

УДК 615.322



ХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ *GEUM RIVALE* L. И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

А.А. Орлова, М.Н. Повыдыш

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

E-mail: anastasiya.lebedkova@spcpu.ru

Получено 25.02.2020

Рецензия (1) 30.04.2020

Рецензия (2) 10.05.2020

Принята к печати 15.05.2020

Целью исследования является обзор данных литературы о составе биологически активных веществ надземных и подземных органов гравилата речного (*Geum rivale* L.) и фармакологической активности его извлечений и индивидуальных соединений.

Материалы и методы. Исследование проводили с использованием Интернет-ресурсов (Google Scholar, PubMed) и библиотечных баз данных (e-Library, Scopus, Web of Science). Основными методами исследования являлись обзор и анализ литературных данных по тематике исследования за период с 1958 года по настоящее время.

Результаты. В период с 1958 года по настоящее время в надземных и подземных частях гравилата речного идентифицировано более 80 компонентов в составе эфирного масла, ряд фенольных кислот и кумаринов, агликоны флавоноидов, в том числе лютеолин, апигенин, кверцетин и кемпферол, а также ряд их гликозидов и глюкуроноидов, эллаготанины (гемин А, В, С, D, педункулагин, стахиурин/казуаринин, теллимаграндин I). Изучены некоторые аспекты фармакологической активности суммарных извлечений и индивидуальных вторичных метаболитов гравилата речного, экспериментально подтверждены противовоспалительная, антиоксидантная, противомикробная, противовирусная активности.

Заключение. Анализ литературных данных показал, что дальнейшее изучение состава метаболитов гравилата речного и их фармакологической активности является актуальной задачей, решение которой позволит расширить спектр использования данного растения в медицинской практике и рассматривать гравилат речной как перспективный источник фармацевтических субстанций для создания новых лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище.

Ключевые слова: гравилат речной, *Geum rivale* L., фенольные соединения, эфирные масла, танины, фармакологическая активность

CHEMICAL CONSTITUENTS OF *GEUM RIVALE* L. AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

А.А. Orlova, M.N. Povydysh

Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University
14 lit. A, Professor Popov St., St. Petersburg, Russia, 197022

E-mail: anastasiya.lebedkova@spcpu.ru

Received 25 February 2020

Review (1) 30 April 2020

Review (2) 10 May 2020

Accepted 15 May 2020

Для цитирования: Орлова А.А., Повыдыш М.Н. Химические компоненты *Geum rivale* L. и их биологическая активность. *Фармация и фармакология*. 2020;8(2):133-146. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-2-133-146

© Орлова А.А., Повыдыш М.Н., 2020

For citation: Orlova A.A., Povydysh M.N. Chemical constituents of *Geum rivale* L. and their biological activity. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(2):133-146. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-2-133-146

The aim of the study is to review the literature data on the chemical constituents of arial and underground parts of *Geum rivale* L. (*Rosaceae*) and the pharmacological activity of its extracts and individual compounds.

Materials and methods. The study was carried out using Internet resources (Google Scholar, PubMed) and library databases (e-Library, Scopus, Web of Science). The main research methods were a review and analysis of the literature data on the topic for the period from 1958 up to the present.

Results. For the period from 1958 up to the present more than 80 components in the arial and underground parts of *G. rivale* have been identified. Among them there were components of the essential oil, phenolic acids and coumarins, aglycones of flavonoids, including luteolin, apigenin, quercetin and kaempferol, as well as a number of their glycosides and glucuronides, ellagitannins (hemin A, B, C, D, pedunculagin, stachiurin/casuarinin, tellimagrandin I). Some aspects of the pharmacological activity of total extracts and individual secondary metabolites of *G. rivale* have been studied, anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, antiviral activities have been experimentally confirmed.

Conclusion. The analysis of the literature data showed that a further study of the composition of metabolites of *G. rivale* and their pharmacological activity is an urgent task, the solution of which will expand the range of use of this plant in medical practice and consider *G. rivale* as a promising source of pharmaceutical substances for the creation of new drugs and biologically active additives.

Keywords: river gravilat, *Geum rivale* L., phenolic compounds, essential oils, tannins, pharmacological activity

ВВЕДЕНИЕ

Род *Geum* L. (*Rosaceae*) представлен 58 видами [1], около 20 из которых произрастают на территории Российской Федерации [2–5]. Гравилат речной (*Geum rivale* L.) – многолетнее травянистое растение, ареал распространения которого включает большую часть Европы до Уральских гор, за исключением запада Франции, Испании и средиземноморского региона, а также Западную Сибирь, Центральную Азию, некоторые регионы Северной Америки [6, 7].

Гравилат речной широко применяется в народной медицине в качестве средства для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе потери аппетита и диареи, малярии [8], при лихорадочных заболеваниях, болях в мышцах, геморрое, при воспалительных заболеваниях слизистых оболочек и кожных покровов, в качестве антисептического и вяжущего средства [9, 10]. В гомеопатии применяется при воспалительных заболеваниях мочевого пузыря и мочевыводящих путей, а также при артрите [9, 11, 12].

На сегодняшний день проведен ряд исследований по изучению качественного и количественного состава биологически активных веществ в надземных и подземных частях гравилата речного, а также экспериментально выявлены некоторые аспекты фармакологической активности извлечений и отдельных групп биологически активных веществ.

Изучение широко распространенных растений в качестве источников фармацевтических субстанций для производства лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище является актуальной задачей, так как они показывают высокую эффективность наряду с низкой токсичностью и редкостью развития аллергических реакций.

Исходя из этого, целью исследования являлся обзор данных литературы о составе биологически активных веществ надземных и подземных органов гравилата речного (*Geum rivale* L.) и фармакологической активности его извлечений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве источников информации использовали Интернет-ресурсы (Google Scholar, PubMed) и библиотечные базы данных (e-Library, Scopus, Web of Science). Основными методами исследования являлись обзор и анализ литературных данных по тематике исследования за период с 1958 года по настоящее время.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день получено достаточно много данных о различных группах вторичных метаболитов, содержащихся в надземной и подземной частях гравилата речного. Так, с использованием метода газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрическим детектором (ГХ-МС), достаточно подробно изучен компонентный состав эфирного масла [13, 14]. Эфирное масло в экспериментах выделяли из различных частей растения методом гидродистилляции. Разделение компонентов сложной смеси эфирного масла проводили методом газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектором (ГХ-ПИД). Идентификация компонентов базировалась на сравнении масс-спектров компонентов эфирного масла с масс-спектрами коммерческих библиотек. Идентификация изомеров базировалась на сравнении фактора удерживания (RI) с литературными данными. В ходе эксперимента в образцах эфирного масла надземной и подземной частей гравилата речного обнаружено более 80 компонентов (соединения 51–143 в таблице 1). Доминирующими компонентами в эфирном масле гравилата речного являются 3-октен-1-ол (33,9%) и 3-гексенол (16,2%). Кроме того, в эфирном масле содержится большое количество сесквитерпеноидов (32 соединения), обнаружено некоторое количество монотерпеноидов [14]. Vollmann, C. et al. (1995) провели сравнительный анализ качественного и количественного состава эфирного масла различных видов рода *Geum* L. В результате эксперимента все виды рода были раз-

делены на 2 большие группы: первая группа – виды, содержащие высокий процент эвгенола (66-92%) и с низким содержанием производных пинена – *G. urbanurn*, *G. fauriei* Levl. and *G. macrophyllum* Willd.; вторая группа – виды с высоким содержанием производных пинена и низким содержанием эвгенола (0,3–4,1%) – *G. rivale* L., *G. rhodopeum* Stoj. et Stefanov, *G. bulgaricum* Pancic, *G. borisii* Kellerer ex Siindermann и *G. chiloense* Balb. [13].

Panizzi, L. et al. (2000) провели анализ состава тритерпеноидов в надземной части гравилата речного в извлечениях, полученных путем экстракции сырья в аппарате Сокслета n-гексаном, хлороформом и спирто-хлороформной смесью (1:9). Выделение интересующих соединений в чистом виде проводилось последовательной очисткой на сефадексе, силикагеле, методом тонкослойной хроматографии и обратно-фазовой хроматографии. Подтверждение структуры проводили с использованием ИК- и УФ-спектроскопии, а также методами ^1H и ^{13}C ЯМР. Выявленные в ходе исследования соединения представлены на рис. 1 и в таблице 1 под номерами 1-10. [15, 16].

Наиболее обширно представленной группой вторичных метаболитов в надземных и подземных частях гравилата речного являются полифенольные соединения. Получение извлечений с использованием экстрагентов различной полярности дает возможность изучить качественный и количественный состав полифенольных соединений. Анализ фенольных кислот и кумаринов основан на получении извлечений метанол-хлороформной смесью [15, 16, 18], петролейным эфиром [17] и бутанолом [22]. Посредством методов ИК-спектроскопии, и ^1H - и ^{13}C -ЯМР, ВЭЖХ-УФ в сравнении со стандартными образцами, ГХ-МС был определен их компонентный состав в надземной и подземной частях гравилата речного. Соединения, идентифицированные в работе нескольких научных групп, представлены на рис. 2 и в таблице 1 под номерами 11-26 (Рис. 2). По оценкам Owczarek A. et al. (2013) содержание фенольных кислот в надземной части составляет 5,9 мг/1 г, а в подземной части – 18,9 мг/1 г [17]. Кроме того, в работе Owczarek A. et al. (2014) определено содержание свободной эллаговой кислоты в надземной (0,52±0,01 мг/г) и в подземной (0,43±0,002 мг/г) частях гравилата речного [20].

Panizzi, L. et al. (2000) также провели обширную работу по изучению состава флавоноидов надземной части *G. rivale* L. Экстрагирование данной группы соединений проводили из предварительно обработанного n-гексаном, хлороформом и хлороформ-метанольной (9:1) смесью растительного материала методом мацерации метанолом при комнатной температуре с последующей очисткой на сефадексе и силикагеле и разделением на колонке с обратной фазой C18. В ходе исследования было изолировано 13 соединения, структура которых установлена метода-

ми ИК- и УФ-спектроскопии, ^1H и ^{13}C ЯМР (рис. 3, табл. 1) [16]. В работе Owczarek A. et al. (2013) проведена оценка количественного содержания флавоноидов по методу, описанному в Польской Фармакопее VIII издания: в подземной части – 0,3 мг/1 г; в надземной части – 3,0 мг/1 г [17].

Большой интерес представляет еще одна группа полифенольных соединений – танины. Основные методы анализа данной группы и экспериментальные данные по фармакологической активности описаны в опубликованном нами ранее обзоре [21]. Moilanen, J. et al. (2008, 2015) методом ВЭЖХ-МС (ионизация методом электроспрея) изучили состав эллаготанинов гравилата речного в извлечениях, полученных путем экстракции сырья 70% ацетоном с добавлением 0,1% аскорбиновой кислоты (44-50) [22, 23]. В работе Owczarek, A. et al. (2014) определено содержание галловой и эллаговой кислот после гидролиза танинов 25% раствором хлористоводородной кислоты: эллаговой кислоты – 40,31±1,08 мг/г в надземной части, 60,64±0,87 мг/г в подземной части; галловой кислоты – 7,45±0,08 мг/г в надземной части и 9,57±0,27 мг/г в подземной части (в пересчете на сухой растительный материал), из чего авторы делают вывод о большей распространенности эллаготанинов в сравнении с галлотанинами, как в надземной, так и в подземной частях исследуемого вида [20].

Owczarek, A. et al. (2017) изучили редкие сульфированные производные эллаговой кислоты, полученные путем осаждения из водного извлечения кипящим метанолом. Методами УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии и ^1H - и ^{13}C -ЯМР установлены следующие структуры: 3,3'-диметокси-4-сульфоэллаговой кислоты калиевая соль (29) и 3,3',4'-триметокси-4-сульфоэллаговой кислоты калиевая соль (30) (Рис. 4) [25].

Фармакологическая активность извлечений и индивидуальных соединений гравилата речного

Одновременно с изучением компонентного состава вторичных метаболитов в надземных и подземных частях гравилата речного, были проведены обширные исследования фармакологической активности суммарных извлечений, полученных с использованием растворителей различной полярности, а также индивидуальных метаболитов. Так, Tunon, H. et al. (1995) провели исследование противовоспалительной активности суммарного водного извлечения из надземной части гравилата речного, полученного путем двухступенчатой экстракции при комнатной температуре, в тестах влияния на синтез простагландина и PAF-индуцированного экзоцитоза. Извлечение показало высокую ингибирующую активность в PAF-тесте, при этом ингибирующего влияния на биосинтез простагландинов не выявлено [27]. Кроме того, об использовании в традиционной медицинской практике извлечений из

гравилата речного в качестве противовоспалительного средства сообщается в работах Birnesser, H. et al. и Parimala D. et al. [28, 29].

Owczarek, A. et al. (2015) исследовали антиоксидантную активность извлечений из надземных и подземных частей гравилата речного, полученных путем жидкостной экстракции метанольной вытяжки растворителями различной полярности, с использованием следующих тестов: DPPH-тест по методу Бранд-Уильямса, Кювье и Берсета [31] с описанными ранее модификациями [32], FRAP-тест, описанный в работе Pulido et al. [33] с некоторыми модификациями [34], тест на перекисное окисление линолевой кислоты по модифицированному методу Azuma et al. [32, 35]. Проведенное исследование показало, что корневища гравилата речного обладают высоким антиоксидантным потенциалом, который, как полагают авторы, обеспе-

чивают полифенольные соединения путем переноса атома водорода в ходе реакции (НАТ-механизм) [30].

Oszmianski, J. et al. (2007), в свою очередь, провели скрининг антиоксидантной активности танинов корней гравилата речного. В ходе исследования провели тиолиз проантоцианидинов по методу, описанному Guyot, S. et al. (2001) [37], обратнoфазовую ВЭЖХ после тиолиза, определили содержание проантоцианидинов (10,5 г/кг) и фенольных соединений (3,0 г/кг) в растительном материале, а также степень полимеризации проантоцианидинов – 3. Для скрининга антиоксидантной активности использовали два метода: DPPH-тест по методу Yen, G. et al. (1995) [38] и ABTS-тест по методу Re, R. et al. (1999) [39]. Данное исследование продемонстрировало значительный антиоксидантный потенциал извлечения, содержащего фенольные соединения [36].

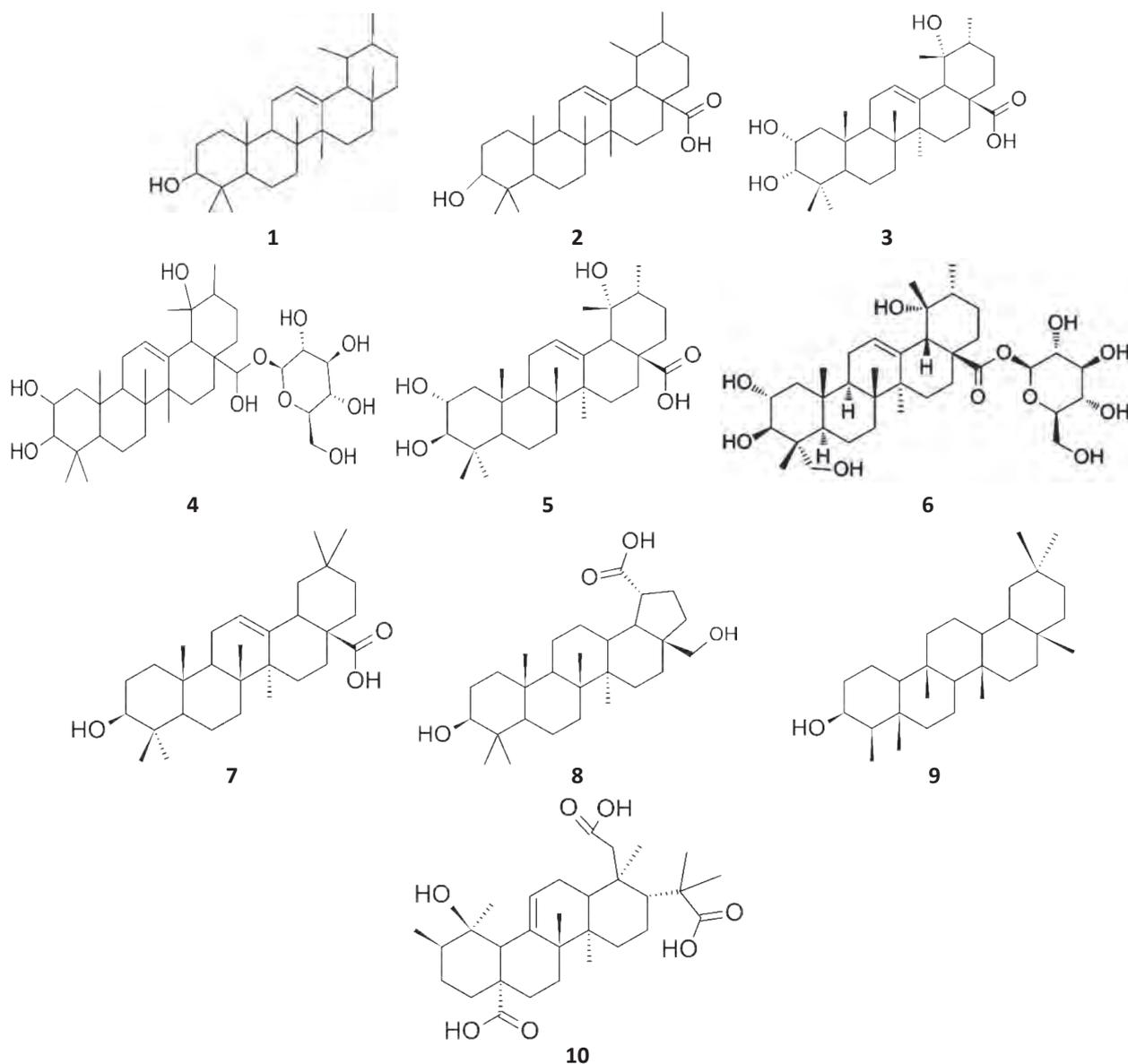
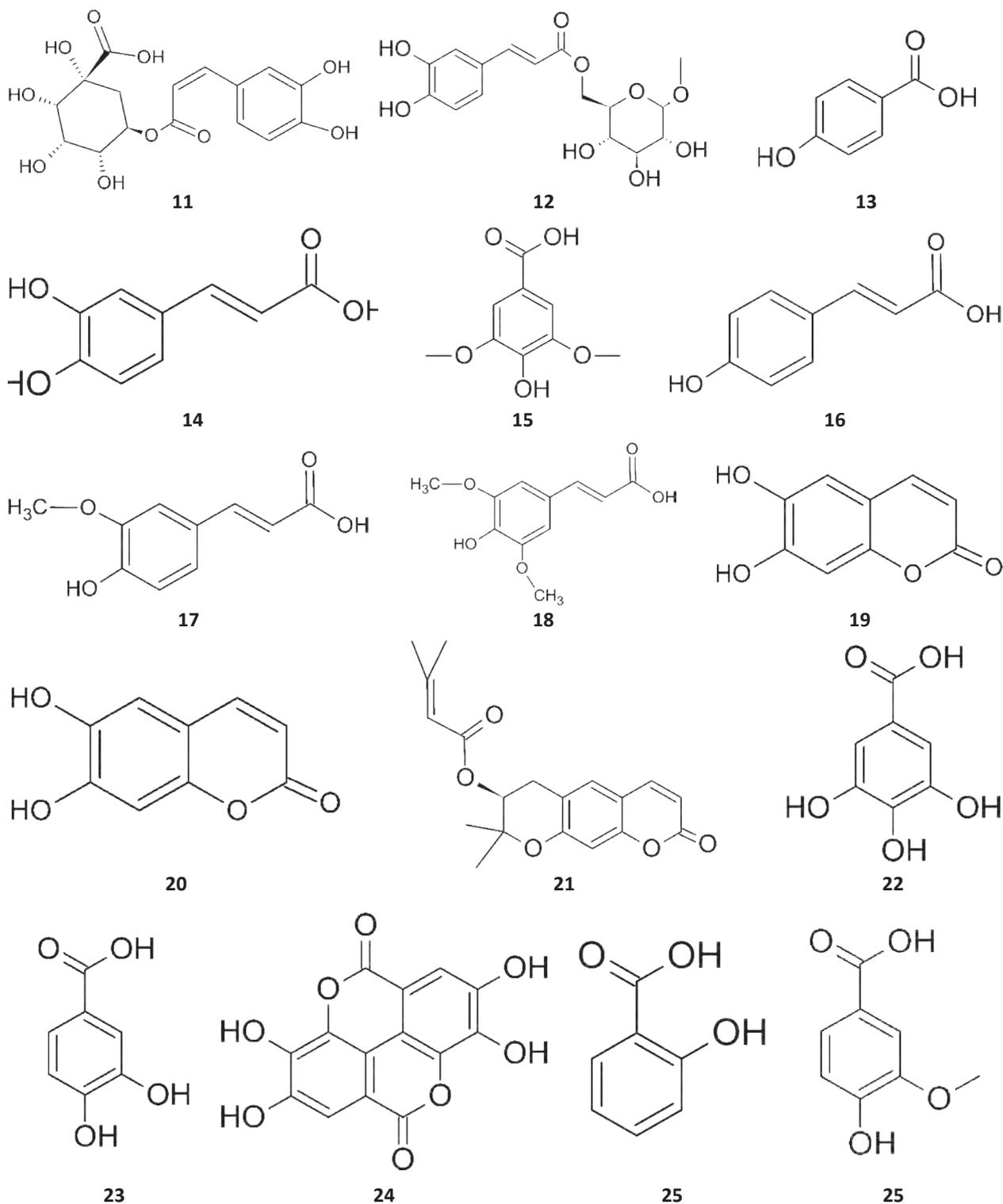


Рисунок 1 – Тритерпеноиды надземной части гравилата речного (Panizzi, L. et al., 2000)

Примечание: на рисунке представлены: 1 – α -амирин; 2 – урсоловая кислота; 3 – зускафиевая кислота; 4 – зускафиевой кислоты 28-глюкозид; 5 – торментовая кислота; 6 – нигашигозид F1; 7 – олеановая кислота; 8 – бетулин; 9 – эпифриделонол; 10 – цескропиевая кислота.



**Рисунок 2 – Фенольные кислоты и кумарины гравилата речного
(Panizzi, L. et al., 2000; Owczarek A. et al., 2013)**

Примечание: На рисунке представлены: 11 – хлорогеновая кислота; 12 – 6-О-кофеил-1-О-метил-β-D-глюкопираноза; 13 – п-гидрокси-бензойная кислота; 14 – кофейная кислота; 15 – сиреневая кислота; 16 – п-кумаровая кислота; 17 – феруловая кислота; 18 – синаповая кислота; 19 – скополетин; 20 – эскулетин; 21 – декурсин; 22 – галловая кислота; 23 – протокатеховая кислота; 24 – эллаговая кислота; 25 – салициловая кислота; 26 – ванилин.

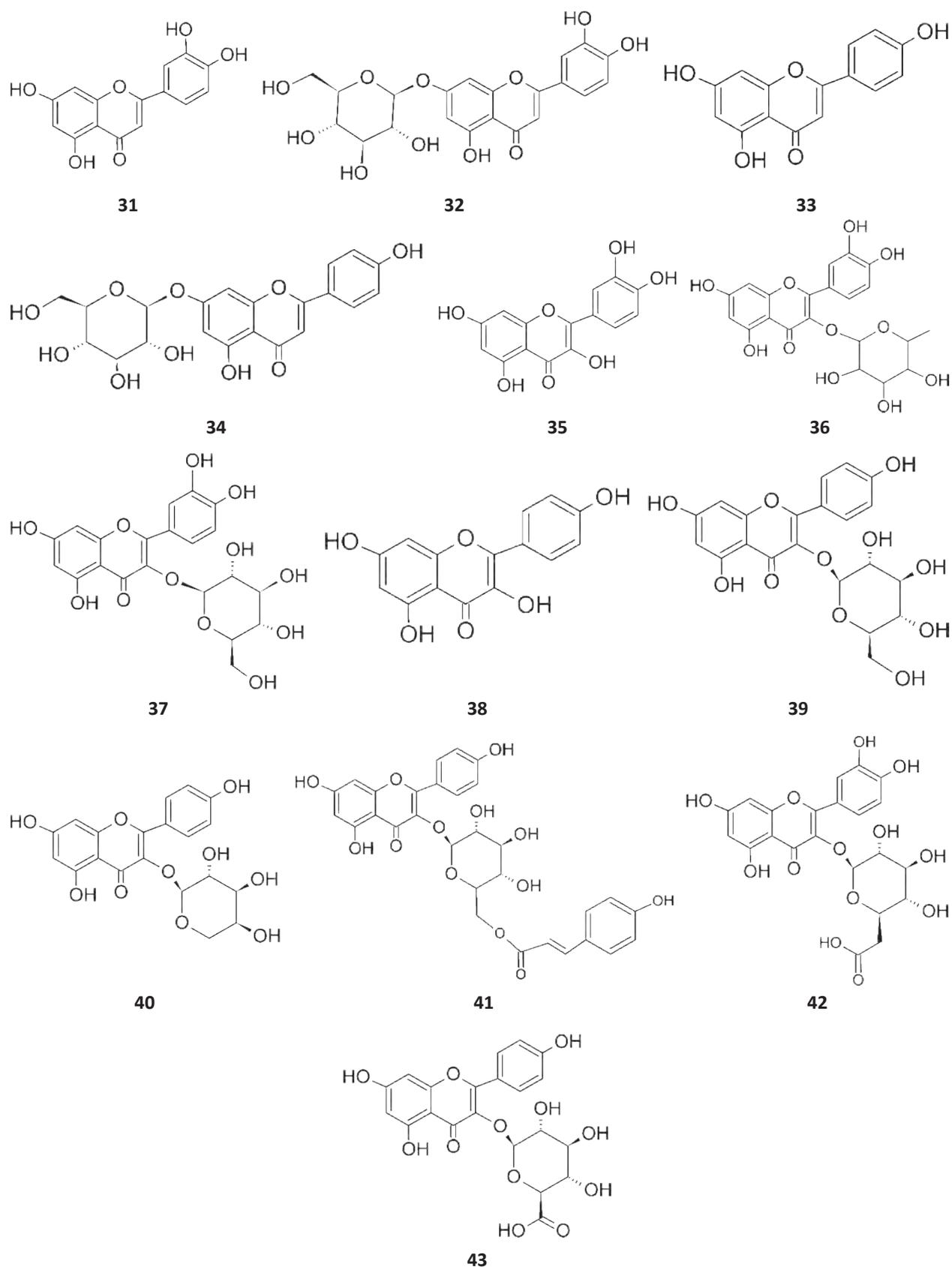


Рисунок 3 – Флавоноиды гравилата речного (Panizzi, L. et al., 2000)

Примечание: На рисунке представлены: 31 – лутеолин; 32 – лутеолин-7-О-гликозид; 33 – апигенин; 34 – апигенин-7-О-гликозид; 35 – кверцетин; 36 – кверцетин-3-О-рамнозид; 37 – кверцетин-3-О-гликозид; 38 – кемпферол; 39 – кемпферол-3-О-гликозид; 40 – кемпферол-3-О-арабинозид; 41 – тилирозид; 42 – кверцетин-3-О-гликуронид; 43 – кемпферол-3-О-гликуронид.

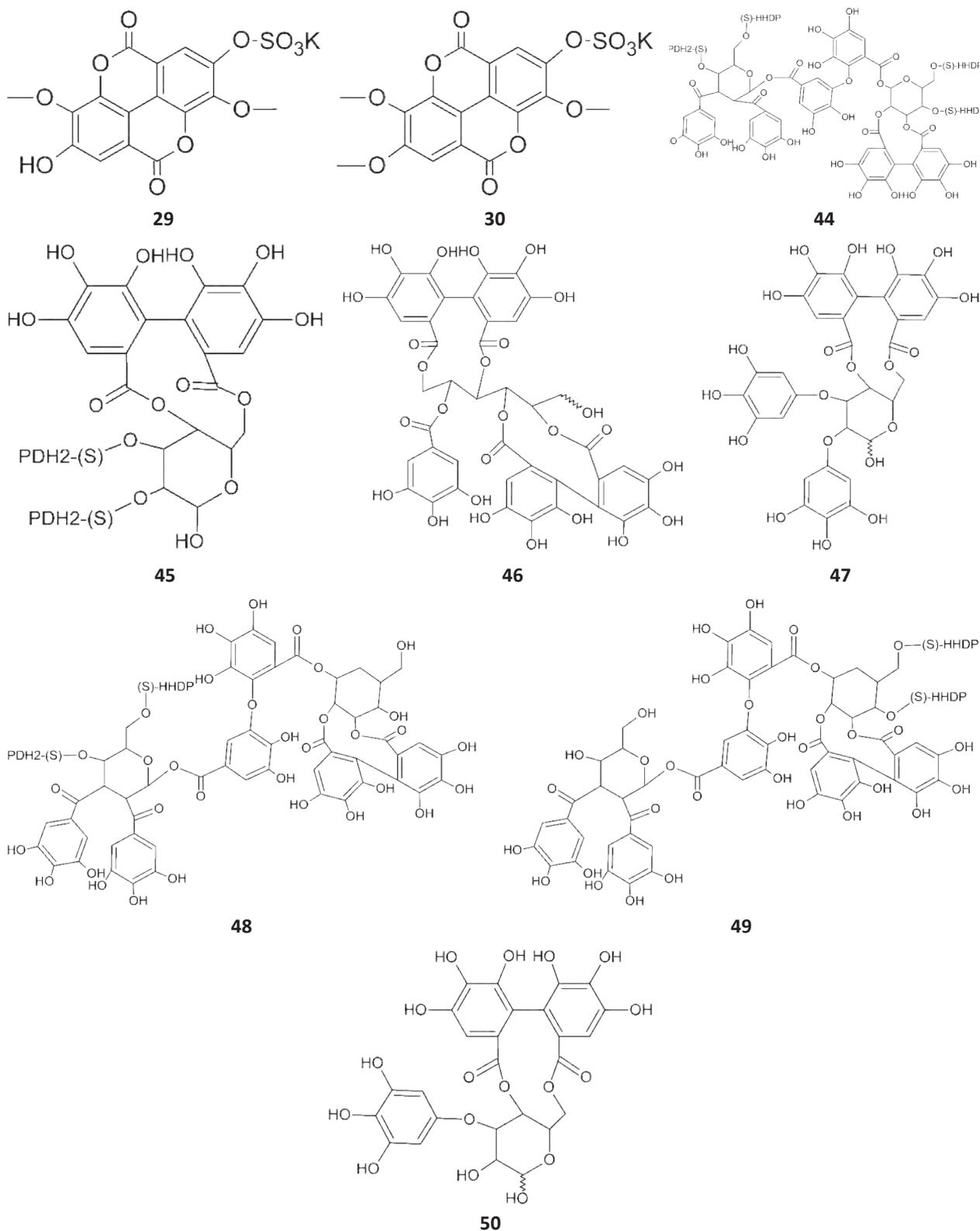


Рисунок 4 – Эллаготанины гравилата речного (Moilanen, J. et al., 2008, 2015; Owczarek, A. et al., 2017)

Примечание: На рисунке представлены: 29 – 3,3'-диметокси-4-сульфоэллаговой кислоты калиевая соль; 30 – 3,3',4'-триметокси-4-сульфоэллаговой кислоты калиевая соль; 44 – гемин А; 45 – педункулагин; 46 – стахиурин/казуаринин; 47 – теллимаграндин 1; 48 – гемин В; 49 – гемин С; 50 – гемин D.

Таблица 1 – Биологически активные соединения гравилата речного

№ п/п	Название соединения	Часть растения	Литературная ссылка
Тритерпеноиды (Урсаны)			
1	α-амирин		
2	Урсоловая кислота		15, 16
3	Эускафиевая кислота		
4	Эускафиевой кислоты 28-глюкозид	Надземная	16
5	Торментовая кислота		15, 16
6	Нигаишигозид F1		15, 16, 24, 26
Другие тритерпеноиды			
7	Олеаноловая кислота		
8	Бетулин		15, 16
9	Эпифриделонол	Надземная	
10	Цескروпиевая кислота		15, 16, 24, 26
Фенилпропаноиды			
11	Хлорогеновая кислота		15, 16, 18, 46
12	6-О-кофеил-1-О-метил-β-D-глюкопираноза	Надземная и подземная	15, 16, 24, 26
13	p-гидроксibenзойная кислота		17
14	Кофейная кислота	Надземная	15, 16, 18, 46
15	Сиреневая кислота	Надземная и подземная	18, 19
16	p-кумаровая кислота	Надземная	17, 46
17	Феруловая кислота		17, 18
18	Синаповая кислота		17, 18
19	Скополетин	Надземная и подземная	
20	Эскулетин		15, 16, 17
21	Декурсин		
Другие			
22	Галловая кислота		15, 16, 17, 20, 26, 46
23	Протокатеховая кислота	Надземная и подземная	15, 16, 17
24	Эллаговая кислота		15, 16, 17, 20, 46
25	Салициловая кислота		15, 16, 17
26	Ванилин	Надземная	15, 17
27	1-О-протокатехиоилглюкоза	Надземная	
28	Сахароза	Надземная	22
29	3,3'-диметокси-4-сульфоксиэллаговой кислоты калиевая соль		
30	3,3',4'-триметокси-4-сульфоксиэллаговой кислоты калиевая соль	Подземная	25
Флавоноиды			
31	Лютеолин		
32	Лютеолин 7-О-глюкозид		
33	Апигенин		
34	Апигенин 7-О-глюкозид		
35	Кверцетин		
36	Кверцетин 3-О-рамнозид		
37	Кверцетин 3-О-глюкозид	Надземная	15, 16
38	Кемпферол		
39	Кемпферол 3-О-глюкозид		
40	Кемпферол 3-О-арабинозид		
41	Тилирозид		
42	Кверцетин 3-О-глюкуронид		
43	Кемпферол 3-О-глюкуронид		
Эллаготанины			
44	Гемин А	Надземная	22, 23
45	Педункулагин		23
46	Стахиурин/казуаринин		
47	Теллимаграндин 1		
48	Гемин В		
49	Гемин С		
50	Гемин D		

№ п/п	Название соединения	Часть растения	Литературная ссылка
Компоненты эфирного масла			
51	(E)-2-гексеналь		
52	(Z),(E)-3-гексен-1-ол		
53	Гексанол		
54	Гептанол		
55	6-метил-5-гептен-2-ол		
56	(Z)-3-гексенил ацетат		
57	α -фелландрен		
58	β -фелландрен		
59	(E)- β -оцимен		
60	(E)-2-октен-1-ол		
61	Октанол		
62	Терпинолен		
63	Нонаналь		
64	Нонанол		
65	Терпинен-4-ол		
66	Деканаль		
67	β -циклоцитраль		
68	Додекан		
69	(Z)-3-гексенил-2-метилбутаноат		
70	(Z)-3-гексенил изовалерат		
71	Тридекан		
72	(Z)-3-гексенил тиглат		
73	δ -элемен		
74	α -кубебен		
75	β -дамасценон		
76	α -иланген		
77	β -бурбонен		
78	β -кубебен		
79	β -кариофиллен	Надземная	13, 14
80	β -копен		
81	α -хумулен		
82	Аллоаромадендрен		
83	β -ионон		
84	γ -мууролен		
85	Гермакрен D		
86	(Z, E)- α -фарнезен		
87	α -мууролен		
88	(E, E)- α -фарнезен		
89	γ -кадинен		
90	α -калакорен		
91	Транс-неролидол		
92	(Z)-3-гексенил бензоат		
93	Кариофиллен оксид		
94	Виридифлорол		
95	Хумулен эпоксид II		
96	Фарнезен эпоксид		
97	Кубенол		
98	T-мууролол		
99	α -кадинол		
100	Пентадеканаль		
101	Гептадекан		
102	Бензил бензоат		
103	Октадекан		
104	Фитол		
105	Трикозан		
106	Тетракозан		
107	Гексакозан		
108	(Z)-гексенил бутират		

№ п/п	Название соединения	Часть растения	Литературная ссылка
109	1-зопропилциклогекс-1-ен		
110	Транс-линалоол оксид		
111	Транс-миртаналь		
112	Пальмитиновая кислота		
113	Окт-1-ен-ол		
114	α-гвайен		
115	Куминовый альдегид		
116	Нерол		
117	транс-анетол	Подземная	13, 14
118	Гераниол		
119	2-метокси-6-винилфенол		
120	Изоэвгенол		
121	Эвгенол		
122	Перилловый альдегид		
123	Фелландраль		
124	Перилловый спирт		
125	Миртеналь		
126	транс-пинокарвеол		
127	Камфен		
128	1-октен-3-ол		
129	3-октанол		
130	Лимонен		
131	Цис-линалоол оксид		
132	Камфора		
133	Цитронеллол		
134	п-цимол		
135	δ-кадинен	Надземная и подземная	13, 14
136	α-копен		
137	цис-миртанол		
138	транс-миртанол		
139	α-терпинеол		
140	Миртенол		
141	Линалоол		
142	Нопинон		
143	цис-миртаналь		

Таблица 2 – Фармакологические эффекты основных групп биологически активных соединений гравилата речного

Фармакологический эффект	Вид извлечения или группа БАВ	Литературная ссылка
Противовоспалительная активность за счет PAF-индуцированного экзоцитоза	Суммарное водное извлечение	27, 28, 29
Антиоксидантная активность (DPPH-, FRAP-тесты, тест на перикисное окисление линолевой кислоты)	Полифенольные соединения	30
Антиоксидантная активность (DPPH- и ABTS-тесты)	Фенольные кислоты и проантоцианидины	36
Антимикробная активность:		
а) антимикробная активность относительно грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов	Суммарные полярные извлечения, тритерпеновая фракция, флавоноидная фракция, таниновая фракция, урсоловая кислота, кофейная кислота	
б) антифунгальная активность	Суммарные полярные извлечения, тритерпеновая фракция, кофейная кислота	15, 16, 41
в) <i>Candida albicans</i>	Хлороформное извлечение, суммарные полярные извлечения тритерпеновая фракция, кофейная кислота	
г) <i>Staphilococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Тритерпеновая фракция, кверцетин, кемпферол, кофейная кислота, галловая кислота	
Противовирусная активность (вирус гриппа типов А и В)	Этанольные извлечения из надземной части	43

Panizzi, L. et al. (2000) исследовали антимикробный потенциал извлечений различной полярности и некоторых индивидуальных соединений, полученных из надземной части гравилата речного. Высушенное сырье экстрагировали в аппарате Сокслета н-гексаном, хлороформом, смесью хлороформ-метанол 9:1, а затем методом мацерации метанолом при комнатной температуре. Далее проводили очистку полученных суммарных извлечений методом колонной хроматографии до индивидуальных соединений, идентификацию которых проводили методами ИК- и УФ-спектроскопии, ^1H - и ^{13}C -ЯМР. Все исследуемые фракции растворяли в ДМСО и проводили скрининг антимикробной активности методом диффузии в агар, описанным Clark, et al. (1981), с использованием тестовых микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* и *Aspergillus niger* [40]. В ходе исследования показано, что суммарное метанольное извлечение обладает высокой противомикробной и противогрибковой активностью, в то время как н-гексановое извлечение показало слабую активность относительно бактерий и *Aspergillus niger*, хлороформное извлечение имело выраженную активность против *Candida albicans*, а хлороформ-метанольные и водно-метанольные извлечения оказались активны против всех исследуемых организмов. При анализе очищенных извлечений и индивидуальных соединений получены следующие результаты: три-терпеновая фракция показала эффективность, сравнимую с метанольным и хлороформ-метанольным извлечениями, против всех исследуемых микроорганизмов; сумма флавоноидов оказалась активна против грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий при отсутствии антифунгальной активности; таниновая фракция оказалась активна только по отношению к бактериям, но ее эффективность была ниже, чем у флавоноидной фракции; урсоловая кислота имела зоны подавления очень похожие на полученные с использованием хлороформ-метанольного экстракта при отсутствии антифунгального эффекта; среди флавоноидных агликонов кемпферол и кверцетин действовали только на *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* соответственно, в то же время у апигенина противомикробной и антифунгальной активности не выявлено; кофейная кислота проявила средне выраженную противомикробную активность на все тестовые организмы, тогда как галловая кислота показала выраженную эффективность против *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans* [16].

Выявление природных метаболитов и синтетических средств, эффективных в профилактике и лечении заболеваний, вызванных вирусами гриппа различных типов, является актуальной проблемой последнего десятилетия. Исследователи предполагают, что суммарные нативные комплексы метаболитов, а также

индивидуальные природные соединения различной природы, такие как полифенолы, тритерпеноиды, алкалоиды, органические кислоты и некоторые другие, могут применяться в качестве средств ингибирования инфекций на различных стадиях [42]. Поэтому в работе Лобанова, И.Е. и др. (2016) рассмотрена противовирусная активность 70 видов растений, относящихся к 14 различным семействам, и в том числе надземной части гравилата речного. Исследование проводилось с использованием этанольных извлечений, полученных по методу, описанному в работе Костиной, Н.И. и др. (2013) [44], вируса гриппа птиц A/chicken/Kurgan/05/2005 (H5N1) и адаптированный к лабораторным мышам штамм вируса гриппа человека A/Aichi/2/68 (H3N2), титр которых рассчитывали по методу Спирмена-Кербера с использованием статистической обработки по Заксу, Л. (1976) [45]. В ходе проведенных исследований выявлено, что этанольное извлечение из надземной части гравилата речного обладает выраженной противовирусной активностью против обоих исследуемых вирусных штаммов и может быть рекомендовано для дальнейших исследований в данной области с целью создания фитопрепаратов для профилактики и лечения гриппа, вызванного указанными штаммами вируса [43].

Эллаговая кислота – метаболит высших растений, который содержится в достаточно больших количествах в надземных и подземных частях гравилата речного как в свободном, так и в связанном виде в составе эллаготанинов. Благодаря широкому распространению, возможности применения данного соединения в медицинской практике хорошо изучены. Так, García-Niño, W.R. et al. (2015) впервые провели систематический обзор литературы и подробно описали возможные фармакологические эффекты эллаговой кислоты [47]: выявлены антимутагенная [48], антигенотоксическая [49, 50], антиапоптотическая [51], антиканцерогенная [52], антибактериальная [53], противовирусная [54], противомаларийная [55], противоаллергическая [56], противовоспалительная [57], антиатерогенная [58]; противодиабетическая [59], противоэпилептическая [60], антидепрессантная [61], антиноцицептивная [62], нейропротекторная [63], нефропротекторная [64], кардиопротекторная [65] и гепатопротекторная [66] активности. Однако вклад эллаговой кислоты в уже изученные фармакологические эффекты извлечений, полученных из надземных и подземных частей гравилата речного, не оценен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показал, что гравилат речной является объектом фитохимических исследований в течение длительного периода времени. Это связано как с богатой сырьевой базой растения, так и с широким применением в народной медицине.

За период с 1958 года по настоящее время в надземных и подземных частях гравилата речного идентифицировано более 80 компонентов. Охарактеризованы основные группы вторичных метаболитов, в том числе эфирное масло, тритерпеноиды и фенольные соединения надземной и подземной частей гравилата речного. Наиболее обширно представленной группой вторичных метаболитов являются полифенольные соединения. Несмотря на достаточную изученность химического состава, растение не является официальным в России.

Богатый состав полифенольных соединений обуславливает характер фармакологических эффектов растения, включающих противовоспалительную, антиоксидантную, антимикробную и противовирусную активность. Экспериментально подтверждена фармакологическая активность как извлечений, полученных путем экстракции растворителями различной полярности или фракционирования, так и некоторых индивидуальных соединений. Данные виды активности могут оказаться полезными в отношении некоторых социально-значимых патологий, например, антиоксидантная активность – в профилактике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной и нервной систем, а антимикробная и противовирусная активности – при лечении заболеваний, вызванных устойчивыми штаммами микроорганизмов и вирусов.

Однако имеющиеся на сегодняшний день данные о химическом составе и активности гравилата речного не дают общей картины потенциала исполь-

зования растения в качестве источника новых фармацевтических субстанций природного происхождения для создания лекарственных препаратов и биологически активных добавок.

Современный уровень развития аналитических методов в фитохимии диктует необходимость разработки методов выделения индивидуальных природных соединений и установления их точной структуры с использованием одномерной и двумерной спектроскопии ядерного магнитного резонанса и инфракрасной спектроскопии с дальнейшим изучением их фармакологического потенциала, чего на данный момент в отношении гравилата речного не проводилось. Поэтому целесообразно продолжить изучение состава вторичных метаболитов надземной и подземной частей данного растения с использованием современных методов анализа, для выявления ранее не обнаруженных, а также новых для науки природных соединений. Выявление конкретных соединений, ответственных за развитие ценных для медицины видов биологической активности с использованием методов *in silico*, анализ возможных синергетических или аддитивных эффектов комбинаций вторичных метаболитов, а также предсказание механизмов, связанных с проявлением определенного эффекта, может стать перспективным направлением для дальнейшего изучения гравилата речного на современном уровне. Полученные данные дадут возможность расширить спектр использования гравилата речного в медицине.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело какой-либо поддержки от сторонних организаций.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Цвелев Н.Н. Флора Восточной Европы / Н.Н. Цвелев // Том X. СПб.: Мир и семья. Изд. СПХФА. -2001. – С. 460–466.
2. Губанов И.А. Иллюстрированный определитель растений Средней России / И.А. Губанов, К.В. Киселева, В.С. Новиков, В.С. Тихомиров // Т. 2. М.: Т-во научных изданий КМК, Ин-т технологических исследований. – 2003. – 190 с.
3. Маевский П.Ф. Флора средней полосы европейской части России / П.Ф. Маевский // 10-е изд. М.: Товарищество научных изданий КМК – 2006. – С. 379–400.
4. Еленевский А.Г. Растения Белгородской области (конспект флоры) А.Г. Еленевский, В.И. Радыгина, Н.Н. Чадаева // М. – 2004. – 120 с.
5. Лазарев, А.В. Род *Geum* в современных экологических условиях средней России / А.В. Лазарев, Т.В. Бурченко // Научные ведомости. – 2009. – № 3 (58). – С. 34–38.
6. Hulten E. The Amphiatlantic Plants and their Phytogeographical Connections / E. Hulten // Kongl. Svenska Vetens. – Akad. Handl. – 1958. – 4 ser. – № 7 (1). – P. 1–340.
7. Taylor K. *Geum rivale* L. / K. Taylor // Journal of Ecology. – 1997. – V. 85, №5. – P. 721–731.
8. Hulden L. The first Finnish malariologist, Johan Haartman, and the discussion about malaria in 18th century Turku, Finland / L. Hulden // Malaria Journal. – 2011. – № 10, 43. DOI:10.1186/1475-2875-10-43
9. Thomson Healthcare / Physicians' desk reference for herbal medicines 4th ed. H. Thomson // Montvale, NJ – Thomson – 2007. – P. 71–72
10. Vollmann C. Composition of the Root Essential Oils of Several *Geum* Species and Related Members of the Subtribus Geinae (Rosaceae) / C. Vollmann, W. Schultze // Flavour and Fragrance Journal. -1995. – V. 10. – P. 173–178.
11. Birnesser H. The Homeopathic antiarthritic preparation Zeel comp. N: Review of Molecular and Clinical Data / H. Birnesser, P. Stolt // Explore. – 2007. – V. 3, №1. – P. 16–22. DOI: 10.1016/j.explore.2006.10.002.
12. Egoshina T.L. Medicinal plants in folk medicine of taiga zone of Russia: peculiarities of use and resources / T.L. Egoshina, E.A. Luginina // Plant, fungal and habitat diversity investigation and conservation. Proceedings of IV BBC. – 2006. – P. 624–631. DOI: 10.13140/2.1.4303.9044.
13. Vollmann C. Composition of the Root Essential Oils of Several *Geum* Species and Related Members of the

- Subtribus Geinae (Rosaceae) / C. Vollmann, W. Scultze // *Flavour and Fragrance Journal*. – 1995. – V. 10. – P. 173–178.
14. Owczarek A. Composition of Essential Oil from Aerial and Underground Parts of *Geum rivale* and *G. urbanum* Growing in Poland / A. Owczarek, J. Gudej, A. Kicel // *Natural Product Communications*. – 2013. – V. 8, №4. – P. 505–508. DOI: 10.1177/1934578X1300800425.
 15. Cheng X.R. Chemical Constituents of Plants from the Genus *Geum* / X.R. Cheng, H.Z. Jin, J.J. Qin, J.J. Fu, W.D. Zhang // *Chemistry and biodiversity* -2011. – V. 8, №2. – P. 203–222. DOI: 10.1002/cbdv.200900347.
 16. Panizzi, L. In vitro Antimicrobial Activity of Extracts and Isolated Constituents of *Geum rivale* / L. Panizzi, S. Catalano, C. Miarelli, P.L. Cioni, E. Campeol // *Phytotherapy Research*. -2000. – V. 14, №7. – P. 561–653. DOI: 10.1002/1099-1573(200011)14:7<561::AID-PTR651>3.0.CO;2-H.
 17. Owczarek A. Investigation into biological active constituents of *Geum rivale* / L. A. Owczarek, J. Gudej // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug research*. -2013. – V. 70, №1. – P. 111–114.
 18. Морозова Е.В. Содержание и состав фенолкарбоновых кислот в *Geum rivale*, *G. urbanum* и *G. aleppicum* (Rosaceae) // Е.В. Морозова, И.И. Чемесова, Г.П. Яковлев // *Растительные ресурсы*. – 2009. – Т. 45. – №4. – С. 54–55.
 19. Полухина Т.С. Количественное определение флавоноидов в надземной части гравилата речного (*Geum rivale* L.) / Т.С. Полухина, С.Ф. Погудина, Д.Р. Инizarова // *Современные научные исследования: Актуальные вопросы, достижения и инновации. Сборник статей победителей III Международной научно-практической конференции*. Изд.: Наука и просвещение. -2017. – С. 225–227.
 20. Owczarek A. Quantitative determination of ellagic acid and gallic acid in *Geum rivale* L. and *G. urbanum* L. / A. Owczarek, M.A. Olszewska, J. Gudej // *Acta Biologica Cracoviensia Sertes Botanica*. – 2014. – № 56/2. – P. 74–78. DOI: 10.2478/abcsb-2014-0021.
 21. Орлова А. Обзор методов качественного и количественного анализа танинов в растительном сырье / А. Орлова, М. Пovyдыш // *Химия растительного сырья*. – 2019. – №4. – С. 29–45. DOI: 10.14258/jcprrm.2019045459.
 22. Moilanen J. Ecologically neglected tannins and their biologically relevant activity: chemical structures of plant ellagitannins reveal their in vitro oxidative activity at high pH / J. Moilanen, J.P. Salminen // *Chemoecology*. – 2008. – №18. – P. 73–83. DOI: 10.1007/s00049-007-0395-7.
 23. Moilanen J. Distribution and content of ellagitannins in Finnish plant species / J. Moilanen, P. Koskinen, J.P. Salminen // *Phytochemistry*. – 2015. – V. 116. – P. 188–197. DOI: 10.1016/j.phytochem.2015.03.002.
 24. Ming D.Sh. A new compound from *Geum rivale* L. / D.Sh. Ming, R.-W. Jiang, P.P.-H. But, G.H. N. Towers, De-Q. Yu // *Journal of Asian Natural Products Research*. – 2002. – V. 4, №3. – P. 217–220. DOI: 10.1080/10286020290024022.
 25. Owczarek A. Rare Ellagic Acid Sulphate Derivatives from the Rhizome of *Geum rivale* L.—Structure, Cytotoxicity, and Validated HPLC-PDA Assay A. Owczarek, M. Ró zalski, U. Krajewska, M.A. Olszewska // *Applied Science*. – 2017. – V. 7, №4. – 400 p. DOI: 10.3390/app7040400.
 26. Буданцев А.Л. Растительные ресурсы России. Том 2. Семейства Actinidiaceae – Malvaceae, Euphorbiaceae – Haloragaceae. Под ред. А.Л. Буданцева. СПб.; Товарищество научных изданий КМК. – 2009. – 513 с.
 27. Tunon H. Evaluation of anti-inflammatory activity of some Swedish medicinal plants. Inhibition of prostaglandin biosynthesis and PAF-induced exocytosis / H. Tunon, C. Olavsdotter, L. Bohlin // *Journal of Ethnopharmacology*. – 1995. – V. 48, №2. – P. 61–76. DOI: 10.1016/0378-8741(95)01285-1.
 28. Birnesser H. The Homeopathic antiarthritic preparation Zeel comp. N: Review of Molecular and Clinical Data / H. Birnesser, P. Stolt // *Explore*. – 2007. – V. 3, №1. – P. 16–22. DOI: 10.1016/j.explore.2006.10.002.
 29. Parimala Devi B. Inflammation and Medicinal Plants – An Ethnomedicinal Approach / B. Parimala Devi, N. Tamilchelvan, R. Ramasubramaniraja // *Journal of Phytology* – 2010. – V.2, №2. – P. 49–56.
 30. Owczarek A. Antioxidant activity of *Geum rivale* L. and *Geum urbanum* L. / A. Owczarek, J. Gudej, M.A. Olszewska // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug research*. -2015. – V. 72, № 6. – P. 1239–1244.
 31. Brand-Williams W. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity / W. Brand-Williams, M.E. Cuvelier, C. Berset // *LWT – Food Science and Technology*. – 1995. – V. 28, №1. – P. 25–30. DOI: 10.1016/S0023-6438(95)80008-5.
 32. Olszewska M.A. Profiling of Phenolic Compounds and Antioxidant Activity of Dry Extracts from the Selected Sorbus Species / M.A. Olszewska, A. Presler, P. Michel // *Molecules*. – 2012. – V. 17, №3. – P. – 3093–3113. DOI: 10.3390/molecules17033093.
 33. Pulido R. Antioxidant Activity of Dietary Polyphenols as Determined by a Modified Ferric Reducing/Antioxidant Power Assay / R. Pulido, L. Bravo, F. Saura-Calixto // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2000. – V. 48, №8. – P. 3396–3402. DOI: 10.1021/jf9913458.
 34. Olszewska M.A. Antioxidant activity of inflorescences, leaves and fruits of three Sorbus species in relation to their polyphenolic composition / M.A. Olszewska, P. Michel // *Natural Product Research*. – 2009. – V. 23, №16. – P. 1507–1521. DOI: 10.1080/14786410802636177.
 35. Azuma K. Phenolic Antioxidants from the Leaves of *Corchorus olitorius* L. K. Azuma, M. Nakayama, M. Koshioka, K. Ippoushi, Y. Yamaguchi, K. Kohata, Y. Yamauchi, H. Ito, H. Higashio // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 1999. – V. 47, №10. – P. 3963–3966. DOI: 10.1021/jf990347p.
 36. Oszmianski J. Antioxidant tannins from Rosaceae plant roots / J. Oszmianski, A. Wojdylo, E. Lamer-Zarawska, K. Swiader // *Food chemistry*. – 2007. – V. 100, №2. – P. 579–583. DOI: 10.1016/j.foodchem.2005.09.086.
 37. Guyot S. Direct thiolysis on crude apple materials for HPLC characterization and quantification of polyphenols in cider apple tissues and juices / S. Guyot, N. Marnet, P. Sanoner, J.F. Drilleau // *Methods in Enzymology*. – 2001. – № 335. – P. 57–70. DOI: 10.1016/S0076-6879(01)35231-X.
 38. Yen G.C. Antioxidant activity of various tea extracts in relation to their antimutagenicity G.C. Yen, H.Y. Chen // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 1995. – V. 43, №1. – P. 27–32. DOI: 10.1021/jf00049a007.
 39. Re R. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay / R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice-Evans // *Free Radical Biology & Medicine*. – 1999. – V. 26, №9-10. – P. 1231–1237. DOI: 10.1016/S0891-5849(98)00315-3.
 40. Clark, A. M. Antimicrobial activity of phenolic constituents of *Magnolia grandiflora* L. / A.M. Clark, F.S. El-Feraly, W.S. Li // *Journal of Pharmaceutical Science*. -1981. – V. 70, №8. – P. 951–952. DOI: 10.1002/jps.2600700833.
 41. Varaprasad B. A Search for Antibacterial Agents Edited by Varaprasad Bobbarala. Published by InTech Janeza Trdine 9, 51000 Rijeka, Croatia. – 2012. – 8 p.
 42. Levina A.S. Knockdown of different influenza A virus subtypes in cell culture by a single antisense oligodeoxyribonucleotide / A.S. Levina, M.N. Repkova, N.A. Mazurkova, E.V. Makarevich, Z.R. Ismagilov, V.F. Zarytova // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2015. – V. 46, №1. – P. 125–128. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.03.004.
 43. Лобанова И.Е. Противовирусные свойства дикорастущих и культивируемых растений юго-западной Сибири / И.Е. Лобанова, Е.И. Филиппова, Г.И. Высочина, Н.А. Мазуркова // *Растительный мир азиатской России*. – 2016. – Т. 2. – №22. – С. 64–72.
 44. Костина Н.Е. Выделение, характеристика и противовирусные свойства биологически активных веществ из высших грибов Западной Сибири / Н.Е. Костина, Ж.Б. Ибрагимова, М.А. Проценко, Е.В. Макаревич, М.А. Скарнович, Е.И. Филиппова, И.А. Горбунова, В.А. Вла-

- сенко, Г.П. Трошкова, Н.А. Мазуркова, Л.Н. Шишкина // Рациональное питание, пищевые добавки и биостимуляторы. -2014. – № 2. – С. 25–26.
45. Закс Л. Статистическое оценивание. Серия: Зарубежные статистические исследования. Перевод с немецкого. М.: Статистика. – 1976. – 598 с.
 46. Козира С.А. Хімічний склад та використання в медицині рослин роду Geum L. (Огляд літератури) С.А.Козира, М.А. Кулагіна, А.Г. Сербін // Запорозький медичинський журнал. 2008. – Т. 2. – №2(47). – С. 80–82.
 47. Garcia-Nino W.R. Ellagic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in liver protection / W.R. Garcia-Nino, C. Zazueta // Pharmacological Research. – 2015. №97. – P. 84–103. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.04.008.
 48. Zahin M. Punicalagin and ellagic acid demonstrate antimutagenic activity and inhibition of benzo[a]pyrene induced DNA adducts / M. Zahin, I. Ahmad, R.C. Gupta, F. Aqil // BioMed Research International. – 2014. – P. 467465. DOI: 10.1155/2014/467465,467465.
 49. Rehman M.U. Cyclophosphamide-induced nephrotoxicity, genotoxicity, and damage in kidney genomic DNA of Swiss albino mice: the protective effect of ellagic acid / M.U. Rehman, M. Tahir, F. Ali // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2012. – V. 365 №1-2. – P. 119–127. DOI: 10.1007/s11010-012-1250-x.
 50. Abraham S.K. Anti-genotoxic effects in mice after the interaction between coffee and dietary constituents / S.K. Abraham // Food Chemical Toxicology. – 1996. – V. 34. – P. 15–20. DOI: 10.1016/0278-6915(95)00085-2.
 51. Khanduja K.L. Anti-apoptotic activity of caffeic acid, ellagic acid and ferulic acid in normal human peripheral blood mononuclear cells: a Bcl-2 independent mechanism / K.L. Khanduja, P.K. Avti, S. Kumar, N. Mittal, K.K. Sohi, C.M. Pathak // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects. – 2006. – V. 1760, №2. – P. 283–289. DOI: 10.1016/j.bbagen.2005.12.017.
 52. Li T. Ellagic acid induced p53/p21 expression, G1 arrest and apoptosis in human bladder cancer T24 cells / T. Li, G. Chen, C. Su, J.-G. Lin, C. Yen, K. Cheng, J. Chung // Anticancer Research. – 2005. – V. 25, № 2A. – P. 971–979.
 53. Abuelsaad A.S. Antimicrobial and immunomodulating activities of hesperidin and ellagic acid against diarrheic *Aeromonas hydrophila* in a murine model / A.S. Abuelsaad, I. Mohamed, G. Allam, A.A. Al-solumani // Life Science. – 2013. – V. 93, №20. – P. 714–722. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.09.019.
 54. Park S.W. Antiviral activity and possible mode of action of ellagic acid identified in *Lagerstroemia speciosa* leaves toward human rhinoviruses / S.W. Park, M.J. Kwon, J.Y. Yoo H.J. Choi, Y.J. Ahn // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2014. – №14(171). DOI: 10.1186/1472-6882-14-171.
 55. Soh P.N. In vitro and in vivo properties of ellagic acid in malaria treatment / P.N. Soh, B. Witkowski, D. Olgner, M.-L. Nicolau, M.-C. Garcia-Alvares, A. Berry, F. Benoit-Vical // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2009. – V. 53, №3. – P. 1100–1106. DOI: 10.1128/AAC.01175-08.
 56. Choi Y.H. Ellagic Acid attenuates immunoglobulin E-mediated allergic response in mast cells / Y.H. Choi, G.H. Yan // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2009. – V. 32, №6. – P. 1118–1121. DOI: 10.1248/bpb.32.1118.
 57. Promsong A. Ellagic acid modulates the expression of oral innate immune mediators: potential role in mucosal protection / A. Promsong, C. Wo, S. Satthakarn, W. Nittayananta // Journal of Oral Pathology Medicine. – 2014. – V. 44, №3. – P. 214–221. DOI: 10.1111/jop.12223.
 58. Kuo M.-Y. Ellagic acid inhibits oxidized low-density lipoprotein (OxLDL)-induced metalloproteinase (MMP) expression by modulating the protein kinase C- α /extracellular signal-regulated kinase/peroxisome proliferator-activated receptor γ /nuclear factor- κ B (PKC- α /ERK/PPAR- γ /NF- κ B) Signaling Pathway in Endothelial Cells / M.-Y. Kuo, H.-C. Ou, W.-J. Lee, W.-W. Kuo, L.-L. Hwang, T.-Y. Song, C.-Y. Huang, T.-H. Chiu, K.-L. Tsai, C.-S. Tsai, W.H.-H. Sheu // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2011. – V. 59, N9. – P. 5100–5108. DOI: 10.1021/jf1041867.
 59. Pinto M. da S. Evaluation of antiproliferative, anti-type 2 diabetes, and antihypertension potentials of ellagitannins from strawberries (*Fragaria* \times *Ananassa* Duch.) using in vitro models / M. da S. Pinto, J.E. de Carvalho, F.M. Lajolo, M.I. Genovece, K. Shetty // Journal of Medicinal Food. – 2010. – V. 13, N 5. – P. 1027–1035. DOI: 10.1089/jmf.2009.0257.
 60. Dhingra D. Antiepileptic activity of ellagic acid, a naturally occurring polyphenolic compound, in mice / D. Dhingra, A. Jangra // Journal of Functional Foods. – 2014. – V. 10. – P. 364–369. DOI: 10.1016/j.jff.2014.07.011.
 61. Dhingra D. Antidepressant-like activity of ellagic acid in unstressed and acute immobilization-induced stressed mice / D. Dhingra, R. Chhillar // Pharmacological Reports. – 2012. – V. 64, №4. – P. 796–807. DOI: 10.1016/S1734-1140(12)70875-7.
 62. Girish C. Involvement of the GABAergic system in the anxiolytic-like effect of the flavonoid ellagic acid in mice / C. Girish, V. Raj, J. Arya, S. Balakrishnan // European Journal of Pharmacology. – 2013. – V. 710, N 1–3. – P. 49–58. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.04.003.
 63. Kwak H. β -Secretase (BACE1) inhibitors from pomegranate (*Punica granatum*) husk / H. Kwak, S. Jeon, B. Sohng, J. Kim, J. Lee, K. Lee, H. Jeong, J. Hur, Y. Kang, K. Song // Archives of Pharmacal Research. -2005. – V. 28, №12. – P. 1328–1332. DOI: 10.1007/BF02977896.
 64. El-Garhy A.M. Ellagic acid antiinflammatory and antiapoptotic potential mediate renoprotection in cisplatin nephrotoxic rats / A.M. El-Garhy, O.M. Abd El-Raouf, B.M. El-Sayeh, H.M. Fawzy, D.M. Abdallah // Journal of Biochemical and Molecular Toxicology. – 2014. – V. 28, N 10. – P. 472–479. DOI: 10.1002/jbt.21587.
 65. Kannan M.M. Ellagic acid inhibits cardiac arrhythmias, hypertrophy and hyperlipidaemia during myocardial infarction in rats / M.M. Kannan, S.D. Quine // Metabolism. -2013. – V. 62, N 1. – P. 52–61. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.06.003.
 66. Lee J.H. Protective effect of ellagic acid on concanavalin A-induced hepatitis via Toll-like receptor and mitogen-activated protein kinase/nuclear factor κ B signaling pathways / J.H. Lee, J.H. Won, J.M. Choi, H.H. Cha, Y.J. Jang, S. Park, H.G. Kim, H.C. Kim, D.K. Kim // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2014. – V. 62, N 41. – P. 10110–10117. DOI: 10.1021/jf503188c.

АВТОРЫ

Орлова Анастасия Андреевна – аспирант кафедры фармакогнозии, младший научный сотрудник отдела научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7836-5785. E-mail: anastasiya.lebedkova@spcpcu.ru

Повыдыш Мария Николаевна – доктор биологических наук, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, начальник отдела научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-7768-9059. E-mail: maria.povydysh@pharminnotech.com