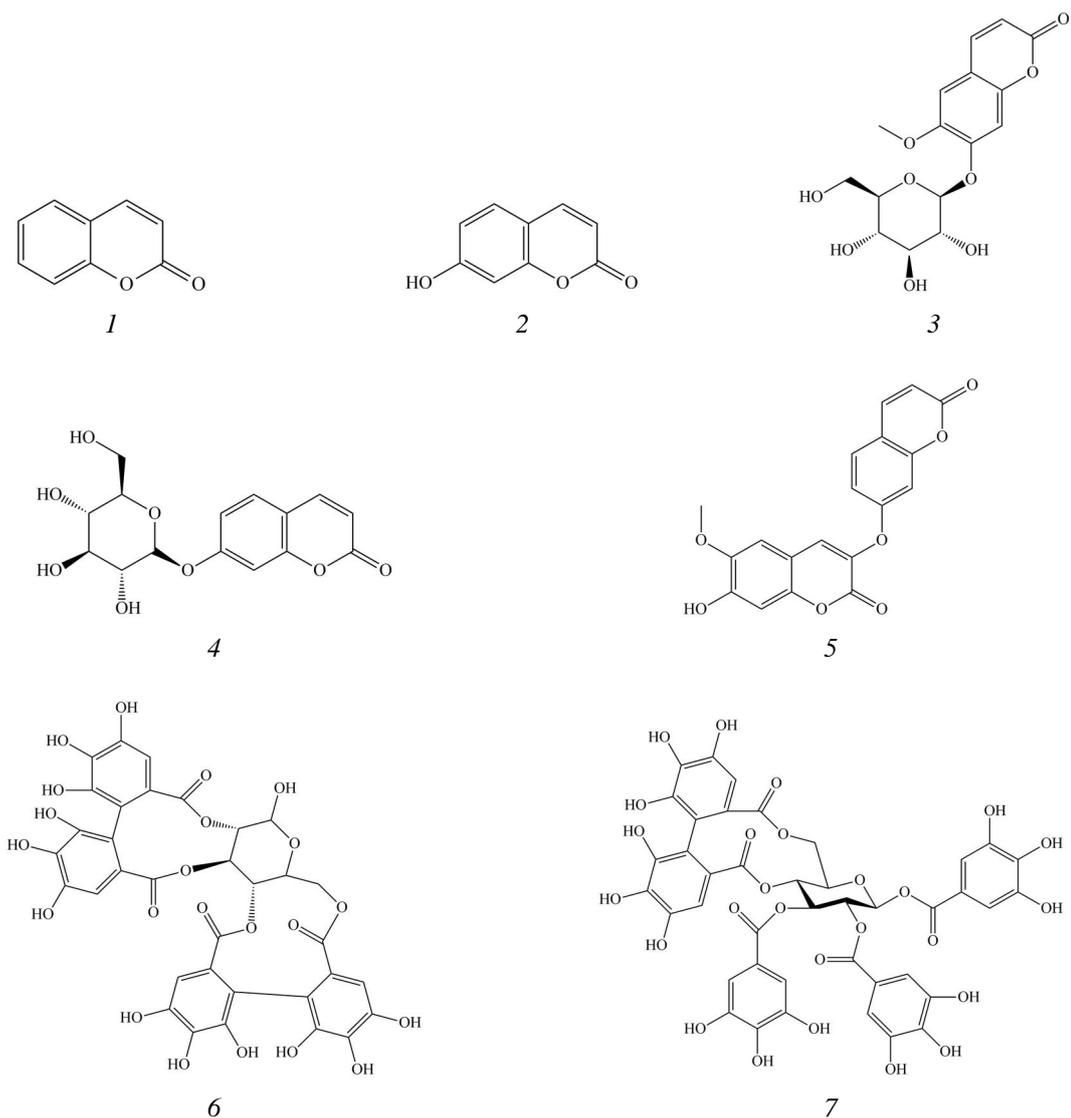


Рис. 5. Фенольные метаболиты листьев *E. viminalis*: кумарины: 1 – кумарин, 2 – умбеллиферон, 3 – скополин, 4 – скиммин, 5 – дафноретин; дубильные вещества: 6 – педункулагин, 7 – 1,2,3-три-О-галлоил-4,6-О-S-ННДР-β-глюкоза

В ряде работ [48, 78, 81–85] при изучении антимикробной активности экстрактов, полученных из листьев эвкалипта прутовидного с использованием различных растворителей (метанол-дихлорметан, (1 : 1); спирт этиловый 50%), было доказано, что экстракты в значительной степени ингибируют рост широкого спектра грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *methicillin-resistance Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis vancomycin-resistant Enterococcus faecalis Alicyclobacillus acidoterrestris*, *Propionibacterium acnes*), грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans*) и других грибов (*Aspergillus parasiticus*, *Mucor ramannianus* and *Fusarium culmorum*). При этом в целом антимикробную активность суммарных (галеновых) экстрактов из листьев эвкалипта прутовидного связывают с высоким содержанием терпеноидов и ацилфлороглюцинолов. Полный профиль антимикробной активности экстрактов, полученных на основе листьев *E. viminalis* представлен на рисунке 6.

С точки зрения антимикробной активности интерес представляют противомикробные фармацевтические субстанции на основе листьев эвкалипта прутовидного. Больше всего экспериментальных данных по микробиологическому скринингу субстанций опубликовано для субстанции, полученной в ВИЛАР – эвкалимина [65]. Эвкалимин – аморфный порошок серовато-кремового цвета со специфическим запахом исходного сырья – листьев эвкалипта прутовидного. При разработке подходов к контролю качества эвкалимина

авторами запатентованной технологии получения была предложена биологическая стандартизация по количественной оценке антимикробной активности эвкалимина в отношении *Bacillus subtilis*. Активность эвкалимина в отношении тест-культуры составила 147 единиц действия (ЕД). В последовавших работах [86–88] было показано, что эвкалимин оказывает бактериостатическое действие в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Эвкалимин ингибирует рост грамположительных бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracoides*, *Corynebacterium diphtheriae*. Также в серии экспериментов на клинических штаммах эвкалимин продемонстрировал активность в отношении грамотрицательных бактерий рода *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Citrobacter* и *Proteus*. Оценка химиотерапевтической эффективности эвкалимина *in vivo* на экспериментальных моделях локализованного инфекционного процесса, вызванного *Staphylococcus aureus* (инфицированная рана, гнойная язва и стафилококковый вагинит), показала, что сроки заживления и площади поражения ран, подлежащих лечению эвкалимином, были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, которая получала лечение 1% раствором хлорофиллипта, и группой без лечения [86].

Доказанный высокий уровень антимикробной активности эвкалимина *in vitro*, а также доклинические испытания на различных моделях инфекционного процесса позволили проводить разработки лекарственных препаратов с использованием в качестве активного компонента эвкалимина [62, 89, 90]. Разработанные лекарственные формы (растворы, мази, суппозитории, карандаши и т.д.) широко применяются в комплексной терапии острых и хронических гнойно-воспалительных процессов верхних дыхательных путей, лечения стрепто- и стафилодермий, вульгарных угрей, стоматитов и пародонтитов, а также при гинекологических, урологических и проктологических заболеваниях инфекционной этиологии [87, 88].

В 2022 г. А.С. Халиуллиной с соавторами была запатентован способ получения и фармацевтическая субстанция на основе листьев эвкалипта прутовидного, обладающая антибактериальной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* (в том числе метициллинрезистентных штаммов), *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus parasanguinus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus anginosus* [64].

Также на основе листьев эвкалипта прутовидного были разработаны комбинированные противомикробные фармацевтические субстанции («Дентос», «Зверкаллит», «Ректофит 1», «Ректофит 2») [92–95]. Субстанции были использованы как активные противомикробные компоненты лекарственных форм (растворы, таблетки, леденцы, суппозитории, мази, гели, пластыри, спреи) [92, 93, 95–98] для лечения широкого спектра заболеваний в стоматологии, отоларингологии, гинекологии, урологии, проктологии, дерматологии и других областях. Разработанные лекарственные препараты обладают активностью в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*) и грамотрицательных (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) бактерий, а также в отношении микроскопических грибов рода *Candida*.

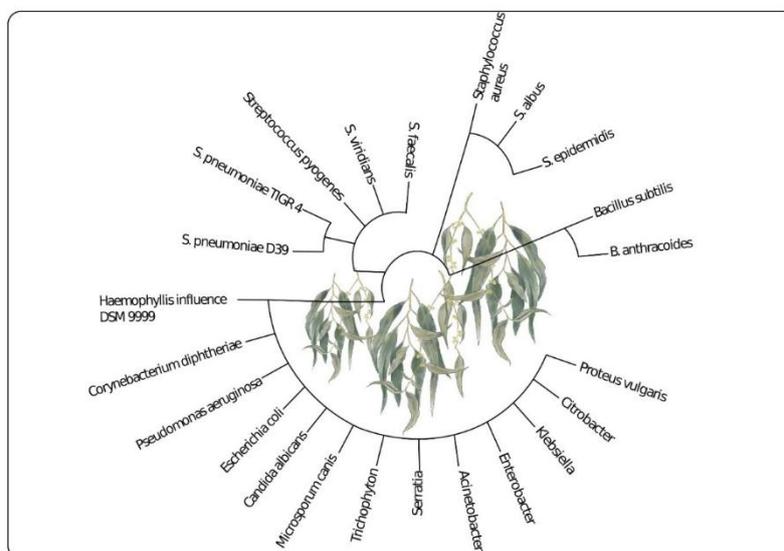


Рис. 6. Спектр антимикробной активности экстрактов на основе листьев *E. Viminalis*

Противовоспалительная активность

Эфирное масло различных видов эвкалипта традиционно используется как противовоспалительное средство. Механизм противовоспалительной активности доминирующего компонента терпеновой фракции листьев эвкалипта прутовидного – 1,8-цинеола – связан, в первую очередь, с ингибированием метаболизма арахидоновой кислоты и, как следствие, снижением уровня лейкотриена В₄ (LTB₄) и простагландина Е₂ (PGE₂). В работах [99, 100] в рамках клинических исследований доказано, что при высоких концентрациях (1.5 мкг/мл) 1,8-цинеол снижает секрецию липополисахарид-стимулированных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерлейкина IL1β, интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-8 (IL-8)). Также в сочетании с терапией будесонида и/или формотерола при бронхиальной астме было выявлено улучшение функции легких пациентов и показателей качества жизни в целом, что является особенно значимым при долгосрочной терапии.

В ряде работ проводилась оценка противовоспалительной активности лекарственных форм (мази, пластыри и др.) с фитосубстанциями на основе листьев эвкалипта прутовидного. В работе [90] была проведена оценка на модели термического ожога (модель острого воспаления, вызванного физическим флогогеном). Тестируемые лекарственные препараты (испытуемый – карандаш с 0.5% раствором эвкалимина, образец сравнения – мазь календулы гомеопатическая и плацебо – основа мягкой лекарственной формы) наносились на ожоговую поверхность белых мышей 1 раз в сутки в течение 21 дня. Полная эпителизация зоны ожога была достигнута на 19 сутки для испытуемого препарата, для образца сравнения и плацебо на 21 сутки, что подтвердило значимый противовоспалительный эффект разработки. В цикле научно-экспериментальных работ [95, 96] по оценке противовоспалительной активности лекарственных форм с густым экстрактом эвкалипта прутовидного (мази, диадерматического пластыря и спрея) на модели каолинового отека конечностей крыс показано, что они оказывают противовоспалительное действие и снижают отек лапки во все часы наблюдения по сравнению с контролем (группа животных без лечения). Противовоспалительное действие было в одинаковой степени выражено в группе животных, получавших лечение тестируемыми препаратами и препаратами сравнения. В качестве препаратов сравнения использовали мягкие лекарственные формы синтетического («Метилурацил», 10% мазь для наружного применения, «Троксевазин», 2% гель для наружного применения) и природного происхождения («Календула», мазь для наружного применения гомеопатическая).

Противовоспалительная активность листьев эвкалипта прутовидного обусловлена терпеновыми и полифенольными соединениями [101].

Часто в исследованиях последних лет при разработке новых лекарственных форм с противовоспалительным действием используются комбинации фармацевтических субстанций на основе листьев эвкалипта прутовидного (эфирное масло эвкалипта, эвкалимин, экстракты эвкалипта и другие) как с природными, так и синтетическими субстанциями. Полученные фармацевтические композиции имеют подтвержденный потенциал в борьбе с воспалительным процессом и обладают потенцирующим эффектом по сравнению с применением отдельных активных компонентов [97, 102].

Другие виды биологической активности (противовирусная, антиоксидантная)

Фармацевтические субстанции, галеновые препараты и индивидуальные соединения эвкалипта прутовидного обладают высоким уровнем антиоксидантной активности: связывают пероксильные свободные радикалы в организме человека. Общая антиоксидантная способность (total antioxidant capacity) выше у суммарных экстрактов на основе листьев *E. viminalis*, что обусловлено полнотой экстрагирования вторичных метаболитов сырья. В экспериментах доказано, что выделенные бинарные смеси терпеноидов эфирного масла обладают не только синергетическим взаимодействием, но и могут быть антагонистами по отношению друг к другу [76, 103–106].

Эфирное масло эвкалипта прутовидного широко применяется для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемых вирусами. Исследования *in vitro* и *in vivo* четко демонстрируют, что основным механизмом вирицидного действия эфирного масла эвкалипта является прямое действие компонентов на свободные вирионы и, как следствие, ингибирование связывания, проникновения, внутриклеточной репликации и высвобождения вируса из клеток-хозяев [64, 107–109].

Стандартизация листьев эвкалипта прутовидного и лекарственных средств на их основе

Согласно действующей нормативной документации – Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания – стандартизация листьев эвкалипта прутовидного базируется на определении групп биологически активных соединений терпеновой фракции эвкалипта. Обнаружение терпенов проводят с помощью химической реакции сухого остатка, полученного выпариванием суммарного спиртового извлечения из листьев эвкалипта прутовидного, с раствором ванилина в концентрированной серной кислоте. Количественно в сырье оценивают содержание эфирного масла и фенолальдегидов терпеноидов в пересчете на эвкалимин методом спектрофотометрии. Однако в последнее время в вопросах стандартизации листьев эвкалипта прутовидного возникает ряд противоречий, базирующихся, в первую очередь, на несоответствии подходов к стандартизации сырья принципам сквозной стандартизации. Данный принцип основан на том, что биологически активные соединения, ответственные за основные фармакологические свойства, должны оцениваться качественно и количественно одними и теми же методами в лекарственном растительном сырье и в лекарственных растительных препаратах, включая фармацевтические субстанции и лекарственные формы на их основе. Например, несмотря на то, что в действующей Государственной фармакопее РФ XIV издания принято спектрофотометрическое количественное определение фенолальдегидов в сырье, в лекарственных препаратах (Хлорофиллипт®, раствор для приема внутрь и местного применения спиртовой 1%, «Хлорофиллипт»®, раствор масляный 2%) количественная стандартизация проводится по сумме хлорофиллов либо сводится к оценке титра антибактериальной активности в отношении *Staphylococcus aureus* [28, 64]. В свою очередь, стандартизация настойки эвкалипта проводится по сумме фенолальдегидов терпеноидов методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 276 ± 3 нм.

Новые аналитические методики листьев эвкалипта прутовидного, фармацевтических субстанций («Хлорофиллипт, экстракт густой»; «Флорофелипт, экстракт густой»), лекарственных препаратов («Хлорофиллипт®, раствор для приема внутрь и местного применения спиртовой 1%», «Хлорофиллипт®, раствор для местного применения масляный 2%», «Хлорофиллипт®, таблетки для рассасывания, 25 мг»; «Флорофелипт, раствор спиртовой») на их основе были предложены в работах И.Н. Зилфикарова, Р.Ш. Хазиева, А.С. Халиуллиной с соавторами [26, 28, 29, 64]. Качественная идентификация предполагает использование хромогенных реактивов, способных проявлять фенолальдегиды на хроматограмме (растворы 2,4-динитрофенилгидразина, железоммонийных квасцов, железа (III) хлорида, фосфорно-молибденовой кислоты, серной кислоты и ванилина). Методики количественного анализа предполагают избирательное экстрагирование фенолальдегидов органическими растворителями (хлороформ, гексан) и спектрофотометрию аликвоты растворов при длине волны 278 ± 3 нм. В качестве стандартного образца используется Государственный стандартный образец эвкалимина. Несмотря на высокий интерес исследователей к флороглюциноловым производным эвкалипта прутовидного, мировым научным сообществом признается вклад суммы терпеноидов эфирного масла в биологическую активность эвкалипта и препаратов на его основе, в большей степени доминирующего компонента – 1,8-цинеола. В этой связи фармакогностически обоснованным вариантом стандартизации листьев эвкалипта прутовидного может стать сочетанный способ стандартизации по доминирующему компоненту эфирного масла – 1,8-цинеолу и сумме терпеноидных фенолальдегидов.

Заключение

Анализ литературных данных показал, что листья эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis*) содержат комплекс биологически активных соединений: терпеноиды, пренилированные производные флороглюцинола (ацифлороглюцинолы), флавоноиды, фенилпропаноиды, кумарины, органические кислоты, витамины и другие природные соединения. Для отдельных классов соединений эвкалипта прутовидного в работах доказана различная биологическая активность, причем особое внимание уделяется противомикробной активности доминирующих в листьях эвкалипта соединений. В этой связи фармакогностически обоснованным вариантом стандартизации листьев эвкалипта прутовидного может стать сочетанный способ стандартизации по доминирующему компоненту эфирного масла – 1,8-цинеолу и сумме терпеноидных фенолальдегидов. Перспективным направлением является разработка новых противомикробных фармацевтических субстанций на основе листьев эвкалипта прутовидного, а также единых методических и методологических подходов к анализу их качества.

Финансирование

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» Казанского (Приволжского) федерального университета.

Раздел «Локализация ацилфлороглюцинолов в сырье» подготовлен при поддержке гранта РФФ №22-71-00080.

Конфликт интересов

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Открытый доступ

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы дадите соответствующие ссылки на автора(ов) и источник и предоставите ссылку на Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

Список литературы

1. Coppen J.W. *Eucalyptus: The Genus Eucalyptus*. Taylor & Francis, 2002. 464 p.
2. Salehi B., Sharifi-Rad J., Quispe C., Llaique H., Villalobos M., Smeriglio A., Trombetta D., Ezzat S.M., Salem M.A., Zayed A., Salgado Castillo C.M., Yazdi S.E., Sen S., Acharya K., Sharopov F., Martins N. Insights into Eucalyptus genus chemical constituents, biological activities and health-promoting effects // *Trends Food Sci Technol*. 2019. Vol. 91. Pp. 609–624. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.08.003.
3. Thornhill A.H., Crisp M.D., Külheim C. A dated molecular perspective of eucalypt taxonomy, evolution and diversification // *Australian Systematic Botany*. 2019. Vol. 32. Pp. 29–48.
4. Brooker M.I.H. A new classification of the genus Eucalyptus L'Her. (Myrtaceae) // *Australian Systematic Botany*. 2000. Vol. 13. Pp. 79–148.
5. Nicolle D., Jones R. A revised classification for the predominantly eastern Australian Eucalyptus subgenus Symphyomyrtus sections Maidenaria, Exsertaria, Latoangulatae and related smaller sections (Myrtaceae) // *Telopea*. 2018. Vol. 21. Pp. 129–145. DOI: 10.7751/telopea.2571.
6. Bayly M.J., Rigault P., Spokevicius A., Ladiges P.Y., Ades P.K., Anderson C., Bossinger G., Merchant A., Udovicic F., Woodrow I.E., Tibbits J. Chloroplast genome analysis of Australian eucalypts – Eucalyptus, Corymbia, Angophora, Allosyncarpia and Stockwellia (Myrtaceae) // *Molecular Phylogenetic and Evolution*. 2013. Vol. 69. Pp. 704–716. DOI: 10.1016/j.ympev.2013.07.006.
7. Santos B.M., Zibrandtsen J.F.S., Gunbilig D., Sørensen M., Cozzi F., Boughton B.A., Heskes A.M., Neilson E.H.J. Quantification and Localization of Formylated Phloroglucinol Compounds (FPCs) in Eucalyptus Species // *Frontiers in Plant Sci*. 2019. Vol. 10. P. 186. DOI: 10.3389/fpls.2019.00186.
8. Grattapaglia D., Vaillancourt R.E., Shepherd M., Thumma B.R., Foley W., Külheim C., Potts B.M., Myburg A. Progress in Myrtaceae genetics and genomics: Eucalyptus as the pivotal genus // *Tree Genetics & Genomes*. 2012. Vol. 8. Pp. 463–508. DOI: 10.1007/s11295-012-0491-x.
9. Павлова Л.В., Платонов И.А., Новикова Е.А., Никитченко Н.В. Хромато-масс-спектрометрический анализ эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill) с использованием различных способов пробоподготовки // *Аналитика и контроль*. 2013. Т. 17. №3. С. 304–313.
10. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов): для студентов, обучающихся по специальности 060108 (040500) – «Фармация». 2-е изд., перераб. и доп. Самара, 2007. 1239 с.
11. Ieri F., Cecchi L., Giannini E., Clemente C., Romani A. GC-MS and HS-SPME-GC×GC-TOFMS Determination of the Volatile Composition of Essential Oils and Hydrosols (By-Products) from Four Eucalyptus Species Cultivated in Tuscany // *Molecules*. 2019. Vol. 24. P. 226. DOI: 10.3390/molecules24020226.
12. Sharmeen J.B., Mahomoodally F.M., Zengin G., Maggi F. Essential Oils as Natural Sources of Fragrance Compounds for Cosmetics and Cosmeceuticals // *Molecules*. 2021. Vol. 26. P. 666. DOI: 10.3390/molecules26030666.
13. Ludwiczuk A., Skalicka-Woznak K., Georgiev M.I. Chapter 11 – Terpenoids // *Pharmacognosy*. Elsevier, 2017. Pp. 233–266. DOI: 10.1016/B978-0-12-802104-0.00011-1.
14. Saeidnia S., Gohari A.R. Chapter 6 – Trypanocidal Monoterpenes: Lead Compounds to Design Future Trypanocidal Drugs // *Studies in Natural Products Chemistry*. 2012. Vol. 37. Pp. 173–190. DOI: 10.1016/B978-0-444-59514-0.00006-7.
15. Зилфикаров И.Н., Алиев А.М. Сравнительное фитохимическое исследование эфирного масла и сверхкритического флюидного CO₂-экстракта из листьев эвкалипта прутовидного // *Сверхкритические флюиды: теория и практика*. 2008. Т. 3. №2. С. 43–51.
16. Кошевой О.Н., Виноградов Б.А., Ковалева А.М., Комиссаренко А.Н. Изопреноидный состав спиртового экстракта листьев *Eucalyptus viminalis* // *Current issues in pharmacy and medicine science and practice*. 2011. Vol. 24. Pp. 23–25.
17. Benayache S., Benayache F., Benyahia S., Chalchat J., Garry R. Leaf Oils of some Eucalyptus Species Growing in Algeria // *Journal of Essential Oil Research*. 2001. Vol. 13. Pp. 210–213. DOI: 10.1080/10412905.2001.9699668.
18. Dellacassa E., Menéndez P., Moyna P., Soler E. Chemical composition of Eucalyptus essential oils grown in Uruguay // *Flavour Fragr. J*. 1990. Vol. 5. Pp. 91–95. DOI: 10.1002/ffj.2730050207.

19. Dagne E., Bisrat D., Alemayehu M., Worku T. Essential Oils of Twelve Eucalyptus Species from Ethiopia // Journal of Essential Oil Reseach. 2000. Vol. 12. Pp. 467–470. DOI: 10.1080/10412905.2000.9699567.
20. Pavlova L.V., Platonov I.A., Nikitchenko N.V., Kolesnichenko I.N., Kurkin V.A. Extraction of Biologically Active Compounds from Eucalyptus (*Eucalypti viminalis* Labill) Leaves by Subcritical Water and Water-Ethanol Mixtures // Russian Journal of Physical Chemistry B. 2017. Vol. 11. Pp. 1129–1143. DOI: 10.1134/s1990793117070132.
21. Ebadollahi A., Setzer W.N. Analysis of the Essential Oils of *Eucalyptus camaldulensis* Dehnh. And *E. viminalis* Labill. As a Contribution to Fortify Their Insecticidal Application // Nat. Prod. Commun. 2020. Vol. 15. DOI: 10.1177/1934578X20946248
22. Maghsoodlou M.T., Kazemipoor N., Valizadeh J., Nezhad Seifi M.F., Rahnesan N. Essential oil composition of *Eucalyptus microtheca* and *Eucalyptus viminalis* // *Avicenna J. Phytomed.* 2015. Vol. 5. Pp. 540–552.
23. Elaissi A., Marzouki H., Medini H., Khouja M.L., Farhat F., Lynene F., Harzallah-Skhiri F., Chemli R. Variation in Volatile Leaf Oils of 13 *Eucalyptus* Species Harvested from Souinet Arboreta (Tunisia) // *Chem. Biodiversity.* 2010. Vol. 7. Pp. 909–921. DOI: 10.1002/cbdv.200900229.
24. Courtois E.A., Paine C.E., Blandinieres P.A., Stein D., Besseire J.M., Houel E., Baraloto C., Chave J. Diversity of the volatile organic compounds emitted by 55 species of tropical trees: a survey in French Guiana // *Journal of chemical ecology.* 2009. Vol. 35. Pp. 1349–1362. DOI: 10.1007/s10886-009-9718-1.
25. Briggs L.H., Short W.F. CCCXXXIV. – The chemistry of aromadendrene. Part I // *Journal of the Chemical Society.* 1928. Pp. 2524–2529. DOI: 10.1039/JR9280002524.
26. Зилфикаров И.Н. Новые подходы в разработке и стандартизации фитопрепаратов из эфирномасличного сырья: автореф. дисс. ... докт. фарм. наук. Пятигорск, 2008. 49 с.
27. Кузьменко А.Н., Пашкова Е.Б., Пирогов А.В., Разживин Р.В., Решетняк В.Ю. Изучение состава растительного лекарственного сбора методом газо-жидкостной хроматографии с хромато-масс-спектрометрическим детектированием // *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия.* 2010. Т. 51. №2. С. 132–138.
28. Зилфикаров И.Н., Дайоранс Ж.В., Бочкарёва И.И., Бочкарёв Б.Г. Основные аспекты сквозной стандартизации сырья и лекарственных препаратов эвкалипта прутовидного // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2022. Т. 12. №2. С. 183–192. DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-183-192.
29. Хазиев Р.Ш., Васильева М.В., Макарова А.С., Мусина Л.Т. Количественное определение терпеноидных фенолальдегидов в листьях эвкалипта // *Химия растительного сырья.* 2013. №3. С. 155–159. DOI: 10.14258/jcrpm.1303155.
30. Зилфикаров И.Н. Совершенствование технологии и методик стандартизации препаратов эвкалипта прутовидного // *Известия высших учебных заведений. Сев.-Кавк. регион. Серия – Естественные науки.* 2007. №3. С. 60–62.
31. Савина А.А., Захаров В.Ф., Цыбулько Н.С. Строение нового фенолальдегида из листьев *Eucalyptus viminalis* // *Химия природных соединений.* 1991. №6. С. 789–795.
32. Лапина А.С., Варина Н.Р., Куркин В.А., Авдеева Е.В., Платонов И.А., Никитченко Н.В. ВЭЖХ-анализ терпеноидного комплекса эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.) // *Аспирантский вестник Поволжья.* 2008. №1. С. 17–21. DOI: 10.17816/2075-2354.2018.18.17-21.
33. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. М., 2018. Т. 4.
34. Crow D.M., Osava T., Paton D.M., Willing R.R. Structure of grandinol: a novel root inhibitor from *Eucalyptus grandis* // *Tetrahedron Lett.* 1977. Vol. 18. Pp. 1013–1092. DOI: 10.1016/s0040-4039(01)92832-1.
35. Brezáni V., Smejkal K. Secondary metabolites isolated from genus *Eucalyptus*. Review // *Curr. Trends Med. Chem.* 2013. Vol. 7.
36. Singh I.P., Hayakawa R., Etoh H., Takasaki M., Konoshima T. Grandinal, a New Phloroglucinol Dimer from *Eucalyptus grandis* // *Bioscience, biotechnology, and biochemistry.* 1997. Vol. 61. Pp. 921–923. DOI: 10.1271/bbb.61.921.
37. Sawada T., Kozuka M., Komiya T., Goto M. Euglobal III, a novel granulation inhibiting agent from *Eucalyptus globulus* Labill. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 1982. Vol. 28. Pp. 2546–2548. DOI: 10.1248/cpb.28.2546.
38. Kozuka M., Sawada T., Kasahara F., Mizuto E., Amano T., Komiya T., Goto M. The granulation-inhibiting principles from *Eucalyptus globulus* Labill. II. The structures of euglobal-Ia1, -Ia2, -Ib, -Ic, -IIa, -IIb and -IIc // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 1982. Vol. 30. Pp. 1952–1963. DOI: 10.1248/cpb.30.1952.
39. Takasaki M., Konoshima T., Shingu T., Tokuda H., Nishino H., Iwashima A., Kozuka M. Structures of euglobal-G1, -G2, and -G3 from *Eucalyptus grandis*, three new inhibitors of Epstein-Barr virus activation // *Chemical and pharmaceutical bulletin.* 1990. Vol. 38. Pp. 1444–1446. DOI: 10.1248/cpb.38.1444.
40. Sidana J., Singh S., Arora S.K., Foley W.J., Singh I.P. Formylated phloroglucinols from *Eucalyptus loxophleba* foliage // *Fitoterapia.* 2011. Vol. 82. Pp. 1118–1122. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.07.009.
41. Peng L-Y., He J., Xu G., Wu X-D., Dong L-B., Gao X., Cheng X., Su J., Li Y., Zhao Q-S. Euglobal-IIIa, a novel acylphloroglucinol-sesquiterpene derivative from *Eucalyptus robusta*: absolute structure and cytotoxicity // *Natural products and bioprospecting.* 2011. Vol. 1. Pp. 101–103. DOI: 10.1007/s13659-011-0021-9.
42. Osawa K., Yasuda H., Morita H., Takeya K., Itokawa H. Eucalyptone from *Eucalyptus globulus* // *Phytochemistry.* 1995. Vol. 40. Pp. 183–184. DOI: 10.1016/0031-9422(95)00233-w.
43. Mammino L.A. Computational Study of Euglobal G1 – An Acylphloroglucinol with Anticancer Activity // *Curr. Bioact. Compd.* 2014. Vol. 10. Pp. 163–180.
44. Qin X-J., Jin L-Y., Yu Q., Liu H., Khan A., Yan H., Hao X-J., An L-K., Liu H-Y. Eucalypglobulusals A–J, Formyl-Phloroglucinol–Terpene Meroterpenoids from *Eucalyptus globulus* Fruits // *Journal of natural products.* 2018. Vol. 81. Pp. 2638–2646. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00430.

45. Lau K., Fu L., Cheng L., Wong C., Wong Y., Lau C., Han S.Q., Chan P.K., Fung K., Lau C.B., Hui M., Leung P. Two Antifungal Components Isolated from Fructus Psoraleae and Folium Eucalypti Globuli by Bioassay-Guided Purification // The American Journal of Chinese Medicine. 2010. Vol. 38. Pp. 1005–1014. DOI: 10.1142/S0192415X10008421.
46. Eschler B.M., Pass D.M., Willis R.J., Foley W.J. Distribution of foliar formylated phloroglucinol derivatives amongst *Eucalyptus species* // Biochemical Systematics and Ecology. 2000. Vol. 28. Pp. 813–824. DOI: 10.1016/S0305-1978(99)00123-4.
47. Foley W., Lassak E. The potential of bioactive constituents of Eucalyptus foliage as non-wood products from plantations // Rural Industries Research and Development Corporation. Barton ACT, 2004.
48. Ghisalberti E.L. Bioactive acylphloroglucinol derivatives from *Eucalyptus species* // Phytochemistry. 1996. Vol. 41. Pp. 7–22. DOI: 10.1016/0031-9422(95)00484-X.
49. Shang Z.C., Yang M.H., Liu R.H. et al. New Formyl Phloroglucinol Meroterpenoids from the Leaves of *Eucalyptus robusta* // Scientific Reports. 2016. Vol. 6. Pp. 1–9. DOI: 10.1038/srep39815.
50. Murata M., Yamakoshi Y., Homma S., Aida K., Hori K., Ohashi Y. Macrocarpal A, a novel antibacterial compound from *Eucalyptus macrocarpa* // Agricultural and Biological Chemistry. 1990. Vol. 56. Pp. 3221–3226. DOI: 10.1080/00021369.1990.10870453.
51. Yamakoshi Y., Murata M., Shimizu A., Homma S. Isolation and Characterization of Macrocarpals B–G Antibacterial Compounds from *Eucalyptus macrocarpa* // Bioscience, biotechnology, and biochemistry. 1992. Vol. 56. Pp. 1570–1576. DOI: 10.1271/bbb.56.1570.
52. Kato E., Kawakami K., Kawabata J. Macrocarpal C isolated from Eucalyptus globulus inhibits dipeptidyl peptidase 4 in an aggregated form // Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. 2018. Vol. 33. Pp. 106–109. DOI: 10.1080/14756366.2017.1396458.
53. Singh I.P., Umehara K., Etoh H. Macrocarpals in Eucalyptus SPP. As Attachment-Inhibitors Against the Blue Mussel // Natural Product Letters. 1999. Vol. 14. Pp. 11–15. DOI: 10.1080/10575639908045428.
54. Murata M., Yamakoshi Y., Homma S., Arai K., Nakamura Y. Macrocarpals, Antibacterial Compounds from Eucalyptus, Inhibit Aldose Reductase // Bioscience, biotechnology, and biochemistry. 1992. Vol. 56. Pp. 2062–2063. DOI: 10.1271/bbb.56.2062.
55. Osawa K., Yasuda H., Morita H., Takeya K., Itokawa H. Macrocarpals H, I, and J from the Leaves of *Eucalyptus globulus* // Journal of natural products. 1996. Vol. 59. Pp. 823–827. DOI: 10.1021/np9604994.
56. Satoh H., Etoh H., Naoharu W., Kawagishi H., Koshi A., Kazuo I. Structures of Sideroxylonals from *Eucalyptus sideroxylon* // Chemistry letters. 1992. Vol. 21. Pp. 1917–1920. DOI: 10.1246/cl.1992.1917.
57. Wallis I.R., Foley W.J. The rapid determination of sideroxylonals in *Eucalyptus foliage* by extraction with sonication followed by HPLC // Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques. 2005. Vol. 16. Pp. 49–54. DOI: 10.1002/pca.810.
58. Gupta P.K., Priyanka V., Hiremath L., Kumar N.S., Srivastava A.K. Extraction of Phytochemicals from Eucalyptus Spp. & Withania Somnifera and Their Biological Testing // American Journal of Microbiological Research. 2018. Vol. 6. Pp. 115–123. DOI: 10.12691/ajmr-6-4-1.
59. Bharate S.B., Khan S.I., Tekwani B.L., Jacob M., Khan I.A., Singh I.P. S-Euglobals: Biomimetic synthesis, antileishmanial, antimalarial, and antimicrobial activities // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2008. Vol. 16. Pp. 1328–1336. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.10.055.
60. PubChem: база данных о химических соединениях [Электронный ресурс]. URL: <https://pubchemdocs.ncbi.nlm.nih.gov/>.
61. Ossipov V., Koivuniemi A., Mizina P., Salminen J.P. UPLC-PDA-Q Exactive Orbitrap-MS profiling of the lipophilic compounds product isolated from *Eucalyptus viminalis* plants // Heliyon. 2020. Vol. 6. e05768. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05768.
62. Патент №2608126 (РФ). Противовоспалительная композиция пролонгированного действия для лечения дыхательных путей / П.Г. Мизина, Н.И. Сидельников, И.Н. Зилфикаров, А.В. Леонтьев, С.Н. Суслина, П.М. Масесе. – 2017.
63. Патент №2572231 (РФ). Способ получения антибактериального препарата из листьев эвкалипта прутовидного / Р.Ш. Хазиев, Л.Т. Мусина, А.С. Макарова, А.Е. Крашенинников. – 2015.
64. Патент №2786889 (РФ). Способ получения фармацевтической субстанции растительного происхождения из листьев эвкалипта прутовидного и фармацевтическая субстанция, полученная из листьев эвкалипта прутовидного / А.С. Халиуллина, Д.Х. Шакирова, А.Р. Каюмов, Л.А. Алиуллина, Р.Г. Хафизов, Монир Наит Яхия, А.Р. Хайруллина, Р.Ш. Хазиев. – 2022.
65. Патент №2032414 (РФ). Способ получения препарата эвкалимин / А.А. Савина, Н.С. Цыбулько, В.И. Глызин, О.Ф. Ласская, Л.Д. Шипулина, С.А. Вичканова, В.В. Адгина, Н.М. Крутикова, Н.Г. Богачева, В.В. Вандышев, Т.А. Сокольская, Л.С. Баджелидзе. – 1995.
66. Sturtevant D., Aziz M., Romsdahl T.B., Corley C.D., Chapman K.D. In Situ Localization of Plant Lipid Metabolites by Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry Imaging (MALDI-MSI) // Plants Lipids. Humana. New York, 2021. Pp. 417–438. DOI: 10.1007/978-1-0716-1362-7_24.
67. Fougère L., Da Silva D., Destandau E., Elfakir C. TLC-MALDI-TOF-MS-based identification of flavonoid compounds using an inorganic matrix // Phytochemical Analysis. 2019. Vol. 30. Pp. 218–225. DOI: 10.1002/pca.2807.

68. Tuck M., Grélard F., Blanc L., Desbenoit N. MALDI-MSI Towards Multimodal Imaging: Challenges and Perspectives // *Frontiers in Chemistry*. 2022. Vol. 10. DOI: 10.3389/fchem.2022.904688.
69. Mi Y.L., Sun W., Li M.L., Zhao H.Y., Bian B.L., Zhou Y.Y. Application of MALDI-mass spectrometry imaging in spatial distribution of secondary metabolites in medicinal plants—a case study of *Lepidium meyenii* root // *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo Zhongyao Zazhi = China Journal of Chinese Materia Medica*. 2020. Vol. 45. Pp. 596–601. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20191209.201.
70. Koshevoi O.N., Komissarenko A.N., Kovaleva A.M., D'yakonova Y.V. Coumarins from *Eucalyptus viminalis* leaves // *Chemistry of natural compounds*. 2009. Vol. 45. Pp. 532–533. DOI: 10.1007/s10600-009-9388-9.
71. Koshoviy O.M., Kyslichenko V.S., Velma V.V., Komisarenko A.M. A new herbal remedy of anabolic activity on the basis of hydrophilic compounds of *Eucalyptus leaves* // *Herba Polonica*. 2009. Vol. 55. Pp. 72–77.
72. Koshoviy O.M., Kyslichenko V.S., Velma V.V., Komisarenko A.M. Optimization of the extractions process of biological active substances from eucalyptus leaves: choice solvents // *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2012. Vol. 55. Pp. 54–57.
73. Santos C.S., Waterman P.G. Polyphenols from *Eucalyptus consideniana* and *Eucalyptus viminalis* // *Fitoterapia*. 2001. Vol. 72. Pp. 95–97. DOI: 10.1016/S0367-326X(00)00252-5.
74. Dzhanashiya N.M., Glyzin V.I. Flavonol glycosides of *Eucalyptus viminalis* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1970. Vol. 6. Pp. 777–777. DOI: 10.1007/BF00565364.
75. Tyagi A., Malik A. Antimicrobial potential and chemical composition of *Eucalyptus globulus* oil in liquid and vapour phase against food spoilage microorganisms // *Food Chemistry*. 2011. Vol. 126. Pp. 228–235. DOI: 10.1016/j.foodchem.2010.11.002.
76. Miguel M.G., Gago C., Antunes M.D., Lagoas S., Faleiro M.L., Megías C., Cortés-Giraldo I., Vioque J., Figueiredo A.C. Antibacterial, Antioxidant, and Antiproliferative Activities of *Corymbia citriodora* and the Essential Oils of Eight *Eucalyptus* Species // *Medicines*. 2018. Vol. 5. P. 61. DOI: 10.3390/medicines5030061.
77. Kolpakova K., Zymonė K., Marksa M., Ivanauskas L., Liaudanskas M., Janulis V. Qualitative and quantitative analysis of *Eucalyptus* (*Eucalyptus Globulus* L., *Eucalyptus Viminalis* L.) Leaf Essential oil // *The Vital Nature Sign*. Kaunas, 2018. P. 50.
78. Dhakad A.K., Pandey V.V., Beg S., Rawat J.M., Singh A. Biological, medicinal and toxicological significance of *Eucalyptus* leaf essential oil: a review // *J. Sci. Food Agric*. 2017. Vol. 98. Pp. 833–848. DOI: 10.1002/jsfa.8600.
79. Delaquis P.J., Stanich K., Girard B., Mazza G. Antimicrobial activity of individual and mixed fractions of dill, cilantro, coriander and eucalyptus essential oils // *International journal of food microbiology*. 2002. Vol. 74. Pp. 101–109. DOI: 10.1016/S0168-1605(01)00734-6.
80. Mulyaningsih S., Sporer F., Zimmermann S., Reichling J., Wink M. Synergistic properties of the terpenoids aromadendrene and 1,8-cineole from the essential oil of *Eucalyptus globulus* against antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant pathogens // *Phytomedicine*. 2010. Vol. 17. Pp. 1061–1066. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.06.018.
81. Takahashi T., Kokubo R., Sakaino M. Antimicrobial activities of eucalyptus leaf extracts and flavonoids from *Eucalyptus maculata* // *Applid Microbiology*. 2004. Vol. 39. Pp. 60–64. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2004.01538.x.
82. Azimi H., Fallah-Tafti M., Khakshur A.A., Abdollahi M. A review of phytotherapy of acne vulgaris: Perspective of new pharmacological treatments // *Fitoterapia*. 2012. Vol. 83. Pp. 1306–1317. DOI: 10.1016/j.fitote.2012.03.026.
83. Okba M.M., El-Sheikh R.A., Abu-Elghait M., Sobeh M., Ashour R.M.S. HPLC-PDA-ESI-MS/MS Profiling and Anti-Biofilm Potential of *Eucalyptussideroxylon* Flowers // *Antibiotics*. 2021. Vol. 10. Pp. 1–17. DOI: 10.3390/antibiotics10070761.
84. Wong J.H., Lau K-M., Wu Y-O., Cheng L., Wong C-W., Yew D. T-W., Leung P-C., Fung K-P., Hui M., Ng T-B., Lau C.B-S. Antifungal mode of action of macrocarpal C extracted from *Eucalyptus globulus* Labill (Lan An) towards the dermatophyte *Trichophyton mentagrophytes* // *Chinese Medicine*. 2015. Vol. 10. DOI: 10.1186/s13020-015-0068-3.
85. Nagata H., Inagaki Y., Yamamoto Y., Maeda K., Kataoka K., Osawa S., Shizukuishi S. Inhibitory effects of macrocarpals on the biological activity of *Porphyromonas gingivalis* and other periodontopathic bacteria // *Oral microbiology and immunology*. 2006. Vol. 21. Pp. 159–163. DOI: 10.1111/j.1399-302X.2006.00269.x.
86. Бортникова В.В., Крепкова Л.В., Крутикова Н.М., Фатеева Т.В. Доклиническое изучение эвкалимина – лекарственного средства антимикробного действия // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2018. Т. 21. №4. С. 35–45. DOI: 10.29296/25877313-2018-04-07.
87. Вичканова С.А., Крутикова Н.М. Новые аспекты применения эвкалимина // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2012. №1. С. 214–220.
88. Семкина О.А., Сокольская Т.А., Краснюк И.И., Охотникова В.Ф., Крутикова Н.М., Вичканова С.А. Фитопрепарат антимикробного и противовоспалительного действия – эвкалимин // *Химико-фармацевтический журнал*. 2006. Т. 40. №8. С. 52–56.
89. Патент №2410112 (РФ). Лекарственное средство для профилактики и лечения нарушений нормальной микрофлоры (дисбактериозы) / С.А. Вичканова, Т.А. Сокольская, Н.М. Крутикова, В.В. Бортникова, Л.В. Крепкова, В.К. Колхир, В.А. Быков. – 2011.
90. Патент №2693831 (РФ). Карандаш медицинский, обладающий противовоспалительным действием / М.А. Джавахян, К.Ю. Алешникова, В.Н. Дул, Т.В. Фатеева, Р.К. Курманов, Т.Г. Токарева, О.Ю. Куляк, Т.В. Качалина, П.Г. Мизина, Н.И. Сидельников. – 2019.
91. Патент №2428171 (РФ). Состав лекарственной фитосубстанции с антимикробными и противовоспалительными свойствами «Дентос» / Н.Р. Шагалиева, В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, С.Д. Колпакова, Н.А. Петрова, И.М. Байриков, Е.В. Даниленко, О.А. Шмелев. – 2011.

92. Патент №2470659 (РФ). Средство «ректофит 1» / С.А. Калиниченко, В.Ф. Корсун, А.С. Калиниченко, А.С. Калиниченко, Е.В. Корсун. – 2012.
93. Патент №2470660 (РФ). Средство «ректофит 2» / С.А. Калиниченко, В.Ф. Корсун, А.С. Калиниченко, А.С. Калиниченко, Е.В. Корсун. – 2012.
94. Патент №2589257 (РФ). Зверкалпг / А.Б. Цыденжапов. – 2016.
95. Хаджиева З.Д., Теунова Е.А. Изучение противовоспалительного действия мази и диадерматического пластыря с фитоэкстрактом // *Фундаментальные исследования*. 2011. №11-3. С. 574–577.
96. Хаджиева З.Д. и др. Изучение фармакологической активности спрея на основе густого экстракта корня солодки и листьев эвкалипта // *Фундаментальные исследования*. 2013. №4-5. С. 1169–1171.
97. Мизина П.Г., Стрелкова Л.Б., Масесе П.М., Зилфикаров И.Н., Давыдова В.Н. Исследование противовоспалительной активности фармацевтической композиции растительных экстрактов эхинацеи и эвкалипта с помощью специфической ферментной биотест-системы // *Все материалы. Энциклопедический справочник*. 2016. №10. С. 9–14.
98. Патент №2749713 (РФ). Стоматологический гель / Т.С. Полухина, О.С. Якубова, А.А. Бекешева, А.А. Цибилова, Н.А. Сальникова, О.А. Башкина, А.Н. Неваленный, О.В. Рубальский, Ю.А. Максименко. – 2021.
99. Juergens U.R., Stober M., Schmidt-Schilling L., Kluever T. Antiinflammatory effects of euclyptol (1.8-cineole) in bronchial asthma: inhibition of arachidonic acid metabolism in human blood monocytes ex vivo // *European journal of medical research*. 1998. Vol. 3. Pp. 407–412.
100. Juergens U.R., Dethlefsen U., Steinkamp G., Gillissen A., Repges R., Vetter H. Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial // *Respiratory medicine*. 2003. Vol. 97. Pp. 250–256. DOI: 10.1053/rmed.2003.1432.
101. Akhtar M.A., Muench G., Bodkin F., Raju R. A new anti-inflammatory chromone from the leaves of *Eucalyptus viminalis* // *Natural Product Communications*. 2018. Vol. 13. Pp. 1297–1301.
102. Shehata T.M., Elnahas H.M., Elsewedy H.S. Development, Characterization and Optimization of the Anti-Inflammatory Influence of Meloxicam Loaded into a Eucalyptus Oil-Based Nanoemulgel // *Gels*. 2022. Vol. 8. P. 262. DOI: 10.3390/gels8050262.
103. Alvarez X., Cancela A., Merchan Y., Sanchez A. Anthocyanins, Phenolic Compounds, and Antioxidants from Extractions of Six Eucalyptus Species // *Applied Sciences*. 2021. Vol. 11. P. 9818. DOI: 10.3390/app11219818.
104. Fuloria S., Subramaniam G., Ying Teoh S., Vijjuri N., Fuloria N.K., Sikarwar S.M., Kaveti B., Sundram K., Vijayabalan S. Discerning the antioxidant and microkinetic potential of eucalyptus viminalis labill extracts // *Rapports De Pharmacie*. 2016. Vol. 2. Pp. 304–308.
105. Palma A., Jesús Díaz M., Ruiz-Montoya M., Morales E., Giraldez I. Ultrasound extraction optimization for bioactive molecules from *Eucalyptus globulus* leaves through antioxidant activity // *Ultrason. Sonochemistry*. 2021. Vol. 76. P. 105654. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2021.105654.
106. Vecchio M.G., Loganés C., Minto C. Beneficial and Healthy Properties of Eucalyptus Plants: A Great Potential Use // *The Open Agriculture Journal*. 2016. Vol. 10. Pp. 52–57. DOI: 10.2174/1874331501610010052.
107. Mieres-Castro D., Ahmar S., Shabbir R., Mora-Poblete F. Antiviral Activities of Eucalyptus Essential Oils: Their Effectiveness as Therapeutic Targets against Human Viruses // *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14. P. 1210. DOI: 10.3390/ph14121210.
108. Panikar S., Shoba G., Arun M., Sahayarayan J.J., Nanthini A.U.R., Chinnathambi A., Alharbi S.A., Nasif O., Kim H.-J. Essential oils as an effective alternative for the treatment of COVID-19: Molecular interaction analysis of protease (Mpro) with pharmacokinetics and toxicological properties // *Journal of Infection Public Health*. 2021. Vol. 14. Pp. 601–610. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.12.037.
109. Халиуллина А.С., Шакирова Д.Х., Алиуллина Л.А., Моргацкая О.В. Вопросы применения лекарственного растительного сырья в комплексном лечении COVID-19 // *Медицинский академический журнал*. 2022. Т. 22. №2. С. 53–64. DOI: 10.17816/MAJ108571.

Поступила в редакцию 23 марта 2023 г.

После переработки 18 апреля 2023 г.

Принята к публикации 27 июня 2023 г.

Khaliullina A.S.^{1*}, Shakirova D.Kh.¹, Khairullina L.A.¹, Morgatskaya O.V.¹, Ugoltsova V.N.¹, Aidova A.V.¹, Khaziev R.Sh.², Salamatin A.A.³, Kurkin V.A.⁴ EUCALYPTUS VIMINALIS: CHEMICAL COMPOSITION, BIOLOGICAL ACTIVITY, STANDARDIZATION

¹ Kazan (Volga Region) Federal University, Kremlevskaya st., 18, Kazan, 420008, Russia, e-mail: anela_90@mail.ru

² Kazan State Medical University, Butlerova st., 49, Kazan, 420012, Russia

³ Institute of Mechanics and Mechanical Engineering, Kazan Scientific Center RAS, Lobachevskogo st., 2/31, Kazan, 420111, Russia

⁴ Samara State Medical University, ul. Chapaevskaya, 89, Samara, 443099, Russia

The review summarizes current literature data on the chemical composition diversity of *Eucalyptus viminalis* leaves, the biological activity of medicinal plant materials and the range of drugs they are based on. *Eucalyptus* metabolites belong to terpenoids, prenylated derivatives of phloroglucinol (acifloroglucinols), flavonoids, phenylpropanoids, coumarins, organic acids, vitamins, and other natural compounds. The phytochemical profile of the *Eucalyptus viminalis* terpene fraction is considered in the context of the chemical structure of the compound - the range of terpene content. Studies of recent decades have shown that total extracts from eucalyptus leaves, as well as highly purified fractions of compounds, have a high level of antibacterial activity, mainly against gram-positive bacteria, antiviral, anti-inflammatory and antioxidant properties. Particular attention in the review is given to modern approaches to the standardization of eucalyptus leaves, pharmaceutical substances and medicinal herbal preparations based on eucalyptus. The data presented in the literature review can be used by chemists, process engineers, biologists, pharmacologists to solve problems of isolating valuable fractions of biologically active substances of eucalyptus rod-shaped in terms of developing technologies for obtaining pharmaceutical substances of plant origin based on this type of raw material, as well as methodological and methodological approaches to analyze their quality.

Keywords: eucalyptus, *Eucalyptus viminalis*, Myrtaceae, leaves, chemical profile, secondary metabolites, standardization, biological activity.

For citing: Khaliullina A.S., Shakirova D.Kh., Khairullina L.A., Morgatskaya O.V., Ugoltsova V.N., Aidova A.V., Khaziev R.Sh., Salamatin A.A., Kurkin V.A. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2024, no. 1, pp. 5–30. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20240112698.

References

1. Coppen J.W. *Eucalyptus: The Genus Eucalyptus*. Taylor & Francis, 2002, 464 p.
2. Salehi B., Sharifi-Rad J., Quispe C., Llaique H., Villalobosc M., Smeriglio A., Trombetta D., Ezzat S.M., Salem M.A., Zayed A., Salgado Castillo C.M., Yazdi S.E., Sen S., Acharya K., Sharopov F., Martins N. *Trends Food Sci Technol*, 2019, vol. 91, pp. 609–624. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.08.003.
3. Thornhill A.H., Crisp M.D., Külheim C. *Australian Systematic Botany*, 2019, vol. 32, pp. 29–48.
4. Brooker M.I.H. *Australian Systematic Botany*, 2000, vol. 13, pp. 79–148.
5. Nicolle D., Jones R. *Telopea*, 2018, vol. 21, pp. 129–145. DOI: 10.7751/telopea12571.
6. Bayly M.J., Rigault P., Spokevicius A., Ladiges P.Y., Ades P.K., Anderson C., Bossinger G., Merchant A., Udovicic F., Woodrow I.E., Tibbits J. *Molecular Phylogenetic and Evolution*, 2013, vol. 69, pp. 704–716. DOI: 10.1016/j.ympev.2013.07.006.
7. Santos B.M., Zibrandtsen J.F.S., Gunbilig D., Sørensen M., Cozzi F., Boughton B.A., Heskes A.M., Neilson E.H.J. *Frontiers in Plant Sci.*, 2019, vol. 10, p. 186. DOI: 10.3389/fpls.2019.00186.
8. Grattapaglia D., Vaillancourt R.E., Shepherd M., Thumma B.R., Foley W., Külheim C., Potts B.M., Myburg A. *Tree Genetics & Genomes*, 2012, vol. 8, pp. 463–508. DOI: 10.1007/s11295-012-0491-x.
9. Pavlova L.V., Platonov I.A., Novikova Ye.A., Nikitchenko N.V. *Analitika i kontrol'*, 2013, vol. 17, no. 3, pp. 304–313. (in Russ.).
10. Kurkin V.A. *Farmakognoziya: uchebnik dlya studentov farmatsevticheskikh vuzov (fakul'tetov)*. [Pharmacognosy: a textbook for students of pharmaceutical universities (faculties)]. Samara, 2007, 1239 p. (in Russ.).
11. Ieri F., Cecchi L., Giannini E., Clemente C., Romani A. *Molecules*, 2019, vol. 24, p. 226. DOI: 10.3390/molecules24020226.
12. Sharmeen J.B., Mahomoodally F.M., Zengin G., Maggi F. *Molecules*, 2021, vol. 26, p. 666. DOI: 10.3390/molecules26030666.
13. Ludwiczuk A., Skalicka-Woznak K., Georgiev M.I. *Pharmacognosy*. Elsevier, 2017, pp. 233–266. DOI: 10.1016/B978-0-12-802104-0.00011-1.
14. Saeidnia S., Gohari A.R. *Studies in Natural Products Chemistry*, 2012, vol. 37, pp. 173–190. DOI: 10.1016/B978-0-444-59514-0.00006-7.
15. Zilfikarov I.N., Aliyev A.M. *Sverkhkriticheskiye flyuidy: teoriya i praktika*, 2008, vol. 3, no. 2, pp. 43–51. (in Russ.).
16. Koshevoy O.N., Vinogradov B.A., Kovaleva A.M., Komissarenko A.N. *Current issues in pharmacy and medicine science and practice*, 2011, vol. 24, pp. 23–25. (in Russ.).
17. Benayache S., Benayache F., Benyahia S., Chalchat J., Garry R. *Journal of Essential Oil Research*, 2001, vol. 13, pp. 210–213. DOI: 10.1080/10412905.2001.9699668.
18. Dellacassa E., Menéndez P., Moyna P., Soler E. *Flavour Fragr. J.*, 1990, vol. 5, pp. 91–95. DOI: 10.1002/ffj.2730050207.
19. Dagne E., Bisrat D., Alemayehu M., Worku T. *Journal of Essential Oil Reseach*, 2000, vol. 12, pp. 467–470. DOI: 10.1080/10412905.2000.9699567.

* Corresponding author.

20. Pavlova L.V., Platonov I.A., Nikitchenko N.V., Kolesnichenko I.N., Kurkin V.A. *Russian Journal of Physical Chemistry B*, 2017, vol. 11, pp. 1129–1143. DOI: 10.1134/s1990793117070132.
21. Ebadollahi A., Setzer W.N. *Nat. Prod. Commun.*, 2020, vol. 15. DOI: 10.1177/1934578X20946248.
22. Maghsoodlou M.T., Kazemipoor N., Valizadeh J., Nezhad Seifi M.F., Rahnesan N. *Avicenna J. Phytomed.*, 2015, vol. 5, pp. 540–552.
23. Elaissi A., Marzouki H., Medini H., Khouja M.L., Farhat F., Lynene F., Harzallah-Skhiri F., Chemli R. *Chem. Biodiversity*, 2010, vol. 7, pp. 909–921. DOI: 10.1002/cbdv.200900229.
24. Courtois E.A., Paine C.E., Blandinieres P.A., Stein D., Besseire J.M., Houel E., Baraloto C., Chave J. *Journal of chemical ecology*, 2009, vol. 35, pp. 1349–1362. DOI: 10.1007/s10886-009-9718-1.
25. Briggs L.H., Short W.F. *Journal of the Chemical Society*, 1928, pp. 2524–2529. DOI: 10.1039/JR9280002524.
26. Zilfikarov I.N. *Novyye podkhody v razrabotke i standartizatsii fitopreparatov iz efirnomaslichnogo syr'ya: avto-ref. diss. ... dokt. farm. nauk.* [New approaches in the development and standardization of herbal preparations from essential oil raw materials: abstract of thesis. diss. ... doc. pharm. Sci.]. Pyatigorsk, 2008, 49 p. (in Russ.).
27. Kuz'menko A.N., Pashkova Ye.B., Pirogov A.V., Razzhivin R.V., Reshetnyak V.Yu. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Khimiya*, 2010, vol. 51, no. 2, pp. 132–138. (in Russ.).
28. Zilfikarov I.N., Dayorans Zh.V., Bochkarov I.I., Bochkarov B.G. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 183–192. DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-183-192. (in Russ.).
29. Khaziyeu R.Sh., Vasil'yeva M.V., Makarova A.S., Musina L.T. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2013, no. 3, pp. 155–159. DOI: 10.14258/jcprm.1303155. (in Russ.).
30. Zilfikarov I.N. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Sev.-Kavk. region. Seriya – Yestestvennyye nauki*, 2007, no. 3, pp. 60–62. (in Russ.).
31. Savina A.A., Zakharov V.F., Tsybul'ko N.S. *Khimiya prirodnykh soyedineniy*, 1991, no. 6, pp. 789–795. (in Russ.).
32. Lapina A.S., Varina N.R., Kurkin V.A., Avdeyeva Ye.V., Platonov I.A., Nikitchenko N.V. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*, 2008, no. 1, pp. 17–21. DOI: 10.17816/2075-2354.2018.18.17-21. (in Russ.).
33. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. 14-ye izdaniye.* [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th edition]. Moscow, 2018, vol. 4. (in Russ.).
34. Crow D.M., Osava T., Paton D.M., Willing R.R. *Tetrahedron Lett.*, 1977, vol. 18, pp. 1013–1092. DOI: 10.1016/s0040-4039(01)92832-1.
35. Brezání V., Smejkal K. *Curr. Trends Med. Chem.*, 2013, vol. 7.
36. Singh I.P., Hayakawa R., Etoh H., Takasaki M., Konoshima T. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 1997, vol. 61, pp. 921–923. DOI: 10.1271/bbb.61.921.
37. Sawada T., Kozuka M., Komiya T., Goto M. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1982, vol. 28, pp. 2546–2548. DOI: 10.1248/cpb.28.2546.
38. Kozuka M., Sawada T., Kasahara F., Mizuto E., Amano T., Komiya T., Goto M. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1982, vol. 30, pp. 1952–1963. DOI: 10.1248/cpb.30.1952.
39. Takasaki M., Konoshima T., Shingu T., Tokuda H., Nishino H., Iwashima A., Kozuka M. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1990, vol. 38, pp. 1444–1446. DOI: 10.1248/cpb.38.1444.
40. Sidana J., Singh S., Arora S.K., Foley W.J., Singh I.P. *Fitoterapia*, 2011, vol. 82, pp. 1118–1122. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.07.009.
41. Peng L-Y., He J., Xu G., Wu X-D., Dong L-B., Gao X., Cheng X., Su J., Li Y., Zhao Q-S. *Natural products and bioprospecting*, 2011, vol. 1, pp. 101–103. DOI: 10.1007/s13659-011-0021-9.
42. Osawa K., Yasuda H., Morita H., Takeya K., Itokawa H. *Phytochemistry*, 1995, vol. 40, pp. 183–184. DOI: 10.1016/0031-9422(95)00233-w.
43. Mammino L.A. *Curr. Bioact. Compd.*, 2014, vol. 10, pp. 163–180.
44. Qin X-J., Jin L-Y., Yu Q., Liu H., Khan A., Yan H., Hao X-J., An L-K., Liu H-Y. *Journal of natural products*, 2018, vol. 81, pp. 2638–2646. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00430.
45. Lau K., Fu L., Cheng L., Wong C., Wong Y., Lau C., Han S.Q., Chan P.K., Fung K., Lau C.B., Hui M., Leung P. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2010, vol. 38, pp. 1005–1014. DOI: 10.1142/S0192415X10008421.
46. Eschler B.M., Pass D.M., Willis R.J., Foley W.J. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2000, vol. 28, pp. 813–824. DOI: 10.1016/S0305-1978(99)00123-4.
47. Foley W., Lassak E. *Rural Industries Research and Development Corporation*. Barton ACT, 2004.
48. Ghisalberti E.L. *Phytochemistry*, 1996, vol. 41, pp. 7–22. DOI: 10.1016/0031-9422(95)00484-X.
49. Shang Z.C., Yang M.H., Liu R.H. et al. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, pp. 1–9. DOI: 10.1038/srep39815.
50. Murata M., Yamakoshi Y., Homma S., Aida K., Hori K., Ohashi Y. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1990, vol. 56, pp. 3221–3226. DOI: 10.1080/00021369.1990.10870453.
51. Yamakoshi Y., Murata M., Shimizu A., Homma S. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 1992, vol. 56, pp. 1570–1576. DOI: 10.1271/bbb.56.1570.
52. Kato E., Kawakami K., Kawabata J. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2018, vol. 33, pp. 106–109. DOI: 10.1080/14756366.2017.1396458.
53. Singh I.P., Umehara K., Etoh H. *Natural Product Letters*, 1999, vol. 14, pp. 11–15. DOI: 10.1080/10575639908045428.
54. Murata M., Yamakoshi Y., Homma S., Arai K., Nakamura Y. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 1992, vol. 56, pp. 2062–2063. DOI: 10.1271/bbb.56.2062.

55. Osawa K., Yasuda H., Morita H., Takeya K., Itokawa H. *Journal of natural products*, 1996, vol. 59, pp. 823–827. DOI: 10.1021/np9604994.
56. Satoh H., Etoh H., Naoharu W., Kawagishi H., Koshi A., Kazuo I. *Chemistry letters*, 1992, vol. 21, pp. 1917–1920. DOI: 10.1246/cl.1992.1917.
57. Wallis I.R., Foley W.J. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 2005, vol. 16, pp. 49–54. DOI: 10.1002/pca.810.
58. Gupta P.K., Priyanka V., Hiremath L., Kumar N.S., Srivastava A.K. *American Journal of Microbiological Research*, 2018, vol. 6, pp. 115–123. DOI: 10.12691/ajmr-6-4-1.
59. Bharate S.B., Khan S.I., Tekwani B.L., Jacob M., Khan I.A., Singh I.P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 16, pp. 1328–1336. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.10.055.
60. PubChem: baza dannykh o khimicheskikh soyedineniyakh [PubChem: database of chemical compounds]. URL: <https://pubchemdocs.ncbi.nlm.nih.gov/>.
61. Ossipov V., Koivuniemi A., Mizina P., Salminen J.P. *Heliyon*, 2020, vol. 6, e05768. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05768.
62. Patent 2608126 (RU). 2017. (in Russ.).
63. Patent 2572231 (RU). 2015. (in Russ.).
64. Patent 2786889 (RU). 2022. (in Russ.).
65. Patent 2032414 (RU). 1995. (in Russ.).
66. Sturtevant D., Aziz M., Romsdahl T.B., Corley C.D., Chapman K.D. *Plants Lipids. Humana*. New York, 2021, pp. 417–438. DOI: 10.1007/978-1-0716-1362-7_24.
67. Fougère L., Da Silva D., Destandau E., Elfakir C. *Phytochemical Analysis*, 2019, vol. 30, pp. 218–225. DOI: 10.1002/pca.2807.
68. Tuck M., Grélard F., Blanc L., Desbenoit N. *Frontiers in Chemistry*, 2022, vol. 10. DOI: 10.3389/fchem.2022.904688.
69. Mi Y.L., Sun W., Li M.L., Zhao H.Y., Bian B.L., Zhou Y.Y. *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo Zhongyao Zazhi = China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, vol. 45, pp. 596–601. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20191209.201.
70. Koshevoi O.N., Komissarenko A.N., Kovaleva A.M., D'yakonova Y.V. *Chemistry of natural compounds*, 2009, vol. 45, pp. 532–533. DOI: 10.1007/s10600-009-9388-9.
71. Koshoviy O.M., Kyslichenko V.S., Velma V.V., Komisarenko A.M. *Herba Polonica*, 2009, vol. 55, pp. 72–77.
72. Koshoviy O.M., Kyslichenko V.S., Velma V.V., Komisarenko A.M. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2012, vol. 55, pp. 54–57.
73. Santos C.S., Waterman P.G. *Fitoterapia*, 2001, vol. 72, pp. 95–97. DOI: 10.1016/S0367-326X(00)00252-5.
74. Dzhanashiya N.M., Glyzin V.I. *Chemistry of Natural Compounds*, 1970, vol. 6, pp. 777–777. DOI: 10.1007/BF00565364.
75. Tyagi A., Malik A. *Food Chemistry*, 2011, vol. 126, pp. 228–235. DOI: 10.1016/j.foodchem.2010.11.002.
76. Miguel M.G., Gago C., Antunes M.D., Lagoas S., Faleiro M.L., Megías C., Cortés-Giraldo I., Vioque J., Figueiredo A.C. *Medicines*, 2018, vol. 5, p. 61. DOI: 10.3390/medicines5030061.
77. Kolpakova K., Zymoné K., Marksa M., Ivanauskas L., Liaudanskas M., Janulis V. *The Vital Nature Sign*. Kaunas, 2018, p. 50.
78. Dhakad A.K., Pandey V.V., Beg S., Rawat J.M., Singh A. *J. Sci. Food Agric.*, 2017, vol. 98, pp. 833–848. DOI: 10.1002/jsfa.8600.
79. Delaquis P.J., Stanich K., Girard B., Mazza G. *International journal of food microbiology*, 2002, vol. 74, pp. 101–109. DOI: 10.1016/S0168-1605(01)00734-6.
80. Mulyaningsih S., Sporer F., Zimmermann S., Reichling J., Wink M. *Phytomedicine*, 2010, vol. 17, pp. 1061–1066. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.06.018.
81. Takahashi T., Kokubo R., Sakaino M. *Applid Microbiology*, 2004, vol. 39, pp. 60–64. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2004.01538.x.
82. Azimi H., Fallah-Tafti M., Khakshur A.A., Abdollahi M. *Fitoterapia*, 2012, vol. 83, pp. 1306–1317. DOI: 10.1016/j.fitote.2012.03.026.
83. Okba M.M., El-Sheikh R.A., Abu-Elghait M., Sobeh M., Ashour R.M.S. *Antibiotics*, 2021, vol. 10, pp. 1–17. DOI: 10.3390/antibiotics10070761.
84. Wong J.H., Lau K.-M., Wu Y.-O., Cheng L., Wong C.-W., Yew D. T.-W., Leung P.-C., Fung K.-P., Hui M., Ng T.-B., Lau C.-B.-S. *Chinese Medicine*, 2015, vol. 10. DOI: 10.1186/s13020-015-0068-3.
85. Nagata H., Inagaki Y., Yamamoto Y., Maeda K., Kataoka K., Osawa S., Shizukuishi S. *Oral microbiology and immunology*, 2006, vol. 21, pp. 159–163. DOI: 10.1111/j.1399-302X.2006.00269.x.
86. Bortnikova V.V., Krepkova L.V., Krutikova N.M., Fateyeva T.V. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*, 2018, vol. 21, no. 4, pp. 35–45. DOI: 10.29296/25877313-2018-04-07. (in Russ.).
87. Vichkanova S.A., Krutikova N.M. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*, 2012, no. 1, pp. 214–220. (in Russ.).
88. Semkina O.A., Sokol'skaya T.A., Krasnyuk I.I., Okhotnikova V.F., Krutikova N.M., Vichkanova S.A. *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal*, 2006, vol. 40, no. 8, pp. 52–56. (in Russ.).
89. Patent 2410112 (RU). 2011. (in Russ.).
90. Patent 2693831 (RU). 2019. (in Russ.).
91. Patent 2428171 (RU). 2011. (in Russ.).
92. Patent 2470659 (RU). 2012. (in Russ.).

93. Patent 2470660 (RU). 2012. (in Russ.).
94. Patent 2589257 (RU). 2016. (in Russ.).
95. Khadzhiev Z.D., Teunova Ye.A. *Fundamental'nyye issledovaniya*, 2011, no. 11-3, pp. 574–577. (in Russ.).
96. Khadzhiev Z.D. i dr. *Fundamental'nyye issledovaniya*, 2013, no. 4-5, pp. 1169–1171. (in Russ.).
97. Mizina P.G., Strelkova L.B., Masese P.M., Zilfikarov I.N., Davydova V.N. *Vse materialy. Entsiklopedicheskiy spravochnik*, 2016, no. 10, pp. 9–14. (in Russ.).
98. Patent 2749713 (RU). 2021. (in Russ.).
99. Juergens U.R., Stober M., Schmidt-Schilling L., Kluever T. *European journal of medical research*, 1998, vol. 3, pp. 407–412.
100. Juergens U.R., Dethlefsen U., Steinkamp G., Gillissen A., Repges R., Vetter H. *Respiratory medicine*, 2003, vol. 97, pp. 250–256. DOI: 10.1053/rmed.2003.1432
101. Akhtar M.A., Muench G., Bodkin F., Raju R. *Natural Product Communications*, 2018, vol. 13, pp. 1297–1301.
102. Shehata T.M., Elnahas H.M., Elsewedy H.S. *Gels*, 2022, vol. 8, p. 262. DOI: 10.3390/gels8050262.
103. Alvarez X., Cancela A., Merchan Y., Sanchez A. *Applied Sciences*, 2021, vol. 11, p. 9818. DOI: 10.3390/app11219818.
104. Fuloria S., Subramaniam G., Ying Teoh S., Vijjuri N., Fuloria N.K., Sikarwar S.M., Kaveti B., Sundram K., Vijaya-balan S. *Rapports De Pharmacie*, 2016, vol. 2, pp. 304–308.
105. Palma A., Jesús Díaz M., Ruiz-Montoya M., Morales E., Giraldez I. *Ultrason. Sonochemistry*, 2021, vol. 76, p. 105654. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2021.105654.
106. Vecchio M.G., Loganés C., Minto C. *The Open Agriculture Journal*, 2016, vol. 10, pp. 52–57. DOI: 10.2174/1874331501610010052.
107. Mieres-Castro D., Ahmar S., Shabbir R., Mora-Poblete F. *Pharmaceuticals*, 2021, vol. 14, p. 1210. DOI: 10.3390/ph14121210.
108. Panikar S., Shoba G., Arun M., Sahayarayan J.J., Nanthini A.U.R., Chinnathambi A., Alharbi S.A., Nasif O., Kim H.-J. *Journal of Infection Public Health*, 2021, vol. 14, pp. 601–610. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.12.037.
109. Khaliullina A.S., Shakirova D.Kh., Aliullina L.A., Morgatskaya O.V. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal*, 2022, vol. 22, no. 2, pp. 53–64. DOI: 10.17816/MAJ108571. (in Russ.).

Received March 23, 2023

Revised April 18, 2023

Accepted June 27, 2023

Сведения об авторах

Халиуллина Алёна Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации, anela_90@mail.ru

Шакирова Дилара Хабилевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармации, dhabilevna@mail.ru

Хайруллина Лейсан Айратовна – ассистент кафедры фармации, aliullina98@mail.ru

Моргацкая Ольга Владимировна – старший лаборант кафедры фармации, ol-morgatskaya@yandex.ru

Угольцова Вероника Николаевна – старший преподаватель кафедры фармации, veronika.ugolcova@gmail.com

Айдова Алина Витальевна – ассистент кафедры фармации, ajdova_92@mail.ru

Хазиев Рамиль Шамилевич – кандидат биологических наук, доцент, haziev@inbox.ru

Саламатин Артур Андреевич – кандидат физико-математических наук, доцент, старший научный сотрудник, arthur.salamatin2@gmail.com

Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, Kurkinvladimir@yandex.ru

Information about authors

Khaliullina Alyona Sergeevna – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacy, anela_90@mail.ru

Shakirova Dilyara Khabilevna – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacy, dhabilevna@mail.ru

Khairullina Leysan Airatovna – assistant at the Department of Pharmacy, aliullina98@mail.ru

Morgatskaya Olga Vladimirovna – senior laboratory at the Department of Pharmacy, ol-morgatskaya@yandex.ru

Ugoltsova Veronika Nikolaevna – senior lecturer at the Department of Pharmacy, veronika.ugolcova@gmail.com

Aidova Alina Vitalievna – assistant at the Department of Pharmacy, ajdova_92@mail.ru

Khaziev Ramil Shamilevich – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, haziev@inbox.ru

Salamatin Artur Andreevich – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher, arthur.salamatin2@gmail.com

Kurkin Vladimir Aleksandrovich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Botany and Basics of Herbal Medicine, Kurkinvladimir@yandex.ru