

УДК 582.998.1:547.913.2 (048)

**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПОЛЫНИ ОДНОЛЕТНЕЙ.  
ЭФИРНОЕ МАСЛО***Д.А. Коновалов, А.А. Хамилонов**Пятигорский медико-фармацевтический институт –  
филиал ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия***BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF ARTEMISIA ANNUA.  
ESSENTIAL OIL***D.A. Konovalov, A.A. Khamilonov**Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State  
Medical University of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia  
E-mail: d.a.konovalov@pmedpharm.ru*

Полынь однолетняя (*Artemisia annua* L.) – травянистое однолетнее растение, используемое в народной медицине Китая более двух тысяч лет. В 70-х годах 20 века из надземной части этого вида был выделен сесквитерпеновый лактон артемизинин. На сегодняшний день это самое эффективное среди известных природных и синтетических соединений лекарственное средство для лечения малярии. **Целью** исследования явился обзор информации, содержащейся в открытых источниках, о компонентном составе эфирного масла полыни однолетней и спектре его фармакологической активности. **Методы.** Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых (PubMed, ScholarGoogle), библиотечных баз данных (eLibrary, Cyberleninca), а также результатов собственных исследований. **Результаты.** Установлено, что кроме сесквитерпеновых лактонов надземная часть полыни однолетней содержит значительное количество эфирного масла. Эфирное масло растения содержит более 120 компонентов, относящихся к различным классам природных соединений. Изучение динамики накопления эфирного масла в траве полыни однолетней пока-

*Artemisia annua* is a herblike annual plant which has been used in Chinese folk medicine for more than 2,000 years. In 1970-s sesquiterpenic lactone of artemisinin was isolated from the above-ground part of this plant. Today it is the most efficient known natural and synthetic compound for malaria treatment. **The purpose** of the study was to review the data from the open sources about a component composition of *Artemisia annua* essential oil in the spectrum of its pharmacological activity. **Methods.** The study was carried out using information and searching sources (PubMed, ScholarGoogle), library data bases (eLibrary, Cyberleninca), as well as the results of our studies. **Results.** We have established that aboveground part of *Artemisia annua* have a significant amount of essential oil apart from the sesquiterpene lactones. Essential oil contains more than 120 components, which belong to different classes of natural compounds. The study for dynamics of the

зало, что в фазу бутонизации содержание масла в траве значительно возрастает, достигая максимального значения в фазу цветения. При дальнейшем развитии растения происходит одревеснение стеблей (особенно в нижней части) и содержание эфирного масла в них снижается. Качественный состав и количественное содержание отдельных компонентов варьирует в зависимости от эколого-географических факторов, фазы развития растений, технологии выращивания, способа сушки и т.д. Известные фармакологические исследования эфирного масла полыни однолетней характеризуют его как перспективный источник для разработки новых антимикробных лекарственных средств. К тому же, как показали проведенные исследования, по токсичности оно может быть отнесено к 6 классу по классификации К. Сидорова – «относительно безвредные вещества». **Заключение.** Проведенный нами анализ, имеющихся в открытом информационном доступе, материалов по изучению эфирного масла полыни однолетней, а также результаты собственных исследований, в том числе фитохимических, позволяют характеризовать эфирное масло полыни однолетней как перспективный источник для разработки новых антимикробных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** полынь однолетняя, *Artemisia annua*, эфирное масло, артемизинин, антимикробная активность

**Введение.** Первое описание полыни однолетней – *Artemisia annua* L. было сделано в Китае и относится к 168 году до н.э. Согласно обнаруженным рецептам, растение использовали при лечении 52 болезней, в том числе при лихорадке и ознобе.

Китайское название – 青蒿 – qinghao, которое очень часто приводится в западной научной литературе для полыни однолетней, на самом деле относится к

essential oil accumulation in the *Artemisia annua* herb showed that the amount of oil in the herb rises significantly during budding, reaching maximum value in blossom. Qualitative composition and quantitative content of certain components varies depending on ecological and geographical factors, plant growing phase, cultivation technology, drying methods etc. Well-known pharmacological studies of essential oil of the *Artemisia annua* characterize it as a prospective source for the development of new antimicrobial medicinal drugs. Besides, as the studies shown, it can be related to the 6 class according to K. Sidorov's classification – "relatively non-hazardous substances". **Conclusion.** The analysis of the open sources on the study of essential oil of *Artemisia annua* made by us, as well as the results of our own studies, including phytochemical studies allow characterizing the essential oil of *Artemisia annua* as a prospective source for the working out of new antimicrobial drugs.

**Keywords:** *Artemisia annua*, essential oil, artemisinin, antimicrobial activity

**Introduction.** The first description of the *Artemisia annua* L. was found in China and it dates back to 168 BC. According to the recipes discovered, the plant was used for treatment of 52 diseases including fever and cold fit.

Chinese name – 青蒿 – qinghao, which is often given for the *Artemisia annua* in western literature, in reality belongs to traditional Chinese drug, which includes several

традиционному китайскому лекарственному средству, в состав которого входит несколько растений. Составную часть этого лекарства – траву полыни однолетней китайцы называют “huanghuahao”.

Родиной растения является Китай. В естественных условиях она встречается в степных фитоценозах северных регионов Китая на высоте до 1000-1500 м над уровнем моря [1]. Отдельные экземпляры обнаруживались различными исследователями вплоть до 3600 м над уровнем моря.

Полынь однолетняя натурализовалась во многих странах, включая Аргентину, Болгарию, Францию, Венгрию, Румынию, Италию, Испанию, Соединенные Штаты, Югославию [2].

Широко встречается, в качестве заносного растения, всюду по умеренным регионам мира. Произрастает между 30° южной и 60° северной широты.

В России природные популяции встречаются на Кавказе, в Сибири, Средней Азии и Приморском крае. В других регионах описано как заносное.

Предпочитает открытые солнечные места, но может также расти и при лёгком затенении.

Культивируется полынь однолетняя в Бразилии, Камеруне, Эфиопии, Индии, Кении, Мозамбике, Танзании, Тайланде, Уганде, Замбии.

В промышленном масштабе сырьё (траву) выращивают также в Афганистане, Австралии, Иране и Турции [3].

Полынь однолетняя получила широкую известность благодаря выделению из её надземной части сесквитерпенового лактона – артемизинина – наиболее активного среди всех природных и синтетических противомалярийных соединений [4, 5].

5 октября 2015 года китайка Юю Ту получила Нобелевскую премию по медицине за открытие лекарства от малярии, ежегодно убивающей 400-500

plants. An ingredient of this plant – grass of *Artemisia annua* – is called “huanghuahao” in China.

China is the motherland of this plant. Naturally it can be encountered in steppe phytocenosis of the North regions of China at the height up to 1000-1500 m above sea level [1]. Certain examples were found by different researchers up to 3600 m above sea level.

*Artemisia annua* was naturalized in many countries, including Argentina, Bulgaria, France, Hungary, Romania, Italy, Spain, the United States, and Yugoslavia [2].

It is widespread as a foreign plant everywhere in moderate regions of the world. It grows between 30° of South and 60° of North latitude.

In Russia natural populations are met in the Caucasus, Siberia, Middle Asia and Primorski Krai. In other regions it is described as foreign.

It prefers open sunny places, but can also grow in small shadows.

It is cultivated in Brasilia, Cameroon, Ethiopia, India, Kenia, Mozambique, Tanzania, Thailand, Uganda, and Zambia.

It is also cultivated in Afghanistan, Australia, Iran, and Turkey with industrial efficiency [3].

*Artemisia annua* gained wide popularity owing to the secretion of a sesquiterpenic lactone artemisinin from its aboveground part. It is the most active substance among all natural and synthetic antimalarial compounds [4, 5].

On October 5, 2015 Chinese scientist Tu Youyou received a Noble prize in Medicine for the discovery of drug against malaria which kills 400 – 500 mln people every

млн. человек. Все началось в 1967 году с программы («Проекта 523») помощи братскому вьетнамскому народу, инициированной Мао Цзэдуном, в которой она участвовала.

Цель программы состояла в невоенной помощи народу Вьетнама, сражавшемуся против агрессии США. В джунглях, где развернулось широкое партизанское движение, от малярии солдаты умирали чаще, чем от пуль.

Юю Ту изучила древние тексты, из которых собрала около 2000 рецептов нетрадиционного лечения малярии в Китае. Из них она выбрала 380 и каждый протестировала на животных. Опыты привели её и других китайских ученых, занимавшихся этой проблемой, к открытию артемизинина. По данным Всемирной организации здравоохранения, начиная с 2000 года, с помощью препаратов на основе артемизинина проведено более 1 млрд. курсов лечения, способствовавших победе над малярией в нескольких странах. Сегодня артемизинин и его производные – основные лекарственные средства для лечения этого заболевания [6].

Начиная с открытия артемизинина, разными исследовательскими группами, прежде всего китайскими, проводилось систематическое химическое изучение *полыни однолетней*. Практически все органы и части растения, включая листья, стебли, цветки, корни и семена стали объектами этих исследований. Изучались также вещества симбиотического происхождения. Большинство из них – продукты, так называемых, эндофитов *полыни однолетней* [7].

На сегодняшний день из *полыни однолетней* выделено и идентифицировано более 300 природных соединений. Это терпеноиды (моно-, сескви-, тритерпеноиды, стероиды), фенольные (простые фенолы, кумарины, флавоноиды) и по-

year. It has started in 1967 with a helping program (Project 253) to Vietnam people, initiated by Mao Tse-tung, where she participated.

The program's purpose was non-military help to the Vietnamese people who fought against USA aggression. In jungles, where there was a massive partisan movement, soldiers died of malaria more often than of shots.

Tu Youyou studied ancient texts, from where she gathered about 2000 recipes of non-traditional malaria treatment in China. She selected 380 out of them and tested everyone on animals. The experiments led her and other Chinese scientists who were occupied with this problem to the discovery of artemisinin. According the data of the World Healthcare Organization, beginning with 2000 more than 1 bln treatment courses against malaria with drugs on artemisinin basis have been provided in several countries. Today artemisinin and its derivatives are the principal drugs for this disease treatment [6].

Started from the discovery of artemisinin, different researcher groups, mainly Chinese, have been implementing systematic chemical studies of *Artemisia annua*. Practically all organs and parts of the plants including leaves, stalks, flowers, roots, and seeds were the objects of these studies. They also studied substances of symbiotic origin. The majority of them were products of so-called endophytes of *Artemisia annua* [7].

Today, more than 300 natural compounds have been isolated and identified from the *Artemisia annua*. These are terpenoids (mono-, sesqui-, triterpenoids, steroids), phenolic (simple phenols, coumarines, fla-

лиацетиленовые соединения, алкалоиды и др.

**Целью исследования** явился обзор информации, содержащейся в открытых источниках, о компонентном составе эфирного масла полыни однолетней и спектре его фармакологической активности.

**Методы.** Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых (PubMed, ScholarGoogle), библиотечных баз данных (eLibrary, Cyberleninca), а также результатов собственных исследований.

**Результаты.** Эфирное масло растения использовалось в разных странах для производства духов, в косметических средствах, при ароматерапии, в ликёро-водочной промышленности [8, 9].

В зависимости от географического происхождения по данным G.Bagchi с соавторами выход масла из надземной части колеблется от 0,04% до 1,9% (в пересчёте на абсолютно сухое сырьё). Листья зрелых растений при отгонке масла давали 0,14-0,32%, а соцветия – 0,35–0,42% эфирного масла (в пересчёте на свежее сырьё) [10]. H.Woerdenbag и др. установили, что его выход [11] составлял 0,3–4,0% (в пересчёте на сухой вес) для растений, выращенных из семян китайского происхождения, и 0,4–1,4% для сырья, полученного из семян вьетнамского происхождения.

Выход эфирного масла из травы полыни однолетней, произрастающей в Болгарии, был измерен на различных стадиях роста растений. Максимальное значение (0,86% в пересчёте на сухое сырьё) было получено на стадии полного цветения [8].

Содержание эфирного масла в надземной части полыни однолетней, культивируемой в Иране, в течение стадии цветения существенно изменялось [12]. В начале цветения оно составляло 0,97%

vonoids) and polyacetylene compounds, alkaloids etc.

**The purpose** of the study was to review the data from the open sources about a component composition of *Artemisia annua* essential oil in the spectrum of its pharmacological activity.

**Methods.** The study was carried out using information and searching sources (PubMed, ScholarGoogle), library data bases (eLibrary, Cyberleninca), as well as the results of our studies.

**Results.** Essential oil of the plant was used in different countries to produce perfumes, cosmetics, for aroma therapy, alcoholic beverage industry [8, 9].

Depending on the geographic origin, in accordance with G.Bagchi with co-authors, the oil run out from the aboveground part is between 0.04% and 1.9% (in terms of absolutely dry raw materials). After oil refine leaves of mature plants gave 0.14%-0.32%, and inflorescences gave 0.35%-0.42% of essential oil (in terms of fresh raw materials) [10]. H.Woerdenbag and others determined that its run out [11] amounted to 0.3-4.0% (in terms of dry weight) for plants, grown out from the Chinese seeds, and 0.4-1.4% for raw materials obtained from the Vietnamese seeds.

Essential oil run out from the *Artemisia annua* grass which grows in Bulgaria was measured in different stages of the plant growth. Maximum value (0.86% in terms of dry raw materials) was obtained on the full blossom stage [8].

The content of essential oil in the aboveground parts of *Artemisia annua*, cultivated in Iran significantly changed during blossom [12]. In the beginning of blossom

(в пересчёте на сухой вес), в стадию полного цветения – 1,23%, а в конце цветения – 0,87%. Из 39 компонентов, которые были идентифицированы на различных стадиях роста в эфирных маслах растений, 32 компонента обнаружены в начале цветения, 35 – при полном цветении и 34 – в конце фазы. Монотерпены преобладали в течение всего цветения (69,96%; 72,44% и 70,96%), содержание же сесквитерпенов лишь незначительно возросло к концу фазы (18,56%; 18,84% и 20,83%).

Главными компонентами масла в процессе цветения являлись камфора (48,00%; 43,50% и 36,75%), 1,8-цинеол (9,39%; 13,90% и 12,00%), спатуленол (4,89%; 3,73% и 4,50%) и артемизия кетон (2,68%; 3,37% и 5,45%).

Авторы делают вывод, что с точки зрения качественного состава эфирного масла, нет существенного значения, в какой период цветения его получать, но по количественному содержанию масла в растениях, наилучшим временем сбора сырья является период полного цветения растений.

Исследования надземной части полыни однолетней, произраставшей в СССР, определили содержание эфирного масла в пределах 0,12–0,9% [13, 14].

Изучением массовой доли, качественного состава и количественного содержания компонентов эфирного масла из надземной части полыни однолетней, произрастающей в Крыму, установлено, что эти показатели варьируют в зависимости от места произрастания и фазы вегетации растений [15]. Массовая доля эфирного масла в пересчёте на сырой и сухой вес соответственно по фазам вегетации составила в период отрастания 0,17% (0,49%), бутонизации – 0,12% (0,27%), массового цветения – 0,88% (2,56%) и созревания семян – 0,42% (0,78%). Основными соединениями из

it amounted to 0.97% (in terms of a dry weight), during the full blossom – 1.23%, and at the end of blossom 0.87%. From 39 components, which were identified at different growth stages in essential oils, 32 components were found in the beginning of blossom, 37 were found in full blossom, and 34 at the end of the phase. Monoterpenes were in dominant throughout the whole blossom period (69.96%; 72.44%, and 70.96%), the content of sesquiterpenes insignificantly raised by the end of the phase (18.56%; 18.84%; and 20.83).

Camphor (48.00%; 43.50%, and 36.75%), 1,8-cineol (9.39%; 13.90%; and 12.00%), spathulenol (4.89%; 3.73% and 4.50%) and Artemisia ketone (2.68%; 3.37%, and 5.45%) were the main components of the oil in blossom.

The authors make conclusion that from the point of qualitative composition of essential oil there is no significance, in what blossom period it is obtained, but according to the quantitative content of oil in plants, full blossom period is the best.

The studies of aboveground parts of *Artemisia annua*, which grew in USSR determined the content of essential oil within 0.12-0.9% [13, 14].

Study for a mass share, qualitative composition, and quantitative content of essential oils components from the aboveground part of *Artemisia annua*, which grows in the Crimea, established that these indexes vary depending on the place of growth and vegetation phase of plants [15]. Mass share of the essential oil in terms of raw and dry weight corresponding to the vegetation phases amounted to 0.17% (0.49%) in growing period, 0.12% (0.27%) in budding, 0.88 (2.56%) in mass blossom, 0.42% (0.78%) in seed gestation. Ketone (24.38-

55 компонентов эфирного масла на протяжении всей вегетации растения были артемизия кетон (24,38–47,97%) и камфора (16,44–22,56%). Несоответствие качественного состава и количественного содержания отдельных компонентов эфирного масла между полученными результатами и данными литературы авторы связывают с различными почвенно-климатическими и экобиологическими условиями произрастания исследованных растений полыни однолетней.

Исследование дикорастущего сырья, проведённое в Аргентине, показало, что содержание эфирного масла в листьях полыни однолетней (до цветения) составляет 16% (!). При этом использовался метод молекулярной дистилляции, а сбор компонентов масла производился при температуре – 78°C и давлении 1 мм рт. ст. [16]. Основные компоненты масла – камфора (29,0%), 1,8-цинеол (18,4%), артемизия кетон (8,3%),  $\alpha$ -терпинеол (7,6%).

Эфирное масло полыни однолетней накапливается в наибольшем количестве в листьях и цветках. В Венгрии, Румынии и Болгарии этот вид полыни широко произрастает как сорняк, а эфирное масло ограничено использовалось в парфюмерии и как антибактериальное [17]. В Венгрии культивирование полыни однолетней в качестве источника эфирного масла показало, что в стадию полного цветения выход его достигал 20–40 кг/га [18]. Исследованиями болгарских ученых установлено, что все части растения содержали эфирное масло, но максимальная концентрация (3,2% в воздушно-сухом сырье) обнаруживалась в фазу полного цветения [19]. В процессе культивирования и селекции полыни однолетней в УкрССР для получения эфирного масла используемого в парфюмерии его выход составлял 111 кг/га [20]. В более поздних и более детальных экспери-

47.97%) and camphor (16.44–22.56%) were the principal compounds out of 55 essential oil components during the whole vegetation. Non-compliance of qualitative composition with quantitative content of certain essential oil components between the results obtained and the literature data is connected by the author with different soil, climatic, and ecobiological conditions of the growth of the plants under study.

The study of wild growing raw materials, conducted in Argentina, showed that the content of essential oil in leaves of *Artemisia annua* (before the blossom) amounted to 16% (!). At that, they used the method of molecular distillation, and the oil components gathering was done in 78°C and pressure of 1 mm of mercury [16]. Camphor (29.0%), 1,8-cineol (18.4%), *Artemisia ketone* (8.3),  $\alpha$ -terpineol (7.6%) were the principal components of the oil.

Essential oil of the *Artemisia annua* accumulates mainly in leaves and flowers. In Hungary, Romania, and Bulgaria this *Artemisia* type is widespread as a weed, and essential oil was limitedly used in perfumery and as an anti-bacterial agent [17]. In Hungary cultivation of *Artemisia annua* as a source of essential oil showed that its run out at the stage of full blossom reached 20–40 kg/ha [18]. Studies of Bulgarian scientists established that all parts of the plant had essential oil, but the full blossom phase had its maximum concentration (3.2% in air-dried materials) [19]. While cultivation and selection of *Artemisia annua* in Ukrainian SSR for essential oil obtainment which was used in perfumery, its run out amounted to 111 kg/ha [20]. Later and more detailed experi-

ментах было подтверждено, что эфирное масло, главным образом, сконцентрировано в листьях и цветках в фазу цветения [21]. Лишь ничтожно малые количества масла обнаруживались в главном стебле, боковых ветвях и корнях [22].

R.Kelsey и F.Shafizadeh сообщили, что 35% поверхности зрелого листа покрыты желёзками, которые содержат большинство монотерпенов и сесквитерпенов. Причём 36% общего количества эфирного масла содержится в верхней трети листа, 47% – в средней трети и 17% – в нижней трети [23].

Выращивание одного из культиваров полыни однолетней (*Artemisia annua* cv. Jeevanraksha) в окрестностях города Лакхнау (Индия) в течение трёх лет (1997–1999 гг.) показало, что в стадию вегетативного роста содержание эфирного масла в верхней части растений существенно ниже (0,2%), чем в стадию полного цветения (1,2%) [24].

S.Kohlmunzer определил, что в листьях полыни однолетней, исследованных им образцов, содержание эфирного масла составило 1,29% [25].

Исследование трёх культиваров *Artemisia annua* L., выращенных в провинции Гуйчжоу (Guizhou) Китая [26] показало, что выход эфирного масла из сухих листьев составляет 1,21%, 1,23% и 1,18% соответственно. Химические компоненты эфирного масла были проанализированы с помощью ГХ-МС. Качественный состав эфирных масел всех образцов совпадал, но содержание некоторых компонентов в них существенно варьировало. Эти различия, как считают авторы, связаны с влиянием микросреды на биосинтез эфирного масла растений. Относительное содержание камфоры, аморфа-4,11-диена, цис-вербенола, гермакрен В и D и (-)-спатуленола особенно варьировало. Подобные изменения, как считают исследователи, связаны

ments proved, that essential oil was mainly concentrated in leaves and flowers in blossom [21]. Negligibly small amount of oil was found in the main stalk, side branches, and roots [22].

R.Kelsey and F.Shafizadeh reported that 35% of the mature leaf are covered with glandules, which contain the majority of monoterpenes and sesquiterpenes. While the upper third of a leaf has 36% of the whole essential oil, middle third has 47%, and lower part has 17% [23].

Cultivation of one of the variety of *Artemisia annua* (cv. Jeevanraksha) in the outskirts of Lakhnau (India) within three years (1997-1999) showed, that the content of essential oil in the upper part of plants in vegetative growth was significantly lower (0.2%), than in full blossom (1.2%) [24].

S.Kohlmunzer determined that essential oil in the leaves of *Artemisia annua* amounted to 1.29% [25].

Study of three varieties of *Artemisia annua* L., grown in Guizhou province of China [26] showed that the run out of essential oil from dry leaves amounted to 1.21%, 1.23%, and 1.18%, respectively. Chemical components of the essential oil were analyzed using GC-MS. Qualitative composition of all samples of essential oils coincided, but the quantity of some components varied significantly. Authors believe that these differences are connected with the influence of microenvironment on the biosynthesis of essential oil of the plants. Content ration of camphor, amorph-4,11-diene, cis-verbenol, germacrenes B and D, and (-)-spathulenol varied especially. Authors believe,



с тем, что все эти соединения или их часть преобразуются друг в друга в процессе биосинтеза и существенный вклад в управление этим процессом вносит характерная для произрастания каждого культивара микросреда. По их мнению, биосинтез артемизинина по существу связан с аморфа-4,11-диеном, присутствующим в эфирном масле растения, что совпадает с выводами некоторых других исследователей [27, 28].

Химический состав эфирных масел, полученных из лепестков, листьев и стеблей на стадии цветения культиваров польни однолетней сорта Jwarharti, был проанализирован с помощью ГЖХ-МС [29]. Идентифицированы 86, 77 и 63 соединения соответственно. Обнаружены большие различия между этими тремя маслами, как по качественному составу, так и по количественному содержанию отдельных компонентов. Лепестки и листья богаты монотерпенами. В эфирном масле стеблей преобладали сесквитерпены. Камфора, идентифицированная в эфирном масле из листьев, отсутствовала в лепестках.

Более шестидесяти индивидуальных компонентов были обнаружены в эфирных маслах селекционных форм растения при культивировании [30]. При этом артемизия кетон в культиварах китайской селекции составлял 68,5% от общего объёма, полученного из них эфирного масла [30]. В культиварах вьетнамской линии это соединение либо не обнаруживалось [11], либо составляло незначительные количества (4,4%) [31].

Растения, выращенные в Нидерландах из семян китайского и вьетнамского происхождения, существенно различались по содержанию эфирного масла и главных его компонентов. Так, в китайском масле (выход – 4,0% в пересчёте на сухой вес) преобладали артемизия кетон (63,9%), артемизиевый спирт (7,5%), мирцен (5,1%),  $\alpha$ -гвайен (4,7%) и кам-

the changes like these are connected with the fact, that all compounds or their part is transformed into each other while biosynthesis and characteristic for every variety microenvironment makes a significant contribution into this process management. In their opinion, biosynthesis of artemisinin is connected with amorpho-4,11-diene, which is found in the essential oil of the plant. This corresponds to the conclusions of other researchers [27, 28].

Chemical composition of essential oils from the petals, leaves, and stalks at the blossom stage of *Artemisia annua* Jwarharti was analyzed using GLC-MS [29]. 86, 77, and 63 compounds were identified respectively. Big differences between three oils were found in qualitative composition, as well as in quantitative content of certain components. Petals and leaves are rich in monoterpenes. Essential oil of stalks had dominant sesquiterpenes. Camphor, identified in essential oil of leaves, was not found in petals.

More than 60 individual components were found in essential oils of selection forms of plants while cultivation [30]. At that *Artemisia* ketone in varieties of Chinese selection amounted to 68.5% of all the essential oil volume, obtained from them [30]. In varieties of Vietnamese line, this compound was not discovered [11], or was insignificant (4.4%) [31].

The plants which were grown in the Netherlands from the seeds of Chinese and Vietnamese origin differed significantly by the content of essential oil and its main components. So, the Chinese oil (run out – 4.0% in terms of dry weights) had the Ar-

фора (3,3%). Вьетнамское масло (выход – 1,4% в пересчёте на сухой вес) содержало в наибольшем количестве камфору (21,8%), гермакрен D (18,3%),  $\alpha$ -кариофиллен (5,6%), транс- $\alpha$ -фарнезен (3,8%) и 1,8-цинеол (3,1%) [11].

В 1995 г. E. Hethelyi с соавторами, определяя количественное содержание эфирных масел в 85 индивидуальных растениях полыни однолетней, собранных около Будапешта, установили, что оно колеблется между 0,48–0,81% [32]. Главные компоненты масла из свежих цветущих побегов – артемизия кетон (33–75%) и артемизиновый спирт (15–56%). Четыре различных хемотипа были идентифицированы среди исследованных растений:

- 41% особей содержал артемизия кетон (75%) и артемизиновый спирт (15%);

- уменьшающееся отношение артемизия кетона и увеличивающееся отношение артемизинового спирта обнаружено у 38% особей;

- артемизия кетон (50%) и артемизиновый спирт (45%) (14% особей);

- артемизия кетон (33%) и артемизиновый спирт (56%) (7% особей).

*Полынь однолетняя*, выращенная в Индии, содержала в эфирном масле артемизия кетон (58,8%), камфору (15,8%), 1,8-цинеол (10,2%) и гермакрен D (2,4%) как главные компоненты. Процент артемизия кетона был меньше (52,3%), а 1,8-цинеола больше (13,1%) в растениях, выращенных в области Гималаев.

Главными соединениями эфирного масла полыни однолетней, по данным различных авторов, являются артемизия кетон, 1,8-цинеол и камфора. ГЖХ-МС исследования показали присутствие около 200 соединений.

Наибольшее содержание артемизия кетона было отмечено в эфирном масле растений из Болгарии (80,9%), Китая (63,9%) и США (63,1%) [3].

temisia ketone (63.9%), Artemisia alcohol (7.5%), myrcene (5.1),  $\alpha$ -guaiene (4.7%), and camphor (3.3%) as dominant. Vietnamese oil (run out – 1.4% in terms of dry weight) had the biggest amount of camphor (21.8%), germacrene D (18.3%),  $\alpha$ -caryophyllene (5.6%), trans- $\alpha$ -farnesene (3.8%) and 1,8-cineol (3.1%) [11].

In 1995 E. Hethelyi with co-authors, determining the quantitative content of essential oils in 85 individual plants of *Artemisia annua*, gathered near Budapest, established that it varies between 0.48% and 0.81% [32]. Artemisia ketone (33-75%) and Artemisia alcohol (15-56%) were the principal components of the oil from fresh sprouts in blossom. Four different chemotypes were identified in the plants under study:

- 41% of species contained artemisia ketone (75%) and artemisia alcohol (15%);

- decreasing relation of artemisia ketone and increasing relation of artemisia alcohol was found in 38% of species;

- artemisia ketone (50%) and artemisia alcohol (45%) (14% of species);

- artemisia ketone (33%) and artemisia alcohol (56%) (7% of species).

*Artemisia annua* cultivated in India contained artemisia ketone (58.8%), camphor (15.8%), 1,8-cineol (10.2%), and germacrene D (2.4%) as the main components of the essential oil. Artemisia ketone percentage was lower (52.3%), and 1,8-cineol was higher (13.1%) in the plants cultivated in the Himalaya region.

According to different authors, artemisia ketone, 1,8-cineol, and camphor are the principal compounds of the *Artemisia annua* essential oil. GLC MS studies showed the presence of about 200 compounds.

The biggest amount of artemisia ketone was found in the essential oil of plants from

Содержание масла в высушенных корнях культивируемого в Индии сорта полыни однолетней (*Artemisia annua* L. cv. Jwarharti) составило 0,25%. Среди идентифицированных 52 компонентов основными оказались *цис*-артеаннуиновый спирт (25,9%), (E)- $\beta$ -фарнезен (6,7%),  $\beta$ -маалиен (6,3%),  $\beta$ -кариофиллен (5,5%), кариофиллена оксид (4,4%) и 2-фенилбензальдегид (3,5%) [33].

Сравнительное изучение [34] эфирных масел полыни однолетней, полученных с помощью суперкритической жидкой CO<sub>2</sub>-экстракции и воднопаровой дистилляции, показало значительные различия, как в их количестве, так и в содержании идентифицированных компонентов. ГЖХ-МС анализ CO<sub>2</sub>-экстракта определил присутствие 86 соединений. Главными среди них были: 8,9-дегидро-9-формил-циклоизолонгифолен (18,22%), 5,8,11,14,17-эйкозапентановой кислоты метиловый эфир (8,39%). В эфирном масле, полученном традиционным способом, идентифицировано 61 соединение. Его главные компоненты – 1,3-бензодиоксол, 4-метокси-6-(2-пропенил) (24,28%), 2-циклогексен-1-ол (17,47%). Как считают авторы исследования, использование CO<sub>2</sub>-экстракции позволяет получить более полное и всестороннее представление о химическом составе эфирного масла полыни однолетней по сравнению с традиционным методом дистилляции.

Исследования D. Polichuk с соавторами показали присутствие в эфирномасличных желёзках полыни однолетней специфичной для них алкогольдегидрогеназы, которая участвует в процессах окисления спиртов (артемизиевый спирт, борнеол, карвеол) монотерпеновой фракции масла [35].

Эмиссия некоторых компонентов эфирного масла полыни однолетней (например, (-)- $\beta$ -пинена) носит циркадный характер [36].

Bulgaria (80.9%), China (63.9%), and USA (63.1%) [3].

The content of oil in the dried out roots of the *Artemisia annua* cv Jwarharti cultivated in India amounted to 0.25%. *Cis*-arteannuin alcohol (25.9%), (E)- $\beta$ -farnesene (6.7%),  $\beta$ -mallein (6.3%),  $\beta$ -caryophyllene (5.5%), caryophyllene oxide (4.4%), and 2-phenylbenzaldehyde (3.5%) were among 52 identified components [33].

Comparative study [34] of essential oils of *Artemisia annua*, obtained with oversupercritical liquid CO<sub>2</sub>-extraction and water-steam distillation showed significant differences in their quantity as well as in the content of the identified components. GLC MS analysis of CO<sub>2</sub>-extract determined the presence of 86 compounds. 8,9-dehydro-9-formil-cicloisolongifolen (18.22%), 5,8,11,14,17- eicosatetraenoic acid's methyl ether (8.39%) were the principal among them. 61 compounds were identified in the essential oil obtained by the traditional method. Its main components included 1,3-benzodioxole, 4-methoxy-6-(2-propenyl) (24.28%), 2-cyclogexen-1-ol (17.47%). In some authors' opinion the use of CO<sub>2</sub>-extraction allows obtainment of a bigger and comprehensive idea about the chemical composition of essential oil of *Artemisia annua* in comparison with the traditional method of distillation.

The studies of D. Polichuk with co-authors showed the presence of specific alcohol dehydrogenases in essential oil glands of *Artemisia annua*, which participate in the alcohol oxidation (artemisia alcohol, borneol, carveol) monoterpene fraction of oil [35].

Emission of some components of Ar-

A.Ahmad и L.Mishra [37] определили, что растения, культивируемые в период зимнего сезона в субтропической северной Индии, содержали в качестве основных компонентов эфирного масла артемизия кетон и в меньших количествах 1,8-цинеол и камфору. Растения полыни однолетней, выращенные из тех же семян в другое время года (сезон дождей), имели иной состав эфирного масла. Они в наибольшем количестве содержали камфору, камфен, артемизиевый спирт, гермакрен D и 1,8-цинеол. В листьях концентрация камфоры была самой высокой во время бутонизации, но уменьшалась в фазу цветения. Изменение времени посадки растений, как считают авторы [10], являлось основной причиной и изменений качественного состава и количественного содержания отдельных компонентов. Изменение состава эфирного масла полыни однолетней в зависимости от климатических факторов было установлено ранее и в других исследованиях [31, 38, 39].

Опыты по посадке растений полыни однолетней в разные месяцы года показали, что выход масла из надземной части колебался от 0,5 до 1,6%. Камфора являлась главным компонентом во всех исследованных образцах. 1,8-Цинеол был вторым по значимости практически во всех образцах, за исключением тех, которые были пересажены в июне. В июньских образцах вторым по содержанию компонентом был  $\beta$ -кариофиллен. Процентное содержание других веществ также изменялось в зависимости от времени высадки растений [40].

Одно из последних исследований эфирного масла полыни однолетней болгарскими учеными [41] обнаружило в его составе тридцать шесть компонентов. Главные сесквитерпены –  $\alpha$ -кариофиллен (24,73%),  $\alpha$ -кувебен (13,53%),  $\alpha$ -копаен (7,42%),  $\alpha$ -селинен (8,21%), а среди

temisia annua essential oil (for example, (-)- $\beta$ -pinene) has a circadian character [36].

A.Ahmad and L.Mishra [37] determined that the plants cultivated during winter in subtropical North India contained artemisia ketone as the principal component of the essential oil, and 1,8-cineol and camphor in less amount. Artemisia annua cultivated from the same seeds in another season (rain season), had another composition of the essential oil. They had more camphor, camphene, artemisia alcohol, germacrene D, and 1,8-cineol. Camphor concentration in leaves was the highest during budding, but got less in a blossom phase. Authors believe [10] that change of planting time was the main reason for the qualitative composition and quantitative content changes of certain components. The change of essential oil composition of Artemisia annua depending on the climatic factors was established in previous researches [31, 38, 39].

The experiments on Artemisia annua planting in different months showed, that oil run out from the aboveground part varied from 0.5 to 1.6%. Camphor was the principal component in all samples under study. 1.8-cineol was the second significant component practically in all samples, excluding those planted in June. The June samples had  $\beta$ -caryophyllene. Percentage of other substances changed basing on the planting time [40].

One of the last studies of essential oil of Artemisia annua by Bulgarian scientists [41] re-vealed 36 components. The principal sesquiterpenes included  $\alpha$ -caryophyllene (24.73%),  $\alpha$ -kuveben (13.53%),  $\alpha$ -copaene

монотерпенов – артемизия кетон (8,45%) и камфора (3,61%).

Сравнивая полученные результаты с литературными данными, авторы приходят к выводу, что географическое местоположение очень влияет на тип и концентрацию главных компонентов. Несмотря на наблюдаемые качественные и количественные различия, такие компоненты масла, как камфора и артемизия кетон, по их мнению, типичны для полыни однолетней и могут служить веществами-маркерами для идентификации её сырья.

Эксперименты в оранжерее с управляемым фотопериодом (от 16/8 часов в течение 4 месяцев до 8/16 часов в течение следующих 2 месяцев), проведённые сотрудниками института ботаники Китайской академии наук [42] показали, что основными компонентами эфирного масла полыни однолетней, выращенной в таких условиях, являлись: борнеол (15,9%),  $\beta$ -фарнезен (12,9%), гермакрен D (10,9). Содержание артемизия кетона составляло 0,069%, камфора отсутствовала.

Необычные результаты были получены китайскими исследователями при ГЖХ-МС анализе образцов эфирного масла полыни однолетней. В процессе изучения идентифицированы компоненты, составляющие 98,9% от всего объёма эфирного масла. Главными оказались бисаболол (23,47%), бисаболол оксид В (11,31%), транс-неролидол (10,04%) и бисаболол оксид (6,27%) [43]. Ранее бисаболол и его производные не обнаруживались в таком количестве в составе масла полыни однолетней.

Относительное содержание отгоняемых с водяным паром изопреноидов и других летучих веществ в культурах *полыни однолетней, различающихся количеством железистых трихом на листьях, также* было исследовано.

(7.42%),  $\alpha$ -selinen (8.21%), and among monoterpenes – artemisia ketone (8.45%) and camphor (3.61%).

Comparing the results obtained with the literature data, authors made a conclusion that geographic location influences a lot the type and concentration of the principal components. Despite the quantitative and qualitative differences observes, the oil components like camphor and artemisia ketone, are typical for the *Artemisia annua* in their opinion and may serve as marker-substances for identification of its raw materials.

Experiments in a conservatory with controlled phytoperiod (from 16/8 hours within 4 months up to 8/16 hours within the next 2 weeks) conducted by the Botany Institute officers of Chinese Academy of Sciences [42] showed the next components of the essential oil to be the principal: borneol (15.9%),  $\beta$ -farnesene (12.9%), germacrene D (10.9). Content of artemisia ketone amounted to 0.069%, camphor was absent.

Unusual results were obtained by the Chinese researchers after GLC MS analysis of essential oil of *Artemisia annua*. While studying they identified components, which amounted to 98.9% of all the volume of the essential oil. Bisabolol (23.47%), bisabolol oxide B (11.31%), trans-nerolidol (10.04%), and bisabolol oxide (6.27%) were the principal components [43]. Previously bisabolol and its derivatives were found in the same quantity in the oil of *Artemisia annua*.

Relative content of isoprenoids distilled by the water vapor and other volatiles in varieties of *Artemisia annua*, which differed by the quantity of glandular trichomes

Культивар с большим содержанием железистых трихом показал содержание эфирного масла 0,24% (в пересчёте на свежее сырьё).  $\alpha$ -Пинен (26,7%), пинкарвон (15,8%) и артемизия кетон (11,0%) – главные его компоненты. Выход эфирного масла из листьев «безжелезистого» культивара составил 0,06% (в пересчёте на свежее сырьё). Мажорными компонентами этого образца являлись сесквитерпеноиды – гермакрен D (49,8%) и  $\beta$ -кариофиллен (25,1%). Только один монотерпен,  $\beta$ -оцимен был обнаружен в масле в ничтожно малых количествах [44].

J.Simon с соавторами (1985-1986 гг.), изучая влияние плотности посадки растений и нормы предпосевного внесения в почву азота на урожайность, установил, что средняя плотность посадки (55 555 растений/га) при дозе азотного удобрения 67 кг/га даёт наибольший выход сырья с единицы площади и, как следствие, больший выход эфирного масла (85 кг/га) [21].

При этом наиболее продуктивными оказались растения, высаженные в поле в мае и в июне. Независимо от даты сева (27 апреля, 17 мая, 10 июня и 13 июля) все растения вступили в фазу цветения в середине августа. Максимальный выход эфирного масла из сырья наблюдался в фазу полного цветения (в середине сентября).

Опыты, проведённые в полевых условиях, с экспериментально заражёнными растениями полыни однолетней позволили установить влияние этого фактора на их рост, развитие и содержание основных групп БАС [45]. Обработка полыни однолетней двумя линиями грибов (арбускулярного – *Glomus macrocarpum* и микоризального – *Glomus fasciculatum*) значительно увеличила выход сырья, сухой вес, питательный статус (P, Zn и Fe) побега,

in leaves was also studied. A variety with a bigger amount of glandular trichomes showed content of essential oil equal to 0.24% (in terms of fresh raw material).  $\alpha$ -pinene (26.7%), pinocarvon (15.8%) and artemisia ketone (11.0) were its main components. The run out of essential oil from the leaves of “non-glandular” variety amounted to 0.06% (in terms of fresh raw materials). Sesquiterpenes like germacrene D (49.8%) and  $\beta$ -caryophyllene (25.1%) were the major components of this sample. Only one mono-terpene,  $\beta$ -ocimene was found in oil in trace amount [44].

J.Simon with co-authors (1985-1986), studying the influence of planting density and norms of preplanting of nitrogen application, established that average planting density (55 555 plants/ha) at the dose of nitrogen fertilization 67 kg/ha gives more run out of raw materials from the square unit and, as consequence more run out of essential oil (85 kg/ha) [21].

At that, planted in May and June samples were the most productive. Independent on the planting day (April 27, May 17, June 10, and July 13) all plants entered the blossom phase in the middle of august. Maximum run out of essential oil from raw materials was observed in full blossom (in the middle of September).

The field experiments with artificially infected plants of *Artemisia annua* allowed establishing this factor on their growth, development and content of the principal groups of BAC [45]. Processing of *Artemisia annua* with two lines of mushrooms (arbuscular mushroom *Glomus macrocarpum* and mycorrhizal *Glomus fasciculatum*) significantly increased the raw materials run

концентрацию эфирного масла и артемизинина в листьях.

Увеличение выхода эфирного масла также наблюдалось у растений обработанных экзогенными регуляторами роста [46].

Иранские ученые выяснили влияние различных температур в процессе сушки на количество и качество эфирного масла в сырье [47]. Надземные части полыни были собраны во время полного цветения на севере Ирана в сентябре 2005 г. Сырьё сушили в тени (комнатная температура) и в сушилке при 35, 45, 55 и 65°C. Эфирное масло из образцов выделяли гидроdistилляцией и анализировали ГЖХ-МС. Результаты показали, что высокая температура снижает содержание эфирного масла с 1,12% (комнатная температура) до 0,88% (при 35°C), до 0,55% (при 45°C), до 0,50% (при 55°C) и до 0,37% (при 65°C). Повышение температуры сушки сырья существенно влияло на качественный состав эфирных масел и соотношение различных компонентов в нём. В процессе сушки содержание монотерпенов снижалось, а сесквитерпенов, наоборот, возрастало. Главными компонентами при теневой и низкотемпературной сушке были артемизия кетон и 1,8-цинеол. В образцах, прошедших высокотемпературную обработку, таковыми являлись  $\beta$ -кариофиллен и гермакрен D.

Нами было изучено содержание эфирного масла в траве полыни однолетней, произрастающей в Ставропольском крае (окр. г. Пятигорска). Цветущие побеги растения без грубых одревесневших стеблей были собраны в фазу массового цветения, высушены при температуре не более 30°C в тени и измельчены до размера частиц проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм. Эфирное масло получали гидроdistилляцией по методу 2 Государственной фармакопеи СССР XI издания [48]. Процесс наиболее

out, dry weight, nutritive status (P, Zn, and Fe) of a sprout, concentration of essential oil and artemisinin in leaves.

Increase of essential oil run out was also observed in plants processed with exogenous growth regulator [46].

Iranian scientists revealed the influence of different temperatures in drying process on the quantity and quality of essential oil in raw materials [47]. Aboveground parts of *Artemisia annua* were gathered during the full bloom in the North Iran in September 2005. The raw materials were dried out in shadow (ambient temperature) and drier at 35, 45, 55, and 65°C. Essential oil from the samples was isolated by hydrodistillation and analyzed with GLC MS. The results showed that high temperature lowers the content of essential oil from 1.12% (ambient temperature) to 0.88% (at 35°C), 0.55% (at 45°C), 0.50% (at 55°C), and 0.37% (at 65°C). The increase of raw materials drying temperature significantly influenced the qualitative composition of essential oils and correspondence of different components in it. While drying, the content of monoterpenes decreased, and sesquiterpenes vice versa increased. Artemisia ketone and 1,8-cineol were the principal components of shadow and low temperature drying. The samples which underwent high temperature processing had  $\beta$ -caryophyllene and germacrene D as principal components.

We have studied the content of essential oil in *Artemisia annua* grass, which grows in Stavropol Krai (Pyatigorsk outskirts). Sprouts in blossom without rough woody stalks were gathered during mass blossom, dried out at temperature at most 30°C and milled up to the size of particles which pass through a sieve with 7 mm holes diameter. Essential oil was obtained by hydrodistil-

интенсивной отгонки масла из сырья при использовании прибора Клевенджера в модификации Лошкарёва заканчивался к 4 часу при соотношении сырья и воды 1:30.

По внешнему виду эфирное масло представляло собой легко подвижную жидкость жёлтого цвета, горьковатого вкуса с характерным запахом.

Качественный состав эфирного масла полыни однолетней и количественное содержание компонентов в нём устанавливали методом хромато-масс-спектрометрии [49].

Преобладающими компонентами эфирного масла являлись монотерпены: артемизия кетон (62,8%), камфора (11%), эвкалиптол (6,7%). Из сесквитерпенов мажорными компонентами –  $\alpha$ -кубебен, эудесмен,  $\beta$ -кариофилен.

Количественное определение эфирного масла в сырье проводили весо-объёмным методом. Полученные данные свидетельствуют о значительном содержании эфирного масла в фазу массового цветения в траве полыни однолетней – от 4,23 до 4,62% в пересчёте на абсолютно сухое сырье. Ошибка определения – не более  $\pm 1,83\%$ .

Изучение динамики накопления эфирного масла в траве полыни однолетней показало, что в фазу отрастания (ветвления) побегов его содержание в траве в 6 раз выше, чем в стеблях. В фазу бутонизации содержание масла в траве значительно возрастает, достигая максимального значения в фазу цветения. В стеблях наблюдается наибольшее накопление эфирного масла в фазу ветвления. При дальнейшем развитии растения происходит одревеснение стеблей (особенно в нижней части) и содержание эфирного масла в них снижается (рис. 1).

la-tion following 2 method of State Pharmacopoeia XI edition [48]. The process of the most intensive oil refine from raw materials using Clevenger apparatus in Loshkaryov modification finished by the 4th hour at raw materials and water relation 1:30.

In appearance the essential oil presented a yellow, easily movable liquid with a bitterish taste and specific smell.

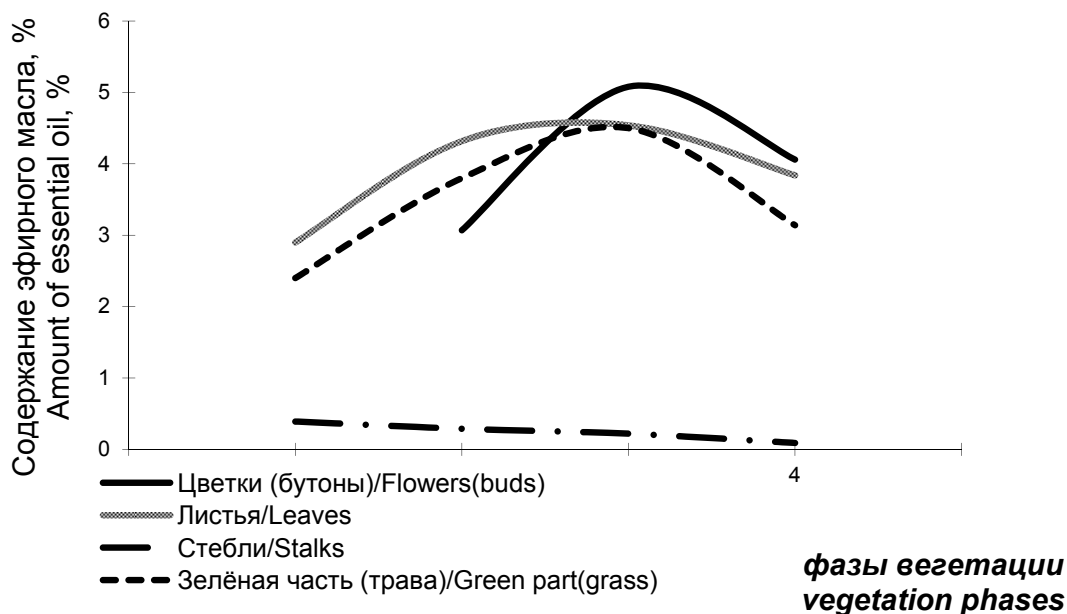
Qualitative composition of essential oil of *Artemisia annua* and qualitative content of its components was established by using the method of chromat-mass-spectrometry [49].

Monoterpenes like artemisia ketone (62.8%), camphor (11%), eucalyptol (6.7%) were the dominant components of the essential oil.  $\alpha$ -cubebene, eudesmen,  $\beta$ -caryophyllene were the major components from sesquiterpenes.

Quantitative determination of essential oil in raw materials was made using co-volume method. The data obtained give evidence about significant content of essential oil during mass blossom phase in *Artemisia annua* grass – from 4.23 to 4.62% in terms of absolutely dry materials. Determination error at most  $\pm 1.83\%$ .

The study for essential oil accumulation dynamics in the grass of *Artemisia annua* showed, that its content in grass during sprouts branching 6 times higher than in stalks. The amount of oil in grass significantly increases during budding, reaching the maximum value in blossom. There is slight accumulation of essential oil in stalks during branching. In further development duramnization of stalks takes place (especially in a lower part) and essential oil amount in them reduces (figure 1).





**Фазы вегетации:** 1 – ветвление, 2 – бутонизация, 3 – цветение, 4 – плодоношение  
**Vegetation phases:** 1 – branching, 2 – budding, 3 – blossom, 4 – fruiting  
**Рисунок 1 – Динамика накопления эфирного масла в траве (зелёной части) полыни однолетней и её отдельных органах в основные фазы развития**  
**Figure 1 – Dynamics of essential oil accumulation in the grass (green part) of Artemisia annua and its certain organs during the principal vegetation phases**

### Биологическая активность эфирного масла и его компонентов

Эфирное масло полыни однолетней проявляет антибактериальную и антифунгальную активность, в том числе при грибковых заболеваниях кожи [11, 50].

Эфирное масло ингибирует рост *in vitro* грамположительных бактерий (*Enterococcus hirae*). Его антиокислительная активность в эксперименте была эквивалентна 18% активности стандартного вещества –  $\alpha$ -токоферола [51].

Исследование противогрибковой активности эфирного масла полыни однолетней, произрастающей в восточной части Средиземноморской области Турции, показало, что оно практически мало активно в отношении гриба *Penicillium digitatum* – источника зелёной гнили у цитрусовых [52].

Противогрибковая *in vitro* активность эфирного масла полыни однолетней была исследована в отношении

### Biological activity of essential oil and its components

Essential oil of *Artemisia annua* exhibits antibacterial and antifungal activity, including fungous diseases of skin [11, 50].

Essential oil inhibits *in vitro* the growth of gram-positive bacteria (*Enterococcus hirae*). Its antioxidation activity in the experiment was equal to 18% of standard substance activity –  $\alpha$ -tocopherol [51].

Studies for antifungal activity of essential oil of *Artemisia annua*, which grows in Mediterranean area of Turkey, showed that it has small activity against *Penicillium digitatum* – the source of green rot in citrus cultures [52].

Antifungal activity *in vitro* of the essential oil of *Artemisia annua* was studied in relation to its activity against *Sclerotinia sclerot-*

*Sclerotinia sclerotiorum*, *Botrytis cinerea*, *Phytophthora infestans* и *Verticillium dahliae* – листовых и почвенных грибковых болезнетворных микроорганизмов, наносящих существенный ущерб культуре томатов [53]. При этом воздействие компонентов эфирного масла исследовалось, как при непосредственном его нанесении на ткани растений, так и при бесконтактном воздействии. Наиболее чувствительным к обоим методам воздействия оказался *S. sclerotiorum*. Минимальные ингибирующие концентрации эфирного масла при бесконтактном воздействии для *S. sclerotiorum*, *B. cinerea*, *P. infestans* и *V. dahliae* составляли 1,6; 2,4; 2,4 и 4,4 мкг/мл воздушной фазы соответственно. Эфирное масло при контактном воздействии показало минимальную ингибирующую концентрацию в пределах 6,4–51,2 мкг/мл. Эфирное масло в концентрации 2,4–51,2 мкг/мл полностью ингибировало прорастание конидиоспор и удлинение трубки эмбрионов грибковых болезнетворных микроорганизмов при любом способе воздействия.

Нами была исследована чувствительность патогенных микроорганизмов к эфирному маслу полыни однолетней с использованием стандартного метода «колодцев».

Результаты исследования показывают, что эфирное масло полыни однолетней активно в отношении *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* [49].

Последующее определение чувствительности микобактерий туберкулёза (МБТ) к образцам испытуемого эфирного масла полыни однолетней проводилось с использованием метода, разработанного в ЦНИИ туберкулёза РАМН. В основе метода – использование нитратредуктазной реакции для раннего выявления МБТ. Метод эффективен для штаммов *M. tuberculosis*, обладающих нитратре-

*iorum*, *Botrytis cinerea*, *Phytophthora infestans* and *Verticillium dahliae* – leaf and soil fungous pathogenic organism, which inflict damage to tomatoes [53]. At that the influence of essential oil components was studied at its direct application on the plants tissues, as well as non-contact effect. *S. Sclerotiorum* was the most sensitive to both methods of essential oil concentration. Minimal inhibiting concentrations of essential oil at non-contact influence for *S. sclerotiorum*, *B. cinerea*, *P. infestans*, and *V. dahliae* amounted to 1.6; 2.4; 2.4, and 4.4 µg/ml of air mass respectively. Essential oil at the contact influence showed minimum inhibiting concentration within 6.4-51.2. µg/ml. Essential oil in concentration of 2.4-51.2 µg/ml fully inhibited the growth of conidiospores and elongated pipes of fungous pathogenic microorganisms at any method of influence.

We have studied the sensitivity of pathogenic microorganisms to essential oil of *Artemisia annua* with the use of standard method of “wells”.

The results of the study show that essential oil of *Artemisia annua* is active in relation of *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* [49].

Further determination of tuberculosis mycobacteria sensitivity to the samples of the *Artemisia annua* essential oil under study was conducted using the method, worked out in the Central Research Institute for Tuberculosis of the Russian Academy of Sciences. The method is based on the usage of nitratreductase reaction for the earlier revelation of tuberculosis mycobacteria. The method is effective for the strains of *M. tuberculosis*, which have nitratreductase activity. The rev-

дуктазной активностью. Выявление нитрат-редуктазной реакции проводится стандартным реактивом Грисса.

Для стандартных противотуберкулезных препаратов и исследуемых образцов эфирного масла были установлены следующие пороговые концентрации (табл. 1): стрептомицин (1) – 10 мг/мл; изониазид (2) – 2 мг/мл; каннамицин (3) – 45 мг/мл; рифампицин (4) – 20 мг/мл; этамбутол (5) – 7,5 мг/мл; протионамид (6) – 30 мг/мл; масло полыни однолетней (7) – 20 мг/мл.

**Таблица 1 – Результаты испытаний эфирного масла полыни однолетней в сравнении со стандартными препаратами в отношении штаммов МБТ**

**Table 1 – The results of experiments under Artemisia annua essential oil in comparison with standard drugs in relation to tuberculous mycobacteria strains**

Код штамма МБТ / ТВ mycobacteria strain code	1	2	3	4	5	6	7
2435	+	—	+++	+++	—	++	—
2316	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2380	+	++	—	+	—	—	—
1730	+	+++	++	+++	+++	+++	+
2352	+	—	+++	++	+++	—	+
2314	+	+++	+++	++	++	+++	+++
1874	+	—	—	—	—	—	+++
3149	+	+++	—	—	+	+++	+++
1829	+	—	—	—	++	—	++
2162	+	—	+	+++	+++	+	+

*Примечание.*

— – отсутствие роста; + – скудный рост; ++ – умеренный рост; +++ – массивный рост

*Note.*

— – absence of growth; + – weak growth; ++ – moderate growth +++ – massive growth

Как следует из экспериментальных данных, эфирное масло полыни однолетней проявляет противотуберкулезную активность. В пяти случаях на уровне официальных противотуберкулезных препаратов, а в двух из них – вызывает полное угнетение роста микобактерий туберкулеза [49].

*In vitro* активность эфирного масла *Artemisia annua* была оценена в отношении нематод (*Meloidogyne incognita*, *Rotylenchulus reniformis*). 100%-ная

elation of nitratoreductase reaction is carried out by a standard Griss reagent.

The following threshold concentrations were established for the anti-tuberculous drugs and the essential oil samples under study (table 1): streptomycin (1) – 10 mg/ml, isoniaside (2) – 2 mg/ml; kanamycin (3) – 45 mg/ml; rifampicine (4) – 20 mg/ml; ethambutol (5) – 7.5 mg/ml; protionamide (6) – 30 mg/ml; *Artemisia annua* oil (7) – 20 mg/ml.

As we see from experimental data, essential oil of the *Artemisia annua* exhibits anti-tuberculous activity. In five cases on the level of official anti-tuberculous drugs, and in two cases it provokes suppression of the tuberculous mycobacteria growth [49].

*In vitro* activity of essential oil of *Artemisia annua* was estimated in relation to nematodes (*Meloidogyne incognita*, *Rotylenchulus reniformis*). 100% mortality

смертность ( $LD_{100}$ ) наблюдалась при концентрациях  $250-500 \times 10^{-6}$  [54].

Достаточно полная информация о токсичности эфирного масла нами в доступной литературе не обнаружена. Имеются лишь отдельные указания на его малую или незначительную токсичность без указания конкретных концентраций и методик исследования. Поэтому нами было проведено изучение острой токсичности эфирного масла полыни однолетней в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологически активных веществ [55]. Результаты по изучению острой токсичности эфирного масла травы полыни однолетней представлены в таблице 2.

( $LD_{100}$ ) was observed in concentrations  $250-500 \times 10^{-6}$  [54].

We have not encountered full information about the essential oil toxicity and available literature. We only have some direction to its small or insignificant toxicity without certain concentrations and study methods. Therefore we conducted the study of acute toxicity of *Artemisia annua* essential oil toxicity in correspondence with the guidelines for experimental (preclinic) studies for new pharmacologically active substances [55]. The results of the acute toxicity of essential oil from the grass of *Artemisia annua* are shown in the table 2.

**Таблица 2 – Результаты определения «острой» токсичности эфирного масла полыни однолетней на белых мышах (самцах и самках) и крысах (самцах и самках)**

**Table 2 – Results of the determination of acute toxicity of essential oil of *Artemisia annua* on white mice (male and female) and rats (male and female)**

Показатели / Indexes	Доза / Dose мг/кг / mg/kg	Доза / Dose мг/кг / mg/kg	Доза / Dose мг/кг / mg/kg	Доза / Dose мг/кг / mg/kg	Доза / Dose мг/кг / mg/kg
Самцы / Males	1000	2000	3000	4000	5000
Выжило / Survived	6	6	4	1	0
Погибло / Died	0	0	2	5	6
Z	0	0	3	2	1
D	1000	1000	1000	1000	1000
D×Z	0	0	3000	2000	6000

$$LD_{50} = LD_{100} - \Sigma Z/n$$

где:

$n$  – число животных в группе;

$Z$  – показатель разницы между количеством погибших животных при использовании двух соседних доз;

$D$  – показатель разницы между количеством двух соседних доз.

$$LD_{50} = 5000 - 11000/6 = 3166 \text{ мг/кг}$$

$$LD_{50} = LD_{100} - \Sigma Z/n$$

where:

$n$  – number of animals in a group;

$Z$  – index of the difference between dead animals number after the use of two neighboring doses;

$D$  – index of difference between the amount of two neighboring doses.

$$LD_{50} = 5000 - 11000/6 = 3166 \text{ mg/kg}$$

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эфирное масло травы полыни однолетней по токсичности может быть отнесено к 6 классу по классификации К.Сидорова – «относительно безвредные вещества».

Исследование F. Perazzo с соавторами [56] оценило влияние эфирного масла и этанольного извлечения из листьев *полыни однолетней* на животных как часть психофармакологического скрининга этого растения. Извлечение было получено из свежих листьев, а эфирное масло их гидродистилляцией. ED<sub>50</sub> и LD<sub>50</sub> для эфирного масла, по данным эксперимента, составляли 470 мг/кг и 790 мг/кг, а для извлечения – 450 мг/кг и более 2 г/кг соответственно. Дозы увеличивали время запаздывания конвульсий, индуцированных пикротоксином и пилокарпином, и предотвращали начало приступов вызванных пентилентетразолом и стрихнином. Эфирное масло показало в остром опыте возможное холинергическое действие, а спиртовое извлечение допаминергическую и холинергическую активности. Эфирное масло и извлечение проявили выраженное успокаивающее действие на ЦНС.

Учитывая эти данные, представляло интерес исследовать влияние эфирного масла на динамику изменения объёмной скорости мозгового кровотока. Для этого нами была использована доза – 1/1000 от максимально вводимой при исследованиях LD<sub>50</sub> – 3,0 мг/кг.

Эфирное масло полыни однолетней растворяли в 0,5 мл физиологического раствора и вводили внутривенно, учитывая проведение острого опыта и скорость развития эффекта. Контрольной группе животных вводили изотонический раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме – 0,5 мл. При проведении эксперимента фиксировали изменение артериального давления. Полученные экспериментальные данные представлены в таблице 3.

The results obtained give evidence about the fact, that essential oil from the grass of *Artemisia annua* can be referred to the 6 class in K. Sidorov's classification "relatively non-hazardous substances".

The study of F. Perazzo with co-authors [56] estimated the influence of essential oil and ethanol extract from the *Artemisia annua* leaves on the animals, as the part of psychopharmacological monitoring of this plant. The extract was obtained from fresh leaves, and essential oil was obtained by hydrodistillation. According to the experiment's data ED<sub>50</sub> and LD<sub>50</sub> for essential oil amounted to 470 mg/kg and 790 mg/kg, and 450 mg/kg and more than 2 g/kg for the extract respectively. The doses increased the time of convulsions delay, induced by picrotoxin and pilocarpine, and prevented the beginning of fits provoked by pentylentetrazole and strychnine. In acute experiment, essential oil showed the possible cholinergic action, and alcohol extraction showed dopaminergic and cholinergic activities. Essential oil and the extract exhibited a signified sedative action for the central nervous system.

Considering these data, the study of the essential oil influence on the changes of volumetric cerebral blood flow rate is very interesting. For this purpose we have used a dose 1/1000 of the maximum implemented in the experiments LD<sub>50</sub> – 3.0 mg/kg.

Essential oil of the *Artemisia annua* was dissolved in 0.5 ml of physiologic solution and injected abdominally, considering the acute experiment and the velocity of the effect development. Control group of animals was injected with a isotonic solution of sodium chloride in equivalent volume – 0.5 ml. During the experiment, arterial blood pressure was registered. The experimental data obtained are shown in the table 3.

**Таблица 3 – Влияние эфирного масла полыни однолетней на мозговой кровоток (МК) у наркотизированных крыс**

**Table 3 – Influence of *Artemisia annua* essential oil on the cerebral blood flow (CBF) of anesthetized rats**

Показатели / Indexes		Исходные данные / Initial data 5-15 мин / min	Сдвиги, % от исходного уровня / Shifts, % of the initial index			
			30 мин / min	45 мин / min	60 мин / min	
Контроль, (физ.р-р) n=8 / Control, (phys. solution) n=8	МК / CBF	108.3±3.2	-0.9±0.7	-0.5±1.8	-1.3±1.8	-1.2±1.1
Эфирное масло (сусп.) 100 мг/кг, n=8 / Essential oil (suspension) 100 mg/kg, n=8	МК / CBF	122.6±18.6	-39.7±8.5*	-39.2±11.5*	-46.3±5.6*	-50.9±1.2*

*Примечание:*

\* – сдвиги, достоверные относительно контрольных данных ( $p < 0,05$ )

*Note:*

\* – shifts, relevant against control data ( $p < 0.05$ )

При введении физиологического раствора достоверного изменения мозгового кровотока в течение исследуемого периода не наблюдали.

При регистрации внешних параметров состояния животных, следует отметить, что у животных отмечалось поверхностное учащённое дыхание, нормализующееся к началу эксперимента.

При введении эфирного масла полыни однолетней в дозе 3,0 мг/кг наблюдали достоверное понижение объемной скорости мозгового кровотока, начиная с 5 мин на 39%. Максимальное понижение скорости кровотока наблюдали на 60 минуте. Оно составляло 50% и являлось достоверным по отношению к контрольным значениям.

В результате проведенных исследований, было установлено достоверное понижение системного артериального давления при введении эфирного масла (в среднем на 43,8%) у наркотизированных крыс по сравнению с контрольной группой животных.

After the physiological solution application there were no significant changes of cerebral blood flow observed.

Registering the external parameters of animals, we should not, that they had increased respiration, which normalized by the experiment start.

After application of *Artemisia annua* essential oil at dose 3.0 mg/kg, we observed relevant decrease of volumetric cerebral blood flow rate, beginning with 5 min at 39%. Maximum decrease of the volumetric cerebral blood flow rate was observed on 60 minute. It amounted to 50% and was relevant against control values.

As the result of the experiments carried out, we have established the significant reduction of system arterial blood pressure after the application of essential oil (by 43.8% in average) in anesthetized rats in comparison with a control animals group.

### Заклучение

Таким образом, полынь однолетняя является важным источником биологически активных соединений, некоторые из которых, как, например, артемизинин, артемизининовая кислота и др. уже используются для получения лекарственных средств.

Эфирное масло растения содержит более 120 компонентов, относящихся к различным классам природных соединений. Качественный состав и количественное содержание отдельных компонентов варьирует в зависимости от эколого-географических факторов, фазы развития растений, технологии выращивания, способа сушки и т.д.

Проведенные, в том числе нами, фармакологические исследования эфирного масла полыни однолетней характеризуют его как потенциальный источник для разработки новых антимикробных лекарственных средств.

### Библиографический список

1. Duke S.O., Vaughn K.C., Croom Jr. E.M., Elsohly H.N. Artemisinin, a constituent of annual wormwood (*Artemisia annua*), is a selective phytotoxin // *Weed Science*. 1987. Vol. 35. Is.4. P. 499-505.
2. Klayman D.L. Weeding out malaria // *Natural History*. – 1989. – No. 10. – P. 18-26.
3. Bhakuni R. S., Jain D. C., Sharma R. P., Kumar S. Secondary metabolites of *Artemisia annua* and their biological activity // *Current Science*. 2001. Vol. 80. Is.1. P. 35-48.
4. Klayman D.L. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China // *Science*. – 1985. – Vol. 228, no. 4703. – P. 1049-1055.
5. Li Y., Wu Y. L. How Chinese scientists discovered qinghaosu (artemisinin) and developed its derivatives? What are the future perspectives? // *Medecine tropi-*

### Conclusions

Thus *Artemisia annua* is an important source of biologically active compounds, some of them, as for example, artemisinin, artemisinin acid etc are used for drugs manufacturing.

Essential oil of the plant contains more than 120 components, which belong to different classes of natural compounds. Qualitative composition and quantitative content of certain components varies depending on the ecological and geographic factors, plant vegetation phase, cultivation technology, drying method etc.

Pharmacological studies of the *Artemisia annua* essential oil which we have carried out characterize it as a potential source for new antimicrobial drugs working out.

### References

1. Duke S.O., Vaughn K.C., Croom Jr. E.M., Elsohly H.N. Artemisinin, a constituent of annual wormwood (*Artemisia annua*), is a selective phytotoxin. *Weed Science*. 1987. Vol. 35. Is.4. P. 499-505.
2. Klayman D.L. Weeding out malaria. *Natural History*. 1989. no. 10. P. 18-26.
3. Bhakuni R. S., Jain D. C., Sharma R. P., Kumar S. Secondary metabolites of *Artemisia annua* and their biological activity. *Current Science*. 2001. Vol. 80. Is.1. P. 35-48.
4. Klayman D.L. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science*. 1985. Vol. 228, no. 4703. P. 1049-1055.
5. Li Y., Wu Y. L. How Chinese scientists discovered qinghaosu (artemisinin) and developed its derivatives? What are the future perspectives? *Medecine tropicale:*

- cale: revue du Corps de sante colonial. 1997. Vol. 58, no.3. Suppl. P. 9-12.
6. Как древние китайские тексты помогли китаянке Юю Ту победить малярию и получить Нобелевскую премию. – Режим доступа: <https://focus.ua/world/338396/>.
  7. Tan R. X., Zou W. X. Endophytes: a rich source of functional metabolites // Natural products reports. 2001. Vol.18. P. 448-459.
  8. Toleva P.D., Ognyanov I.V., Karova E.A., Georgiev E.V. On the Bulgarian essential oil of *Artemisia annua* Linnaeus // Riv. ital. essenze, profumi, piante offic., aroma, saponin cosmet., aerosol. 1975. Vol. 57, no.10. P. 620-622.
  9. Tsankova E., Ognyanov I. On the composition of the essential oil from *Artemisia annua* Linnaeus // Riv. ital. essenze, profumi, piante offic., aroma, saponin cosmet., aerosol. 1976. Vol. 58, no.10. P. 502-503.
  10. Baghi G.D., Haider F., Dwivedi P. D., Singh A., Naqvi A. A. Essential oil constituents of *Artemisia annua* during different growth periods at monsoon conditions of subtropical north Indian plains // Journal of Essential Oil Research. 2003. Vol. 15. Is. 4. P. 248-250.
  11. Woerdenbag H. J., Bos R., Salomons M. C., Hendriks H., Pras N., Malingré T. M. Volatile constituents of *Artemisia annua* L. (Asteraceae) // Flavour and Fragrance Journal. 1993. Vol. 8. Is. 3. P. 131-137.
  12. Mohammadreza V.-R. Variation in the essential oil composition of *Artemisia annua* L. of different growth stages cultivated in Iran // Botany Research Journal. – 2008. – Vol.1. Is.2. – P. 33-35.
  13. Горяев М.И., Серкебаева Т.Е., Кротова Г.И., Дембицкий А.Д. Изучение веществ, входящих в состав эфирных масел // Растит. ресурсы. 1967. Т. 3, №1. С. 63-67.
  - revue du Corps de sante colonial. 1997. Vol. 58, no. 3. Suppl. P. 9-12.
  6. How ancient Chinese texts helped Tu Youyou to conquer malaria and win the Noble Prize; <https://focus.ua/world/338396/>.
  7. Tan R. X., Zou W. X. Endophytes: a rich source of functional metabolites. Natural products reports. 2001. Vol.18. P. 448-459.
  8. Toleva P.D., Ognyanov I.V., Karova E.A., Georgiev E.V. On the Bulgarian essential oil of *Artemisia annua* Linnaeus. Riv. ital. essenze, profumi, piante offic., aroma, saponin cosmet., aerosol. 1975. Vol. 57, no. 10. P. 620-622.
  9. Tsankova E., Ognyanov I. On the composition of the essential oil from *Artemisia annua* Linnaeus. Riv. ital. essenze, profumi, piante offic., aroma, saponin cosmet., aerosol. 1976. Vol. 58, no. 10. P. 502-503.
  10. Baghi G.D., Haider F., Dwivedi P.D., Singh A., Naqvi A.A. Essential oil constituents of *Artemisia annua* during different growth periods at monsoon conditions of subtropical north Indian plains. Journal of Essential Oil Research. 2003. Vol. 15. Is. 4. P. 248-250.
  11. Woerdenbag H. J., Bos R., Salomons M. C., Hendriks H., Pras N., Malingré T. M. Volatile constituents of *Artemisia annua* L. (Asteraceae). Flavour and Fragrance Journal. 1993. Vol. 8. Is. 3. P. 131-137.
  12. Mohammadreza V.-R. Variation in the essential oil composition of *Artemisia annua* L. of different growth stages cultivated in Iran. Botany Research Journal. 2008. Vol.1. Is. 2. P. 33-35.
  13. Goryaev M.I., Serkebaeva T.E., Krotova G.I., Dembitskiy A.D. Study for Substances which Compose Essential Oils. Plant resources. 1967. Vol.3, no. 1. P. 63-67.



14. Дембицкий А.Д., Кротова Г.И., Кучухидзе Н.М., Якобашвили Н.З. Эфирное масло полыни однолетней // Масло-жировая пром-сть. 1983. №3. С. 31-34.
15. Ходаков Г.В., Котиков И.В. Компонентный состав эфирного масла *Artemisia annua* и *A. scoparia* // Химия природных соединений. 2009. №6. С. 759-761.
16. Cafferata L.F.R., Gatti W.O., Mijailosky S. Secondary gaseous metabolites analyses of wild *Artemisia annua* L. // Molecular Medicinal Chemistry. 2010. Vol. 21. P. 48-52.
17. Lawrence B. M. Progress in essential oils // Perfumer & flavorist. – 1990. – Vol. 15. – P. 63-64.
18. Galambosi B. Results of cultural trials with *Artemisia annua* // Herba Hungarica. – 1982. – Vol. 21. Is.2/3. – P. 119-125.
19. Georgiev E., Genov N., Christova N. Changes in the yield and quality of essential oil from wormwood during growth // Rasteniye Nauki. 1981. Vol. 18. Is. 7. P. 95-102.
20. Kapelev I.G. Brief results from the introduction of essential oil plants of the wormwood genus // Bulletin Gosudarstvennogo Nikitskogo Botanicheskogo Sada. – 1984. – Vol. 54. – P. 60-65.
21. Simon J.E., Charles D., Cebert E., Grant L., Janick J., Whipkey A. *Artemisia annua* L.: A promising aromatic and medicinal // Advances in new crops. 1990. P. 522-526.
22. Charles D.J., Simon J.E., Wood K.V., Heinstejn P. Germplasm variation in artemisinin content of *Artemisia annua* using an alternative method of artemisinin analysis from crude plant extracts // Journal of natural products. 1990. Vol. 53. Is. 1. P. 157-160.
23. Kelsey R. G., Shafizadeh F. Glandular trichomes and sesquiterpene lactones
14. Dembitskiy A.D., Krotova G.I., Kuchukhidze N.M., Yakobashvili N.Z. Essential oil of *Artemisia annua*. Oil Industry. 1983. No. 3. P. 31-34.
15. Khodakov G.V., Kotikov I.V. Component composition of the essential oil from *Artemisia annua* and *A. scoparia*. Chemistry of natural compounds. 2009. No. 6. P. 759-761.
16. Cafferata L.F.R., Gatti W.O., Mijailosky S. Secondary gaseous metabolites analyses of wild *Artemisia annua* L. Molecular Medicinal Chemistry. 2010. Vol. 21. P. 48-52.
17. Lawrence B. M. Progress in essential oils. Perfumer & flavorist. 1990. Vol. 15. P. 63-64.
18. Galambosi B. Results of cultural trials with *Artemisia annua*. Herba Hungarica. 1982. Vol. 21. Is.2/3. P. 119-125.
19. Georgiev E., Genov N., Christova N. Changes in the yield and quality of essential oil from wormwood during growth. Rasteniye Nauki. 1981. Vol. 18. Is. 7. P. 95-102.
20. Kapelev I.G. Brief results from the introduction of essential oil plants of the wormwood genus. Bulletin Gosudarstvennogo Nikitskogo Botanicheskogo Sada. 1984. Vol. 54. P. 60-65.
21. Simon J.E., Charles D., Cebert E., Grant L., Janick J., Whipkey A. *Artemisia annua* L.: A promising aromatic and medicinal. Advances in new crops. 1990. P. 522-526.
22. Charles D.J., Simon J.E., Wood K.V., Heinstejn P. Germplasm variation in artemisinin content of *Artemisia annua* using an alternative method of artemisinin analysis from crude plant extracts. Journal of natural products. 1990. Vol. 53. Is. 1. P. 157-160.
23. Kelsey R. G., Shafizadeh F. Glandular trichomes and sesquiterpene

- of *Artemisia nova* (Asteraceae) // *Biochemical Systematics and Ecology*. 1980. Vol. 8. Is. 4. P. 371-377.
24. Gupta S. K., Singh P., Bajpai P., Ram G., Singh D., Gupta M.M., Kumar S. Morphogenetic variation for artemisinin and volatile oil in *Artemisia annua* // *Industrial crops and Products*. 2002. Vol. 16. Is. 3. P. 217-224.
25. Kohlmunzer S. Poszukiwanie olejkowich roslin cyneolowich we florre krajowej I obcej // *Diss. pharm. et pharmacol. PAN.* – 1960. – Vol.12, no. 2. – P. 143-163.
26. Zhannan Y., Zhengwen Y., Chao Zh., Shiqiong L., Quancai P. Metabolic properties of composition of the essential oil from leaves of *Artemisia annua* L. in the micro-environment // *Modern Pharmaceutical Research*. 2008. Vol. 1. Is. 2. P. 14-19.
27. Chang Y.J., Song S.H., Park S.H., Kim S.U. Amorpha-4, 11-diene synthase of *Artemisia annua*: cDNA isolation and bacterial expression of a terpene synthase involved in artemisinin biosynthesis // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2000. Vol. 383. Is. 2. P. 178-184.
28. Covello P. S., Teoh K. H., Polichuk D. R., Reed D. W., Nowak G. Functional genomics and the biosynthesis of artemisinin // *Phytochemistry*. 2007. Vol. 68. Is. 14. P. 1864-1871.
29. Divya G., Vijender S., Mohammed A., Gopal Rao M., Sushil K. Essential oils of petal, leaf and stem of the antimalarial plant *Artemisia annua* // *J. Nat. Med.* 2007. Vol.61, no.2. P. 187-191.
30. Charles D.J., Cebert E., Simon J.E. Characterization of the essential oil of *Artemisia annua* L. // *Journal of Essential Oil Research*. 1991. Vol. 3. Is. 1. P. 33-39.
31. Woerdenbag H. J., Pras N., Chan N. G., Bang B. T., Bos R., van Uden W. Y. P. V. Artemisinin, Related Sesquiterpenes, lactones of *Artemisia nova* (Asteraceae). *Biochemical Systematics and Ecology*. 1980. Vol. 8. Is. 4. P. 371-377.
24. Gupta S. K., Singh P., Bajpai P., Ram G., Singh D., Gupta M.M., Kumar S. Morphogenetic variation for artemisinin and volatile oil in *Artemisia annua*. *Industrial crops and Products*. 2002. Vol. 16. Is. 3. P. 217-224.
25. Kohlmunzer S. Poszukiwanie olejkowich roslin cyneolowich we florre krajowej I obcej. *Diss. pharm. et pharmacol. PAN.* 1960. Vol.12, no. 2. P. 143-163.
26. Zhannan Y., Zhengwen Y., Chao Zh., Shiqiong L., Quancai P. Metabolic properties of composition of the essential oil from leaves of *Artemisia annua* L. in the micro-environment. *Modern Pharmaceutical Research*. 2008. Vol. 1. Is. 2. P. 14-19.
27. Chang Y.J., Song S.H., Park S.H., Kim S.U. Amorpha-4, 11-diene synthase of *Artemisia annua*: cDNA isolation and bacterial expression of a terpene synthase involved in artemisinin biosynthesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2000. Vol. 383. Is. 2. P. 178-184.
28. Covello P. S., Teoh K. H., Polichuk D. R., Reed D. W., Nowak G. Functional genomics and the biosynthesis of artemisinin. *Phytochemistry*. 2007. Vol. 68. Is. 14. P. 1864-1871.
29. Divya G., Vijender S., Mohammed A., Gopal Rao M., Sushil K. Essential oils of petal, leaf and stem of the antimalarial plant *Artemisia annua*. *J. Nat. Med.* 2007. Vol.61, no. 2. P. 187-191.
30. Charles D.J., Cebert E., Simon J.E. Characterization of the essential oil of *Artemisia annua* L. *Journal of Essential Oil Research*. 1991. Vol. 3. Is. 1. P. 33-39.
31. Woerdenbag H. J., Pras N., Chan N. G., Bang B. T., Bos R., van Uden W. Y. P. V. Artemisinin, Related Sesquiterpenes,

- and Essential Oil in *Artemisia annua* During a Vegetation Period in Vietnam // *Planta medica*. 1994. Vol. 60. Is. 3. P. 272-275.
32. Hethelyi E.B., Cseko I.B., Grosz M., Mark G., Palinkas J.J. Chemical composition of the *Artemisia annua* essential oils from Hungary // *Journal of essential oil research*. 1995. Vol. 7. Is.1. P. 45-48.
33. Goel D., Goel R., Singh V., Ali M., Mallavarapu G. R., Kumar S. Composition of the essential oil from the root of *Artemisia annua* // *J. Nat. Med.* 2007. Vol. 61. P. 458-461.
34. Yao J., Zhao B. T., Wang J. L., Zang J. Study on the comparison of essential oil extracted with supercritical CO<sub>2</sub> technology from *Artemisia capillaries* // *Pratacult. Sci.* 2009. Vol. 26. Is. 4. P. 37-42.
35. Polichuk D.R., Zhang Y., Reed D.W., Schmidt J.F., Covello P.S. A glandular trichome-specific monoterpene alcohol dehydrogenase from *Artemisia annua* // *Phytochemistry*. 2010. Vol. 71. Is. 11-12. P. 1264-1269.
36. Lu S., Xu R., Jia J.W., Pang J.H., Matsuda S.P.T., Chen X.Y. Cloning and functional characterization of a beta-pinene synthase from *Artemisia annua* that shows a circadian pattern of expression // *Plant Physiol.* 2002. Vol.130. P. 1335-1348.
37. Ahmad A., Mishra L.N. Terpenoids from *Artemisia annua* and constituents of its essential oil // *Phytochemistry*. 1994. Vol.37. Is. 1. P. 183-186.
38. Chalchat J.C., Garry R.P. Influence of harvest time on yield and composition of *Artemisia annua* oil produced in France // *J. Essent Oil Res.* 1994. Vol. 6. P. 261-268.
39. Holm Y., Laakso I., Hiltunen R., Galambosi B. Variations in the essential oil composition of *Artemisia annua* L. of
- and Essential Oil in *Artemisia annua* During a Vegetation Period in Vietnam. *Planta medica*. 1994. Vol. 60. Is. 3. P. 272-275.
32. Hethelyi E.B., Cseko I.B., Grosz M., Mark G., Palinkas J.J. Chemical composition of the *Artemisia annua* essential oils from Hungary. *Journal of essential oil research*. 1995. Vol. 7. Is.1. P. 45-48.
33. Goel D., Goel R., Singh V., Ali M., Mallavarapu G. R., Kumar S. Composition of the essential oil from the root of *Artemisia annua*. *J. Nat. Med.* 2007. Vol. 61. P. 458-461.
34. Yao J., Zhao B. T., Wang J. L., Zang J. Study on the comparison of essential oil extracted with supercritical CO<sub>2</sub> technology from *Artemisia capillaries*. *Pratacult. Sci.* 2009. Vol. 26. Is. 4. P. 37-42.
35. Polichuk D.R., Zhang Y., Reed D.W., Schmidt J.F., Covello P.S. A glandular trichome-specific monoterpene alcohol dehydrogenase from *Artemisia annua*. *Phytochemistry*. 2010. Vol. 71. Is. 11-12. P. 1264-1269.
36. Lu S., Xu R., Jia J.W., Pang J.H., Matsuda S.P.T., Chen X.Y. Cloning and functional characterization of a beta-pinene synthase from *Artemisia annua* that shows a circadian pattern of expression. *Plant Physiol.* 2002. Vol. 130. P. 1335-1348.
37. Ahmad A., Mishra L.N. Terpenoids from *Artemisia annua* and constituents of its essential oil. *Phytochemistry*. 1994. Vol. 37. Is. 1. P. 183-186.
38. Chalchat J.C., Garry R.P. Influence of harvest time on yield and composition of *Artemisia annua* oil produced in France. *J. Essent Oil Res.* 1994. Vol. 6. P. 261-268.
39. Holm Y., Laakso I., Hiltunen R., Galambosi B. Variations in the essential oil composition of *Artemisia annua* L. of

- different origin cultivated in Finland // Flav. Fragr. J. 1997. Vol. 12. P. 241-246.
40. Haider F., Dwivedi P., Singh S., Naqvi A. A., Bagchi G. Influence of transplanting time on essential oil yield and composition in *Artemisia annua* plants grown under the climatic conditions of sub-tropical north India // Flavour and fragrance journal. 2004. Vol. 19. Is. 1. P. 51-53.
41. Tzenkova R., Kamenarska Z., Draganov A., Atanassov A. Composition of *Artemisia annua* essential oil obtained from species growing wild in Bulgaria // Biotechnol. Biotechnol. Eq. 2010. Vol. 24. Is.2. P. 1822-1835.
42. Ma Ch., Wang H., Lu X., Li H., Liu B., Xu G. Analysis of *Artemisia annua* L. volatile oil by comprehensive two-dimensional gas chromatography time-of-flight mass spectrometry // Journal of Chromatography A. 2007. Vol. 1150. P. 50-53.
43. Xu X. J., Song H., Zhu X. R., Xue G. Q., An H. G., Wu D. Q. Analysis of Chemical Constituents of the Volatile Oil from *Artemisia annua* L. by GC/MS and Heuristic Evolving Latent Projection [J] // Fine Chemicals. 2008. Vol. 12. P. 013.
44. Tellez M.R., Canel C., Rimando A.M., Duke S.O. Differential accumulation of isoprenoids in glanded and glandless *Artemisia annua* L. // Phytochemistry. 1999. Vol. 52. Is. 6. P. 1035-1040.
45. Chaudhary V., Kapoor R., Bhatnagar A.K. Effectiveness of two arbuscular mycorrhizal fungi on concentrations of essential oil and artemisinin in three accessions of *Artemisia annua* L. // Applied Soil Ecology. 2008. Vol. 40. Is. 1. P. 174-181.
46. Farooqi A. A., Shukla A., Sharma S., Khan A. Effect of Plant Age and GA3 on Artemisinin and Essential Oil Yield in *Artemisia annua* L. // Journal of Herbs, different origin cultivated in Finland. Flav. Fragr. J. 1997. Vol. 12. P. 241-246.
40. Haider F., Dwivedi P., Singh S., Naqvi A. A., Bagchi G. Influence of transplanting time on essential oil yield and composition in *Artemisia annua* plants grown under the climatic conditions of sub-tropical north India. Flavour and fragrance journal. 2004. Vol. 19. Is. 1. P. 51-53.
41. Tzenkova R., Kamenarska Z., Draganov A., Atanassov A. Composition of *Artemisia annua* essential oil obtained from species growing wild in Bulgaria. Biotechnol. Biotechnol. Eq. 2010. Vol. 24. Is.2. P. 1822-1835.
42. Ma Ch., Wang H., Lu X., Li H., Liu B., Xu G. Analysis of *Artemisia annua* L. volatile oil by comprehensive two-dimensional gas chromatography time-of-flight mass spectrometry. Journal of Chromatography A. 2007. Vol. 1150. P.50-53.
43. Xu X. J., Song H., Zhu X. R., Xue G. Q., An H. G., Wu D. Q. Analysis of Chemical Constituents of the Volatile Oil from *Artemisia annua* L. by GC/MS and Heuristic Evolving Latent Projection. J. Fine Chemicals. 2008. Vol. 12. P. 013.
44. Tellez M.R., Canel C., Rimando A.M., Duke S.O. Differential accumulation of isoprenoids in glanded and glandless *Artemisia annua* L. Phytochemistry. 1999. Vol. 52. Is. 6. P. 1035-1040.
45. Chaudhary V., Kapoor R., Bhatnagar A.K. Effectiveness of two arbuscular mycorrhizal fungi on concentrations of essential oil and artemisinin in three accessions of *Artemisia annua* L. Applied Soil Ecology. 2008. Vol. 40. Is. 1. P. 174-181.
46. Farooqi A. A., Shukla A., Sharma S., Khan A. Effect of Plant Age and GA3 on Artemisinin and Essential Oil Yield in *Artemisia annua* L.

- Spices & Medicinal Plants. 1996. Vol. 4. Is. 1. P. 73-80.
47. Khangholil Sh., Rezaeinodehi A. Effect of Drying Temperature on Essential Oil Content and Composition of Sweet Wormwood (*Artemisia annua*) Growing Wild in Iran // Pakistan Journal of Biological Sciences. 2008. Vol.11, no.6. P. 934-937.
48. Государственная фармакопея СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – Вып. 1. – 336 с.
49. Коновалов Д.А., Винюков В.В. Полынь однолетняя и её лекарственное значение. Пятигорск: Пятигорский филиал ВолГМУ, 2013. 153 с.
50. Толева П., Толев И. Возможности применения масла из полыни в парфюмерии и в косметических препаратах с терапевтическим действием // Материалы 4-го Междунар. конгр. по эфирным маслам. Тбилиси, 1968. С. 91.
51. Juteau F., Masotti V., Bessière J. M., Dherbomez M., Viano J. Antibacterial and antioxidant activities of *Artemisia annua* essential oil // Fitoterapia. 2002. Vol. 73. Is. 6. P. 532-535.
52. Soyly E. M., Tok F. M., Soyly S., Kaya A. D., Evrendilek G. A. Antifungal Activities of the Essential Oils on Post-harvest Disease Agent *Penicillium digitatum* // Pakistan Journal of Biological Sciences. 2005. Vol. 8. Is. 1. P. 25-29.
53. Soyly E. M., Yigitbas H., Tok F. M., Soyly S., Kurt S., Baysal Ö., Kaya A. D. Chemical composition and antifungal activity of the essential oil of *Artemisia annua* L. against foliar and soil-borne fungal pathogens // Journal of Plant Diseases and Protection. 2005. Vol. 112. Is.3. P. 229–239.
54. Shakil N.A., Prasad D., Saxena D.B., Gupta A.K. Nematicidal Activity of Essential Oils of *Artemisia annua* Against Root-knot and Reniform Nematodes // Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants. 1996. Vol. 4. Is. 1. P. 73-80.
47. Khangholil Sh., Rezaeinodehi A. Effect of Drying Temperature on Essential Oil Content and Composition of Sweet Wormwood (*Artemisia annua*) Growing Wild in Iran. Pakistan Journal of Biological Sciences. 2008. Vol.11, no. 6. P. 934-937.
48. State Pharmacopoeia of the USSR: issue 1. 11th edition. Moscow: Medicine, 1987. P. 336.
49. Konovalov D.A., Vinyukov V.V. *Artemisia annua* and its medical value. Pyatigorsk: Pyatigorsk branch of Volgograd State University, 2013. P. 153.
50. Toleva P., Tolev I. Possibilities for the application of the *Artemisia* oil in perfume industry and cosmetics with therapeutic action. IV International congress on essential oils. Tbilisi, 1968. P. 91.
51. Juteau F., Masotti V., Bessière J. M., Dherbomez M., Viano J. Antibacterial and antioxidant activities of *Artemisia annua* essential oil. Fitoterapia. 2002. Vol. 73. Is. 6. P. 532-535.
52. Soyly E. M., Tok F. M., Soyly S., Kaya A. D., Evrendilek G. A. Antifungal Activities of the Essential Oils on Post-harvest Disease Agent *Penicillium digitatum*. Pakistan Journal of Biological Sciences. 2005. Vol. 8. Is. 1. P. 25-29.
53. Soyly E. M., Yigitbas H., Tok F. M., Soyly S., Kurt S., Baysal Ö., Kaya A. D. Chemical composition and antifungal activity of the essential oil of *Artemisia annua* L. against foliar and soil-borne fungal pathogens. Journal of Plant Diseases and Protection. 2005. Vol. 112. Is.3. P. 229–239.
54. Shakil N.A., Prasad D., Saxena D.B., Gupta A.K. Nematicidal Activity of Essential Oils of *Artemisia annua* Against Root-knot and Reniform

- Annals of Plant Protection Sciences. 2004. Vol. 12. Is. 2. P. 397-402.
55. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – Т. 7.
56. Perazzo F. F., Carvalho J. C. T., Carvalho J. E., Rehder V. L. G. Central properties of the essential oil and the crude ethanol extract from aerial parts of *Artemisia annua* L. // Pharmacological Research. 2003. Vol. 48. Is. 5. P. 497-502.
- Nematodes. Annals of Plant Protection Sciences. 2004. Vol. 12. Is. 2. P. 397-402.
55. Khabriev R.U. Guidelines for experimental (preclinical) studies for new pharmacological substances. Moscow: Medicine, 2005. Vol. 7.
56. Perazzo F. F., Carvalho J. C. T., Carvalho J. E., Rehder V. L. G. Central properties of the essential oil and the crude ethanol extract from aerial parts of *Artemisia annua* L. Pharmacological Research. 2003. Vol. 48. Is. 5. P. 497-502.

\* \* \*

\* \* \*

*Коновалов Дмитрий Алексеевич – доктор фармацевтических наук, профессор Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: фитохимия, фармакогнозия, сесквитерпеновые лактоны, полиацетиленовые соединения. E-mail: d.a.konovalov@pmedpharm.ru*

*Хамилонов Артур Александрович – аспирант кафедры фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: фитохимия, фармакогнозия. E-mail: spartan400@yandex.ru*

*Konovalov Dmitry Alexeevich – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Area of expertise: phytochemistry, pharmacognosy, sesquiterpenic lactones, polyacetylene compounds. E-mail: d.a.konovalov@pmedpharm.ru*

*Khamilonov Artur Aleksandrovich – postgraduate student of the Chair of Pharmacognosy at Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Area of expertise: phytochemistry, pharmacognosy. E-mail: spartan400@yandex.ru*