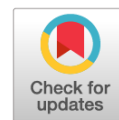


УДК 615.322

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF611034>

Природные глубокие эвтектические растворители – перспективные агенты для экстракции веществ из растительного сырья

Е.В. Андрусенко, Р.И. Глушаков, Г.А. Редкин

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В последнее время неуклонно возрастает тенденция к сокращению количества синтетических продуктов или добавок и замене их натуральными. Исторический опыт и развитие науки о здоровье человека располагают убедительными данными о неблагоприятных эффектах ксенобиотиков на естественный метаболизм и здоровье человека в целом. Максимальная натурализация пищевых и бытовых продуктов широкого потребления является значимым в поддержании адекватными требованиям среды обитания жизнеспособности, социальной активности, достойного качества жизни, профилактике нежелательных явлений и болезней. Фармацевтическая, косметическая и пищевая промышленность уделяют особое внимание натуральным и биологически активным химическим веществам, выделенным из растений или микроорганизмов. Основная задача в этом направлении — разработка эффективных и экологических методов их выделения. Глубокие эвтектические растворители представляют собой смесь двух или более компонентов и относятся к растворителям с уникальными свойствами, такими как низкая летучесть, низкие температуры плавления, простота приготовления, недорогие исходные вещества и, самое главное, они практически нетоксичны для человека. Глубокие эвтектические растворители используются в качестве экологичного метода экстракции биологически активных веществ из лекарственных растений, а также в качестве безопасной альтернативы для пищевых, фармацевтических и различных отраслей промышленности. Традиционные методы экстракции органическими растворителями имеют ряд недостатков, таких как длительный период экстракции, безопасность их использования, урон для окружающей среды, высокая стоимость и необходимость использования больших объемов растворителей. В этом обзоре представлено краткое описание прогресса исследований, касающихся преимуществ использования глубоких эвтектических растворителей для экстракции биоактивных соединений, таких как фенольная кислота, флавоноиды, изофлавоны, катехины, полисахариды, куркуминоиды, проантоцианидин, фикоцианин, гингеролы, гинсенозиды, антоцианы, рутин, хлорогеновые кислоты и др. Рассмотрено изучение биологической активности экстрактов — антиоксидантной, антибактериальной и противоопухолевой активности.

Ключевые слова: биологически активные соединения; экстракция; глубокие эвтектические растворители; антиоксидантная активность; противоопухолевая активность; антибактериальная активность; флавоноиды; алкалоиды; полифенолы.

Как цитировать

Андрусенко Е.В., Глушаков Р.И., Редкин Г.А. Природные глубокие эвтектические растворители — перспективные агенты для экстракции веществ из растительного сырья // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2024. Т. 22. № 1. С. 5–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF611034>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF611034>

Natural deep eutectic solvents: promising agents for extracting substances from plant materials

Elena V. Andrusenko, Ruslan I. Glushakov, Grigory A. Redkin

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

There is a growing trend to replace synthetic products or additives with natural alternatives. Historical experience and developments in human health science demonstrate the adverse effects of xenobiotics on human health and metabolism. The shift toward natural products is essential for enhancing vitality, social activity, and overall quality of life, while preventing adverse events and diseases. Industries such as pharmaceutical, cosmetic, and food are increasingly turning to natural and biologically active chemicals isolated from plants or microorganisms. However, the primary challenge lies in developing effective and eco-friendly methods for their isolation. Deep eutectic solvents are a mixture of two or more components with unique properties like low volatility, low melting points, ease of preparation, cost-effective starting materials, and minimal toxicity to humans. They have gained popularity as environmentally friendly agents for extracting biologically active substances from medicinal plants and as safe alternatives for various industries, including food and pharmaceuticals. Traditional organic solvent extraction methods have several drawbacks, including long extraction times, safety concerns, environmental damage, high cost, and the need for large solvent volumes. This review summarizes research progress on the benefits of using deep eutectic solvents for extracting bioactive compounds, including phenolic acid, flavonoids, isoflavones, catechins, polysaccharides, curcuminoids, proanthocyanidin, phycocyanin, gingerols, ginsenosides, anthocyanins, rutin, and chlorogenic acids. Additionally, it examines the biological activity of these extracts, including antioxidant, antibacterial, and antitumor properties.

Keywords: biologically active compounds; extraction; deep eutectic solvents; antioxidant activity; antitumor activity; antibacterial activity; flavonoids; alkaloids; polyphenols.

To cite this article

Andrusenko EV, Glushakov RI, Redkin GA. Natural deep eutectic solvents: promising agents for extracting substances from plant materials. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(1):5–15. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF611034>

Received: 07.11.2023

Accepted: 16.01.2024

Published: 29.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, 80 % мирового населения используют лекарственные травы для лечения заболеваний или состояний. Биологически активные вещества, содержащиеся в большинстве растений: полифенолы, флавоноиды, алкалоиды, полисахариды, каротиноиды, азадирахтин, алоин, гинсенозиды, могут оказывать значительное положительное влияние на здоровье человека, так как обладают широким спектром фармакологических эффектов: противомикробные, противовоспалительные, антиоксидантные вазоактивные, нейропротекторные, антитромботические и т. д. [1]. Природные биологически активные соединения обычно извлекают из корней, листьев и плодов растений, а также водорослей и грибов. Важно отметить, что разные биоактивные компоненты требуют разных методов экстракции, и активность этих соединений также варьируется от способов и условий выделения.

Методы экстракции подразделяются на два основных типа: 1) традиционные — перколяция, мацерация, экстракция по Соклету; 2) альтернативные — микроволновая экстракция, ультразвуковая экстракция и ферментная экстракция [2, 3] (рис. 1).

Обычно биоактивные соединения извлекаются из растений преимущественно с использованием различных водно-органических растворителей, таких как гексан, метанол, бензол, хлороформ, петролейный эфир и ацетон. Стоит отметить, что альтернативные методы имеют более высокую эффективность, чем традиционные: процесс экстракции занимает меньше времени, он дешевле, а чистота соединений выше. Оба типа имеют ряд ограничений, таких как токсичность традиционных растворителей (принцип «остаточных растворителей»), термическая нестабильность, последующая низкая степень извлечения биоактивных соединений из растворителей,

а также возможное воздействие на химическую структуру соединений.

Таким образом, потребность в использовании «зеленых» растворителей для их использования в различных отраслях промышленности возрастает с каждым годом. Зеленые растворители должны обладать важными характеристиками, такими как негорючесть, термическая стабильность, химическая безопасность, низкая летучесть и низкая токсичность. Так, применение глубоких эвтектических растворителей в экстракции биологически активных соединений является экологически чистым и успешным методом. Так называемые глубокие эвтектические растворители (ГЭР) природного происхождения основаны на сочетании незаменимых метаболитов, таких как спирты, сахара, аминокислоты и органические кислоты. На данный момент существует множество публикаций, исследована селективность ГЭР при экстракции биоактивных соединений, таких как флавоноиды, полифенолы, фенольные кислоты, сапонины и антрахиноны, из различных природных источников [4].

В данном обзоре собраны сведения о роли важнейших групп биологически активных соединений растений, а именно фенолов, флавоноидов, терпенов, полисахаридов и некоторых других. Основное внимание уделяется новым открытиям в области их биологической активности, потенциальному применению извлеченных химических веществ, а также экологически безопасным и эффективным методам экстракции с использованием ГЭР.

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ: КРАТКИЙ ОБЗОР

В 2003 г. А.Р. Abbott и соавт. [5] получили первый глубокий эвтектический растворитель на основе хлорида холина (ChCl) и мочевины. ГЭР обычно синтезируют путем осторожного нагревания смеси из двух твердых

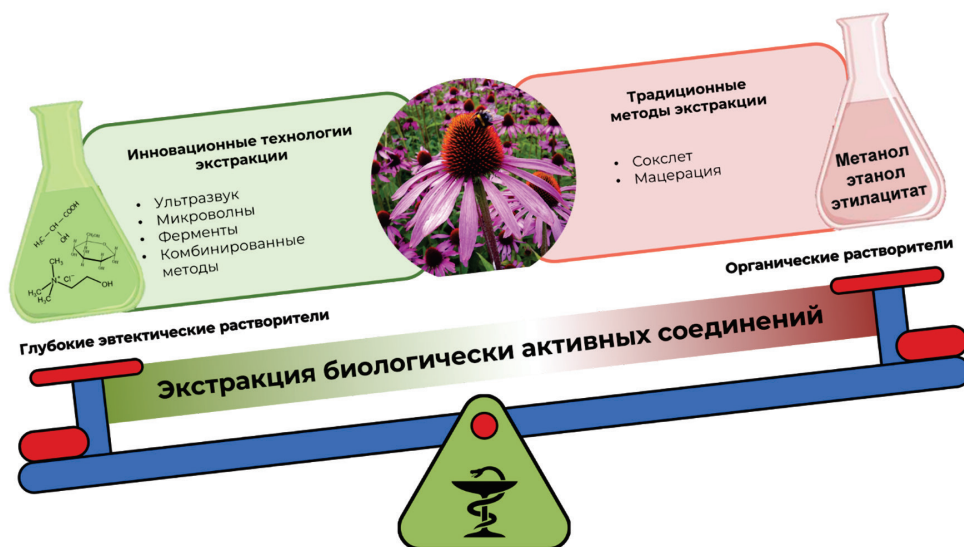


Рис. 1. Методы извлечения биологически активных веществ из растений
Fig. 1. Methods for extracting biologically active substances from plants

веществ при перемешивании, при этом образуются прозрачные жидкие растворы, стабильные при комнатной температуре. Одно из веществ должно выступать в качестве акцептора водородной связи: хлорид холина (ChCl), хлорид ацетилхолина и различные аминокислоты [6], а другое — в качестве донора водородной связи: амины (мочевина), органические кислоты (молочная, лимонная, винная кислота). ГЭР имеют ряд преимуществ, таких как легкодоступные и дешевые ингредиенты, а также простой и быстрый процесс синтеза. Однако некоторые исследования показали, что различные ГЭР могут обладать потенциальной токсичностью и цитотоксичностью. Например, цитотоксичность некоторых ГЭР на основе фосфония выше, чем отдельных компонентов их состава, и что общая токсичность ГЭР варьируется в зависимости от структур исходных веществ [7]. Таким образом, возможно варьировать состав глубоких эвтектических растворителей и получать желаемые физико-химические свойства, биологические эффекты и токсикологические профили. В 2011 г. Y.H. Choi и соавт. [8] предложили концепцию природных эвтектических растворителей (ПГЭР), которые состоят исключительно из природных компонентов, то есть первичных метаболитов (например, сахаров, аминокислот, органических кислот, полиолов и третичных аминов) [8]. В своей работе авторы задались вопросом: почему некоторые простые вещества всегда присутствуют в значительных количествах во всех микроорганизмах, клетках млекопитающих и растений? Эти соединения включают сахара, некоторые аминокислоты, холин, органические кислоты: яблочную, лимонную, молочную и янтарную. За исключением сахаров, которые служат источником энергии, остальные соединения присутствуют в таких больших количествах, что нет смысла рассматривать их только как промежуточные продукты метаболических путей. Путем изучения метаболомики с помощью спектроскопии ядерно-магнитного резонанса, ученые обнаружили, что эти вещества находятся в определенных молярных соотношениях и решают определенные задачи для поддержания жизнедеятельности клетки или организма в целом. То есть ПГЭР находятся повсюду в живых системах. Соответственно, можно создавать такие ПГЭР непосредственно в лаборатории, и в последнее время такие растворители предлагаются в качестве потенциальных вспомогательных веществ в фармацевтических препаратах и системах доставки лекарств, из-за их сольбилизирующих свойств, различной вязкости и собственной биологической активности [9].

МЕТОДЫ ИЗВЛЕЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТЕНИЙ

Один из традиционных методов экстракции — метод Сокслета, который является относительно долгим по времени и при котором используются большие объемы растворителя. Современные методы отличаются

меньшей длительностью процедуры, малым объемом опасных органических растворителей, простотой эксплуатации, высоким выходом экстракции и низким энергопотреблением.

Ультразвуковая экстракция применяется для экстракции биологически активных соединений и общего экстракта из различных растительных материалов [10]. В данном методе используется энергия низкой частоты (>20 кГц) и высокой мощности (80–200 Вт), а также ультразвуковая ванна или зонд. Принцип экстракции состоит в кавитации, которая создает пузырьки, разрушая клеточные стенки, в следствии чего высвобождаются целевые соединения и происходит диффузия растворителя в исходное сырье. Выявлено, что метод использования ГЭР в сочетании с ультразвуком является более экологичным подходом к экстракции биологически активных соединений, чем использование традиционных органических растворителей [11]. Так, например, ультразвуковой метод экстракции применяли для извлечения биологически активных соединений из *Cosmos sulphureus*. Среди нескольких видов ГЭР самым эффективным для экстракции полифенолов оказался состав холин хлорид – молочная кислота в соотношении 1 : 2 в условиях: температура 47,5 °С, содержание воды 32,6 %, мощность ультразвука 4,0 Вт/мл. Содержание полифенолов при таком методе оказалось на 21 % выше, чем при использовании этанола. Было показано, что замена этанола на ГЭР увеличивает экстракцию некоторых отдельных полифенолов (хлорогеновой кислоты, кафтаровой кислоты, рутина и кемпферола) в диапазоне от 10,7 до 43,5 % [12]. Данный метод экстракции был применен также для извлечения биологически активных веществ из грибов и фруктов [13, 14].

Еще одним методом экстракции биоактивных соединений из растительного субстрата является микроволновая экстракция (МЭ) [15]. Принцип МЭ основан на взаимодействии волн электромагнитного излучения (обычно 2,45 ГГц) с образцом посредством нагрева и непрерывного вращения. Этот процесс приводит к деградации тканей растительных клеток и высвобождению активных соединений из внутриклеточной и клеточной мембраны. Эффективность этого метода зависит от природы образца и растворителя. Данный тип экстракции также имеет низкую стоимость, потребность в малом объеме растворителей в сравнении с традиционными методами, более того, из-за простоты эксплуатации данный метод легко масштабировать в промышленности. В работе [16] из листьев смородины были экстрагированы семь основных активных флавоноидов: трифолин, изокверцетин, рутин, астрагалин, кверцетин, гиперозид и кемпферол. При оптимальных условиях — температура 54 °С, время 10 мин, глубокий эвтектический растворитель холина хлорид – молочная кислота в соотношении 1 : 2, содержание воды 25 % — продемонстрировал более эффективную экстракцию в сравнении с традиционными растворителями.

Метод МЭ с помощью ГЭР можно использовать для определения тяжелых металлов в образцах лекарственных растений, что успешно продемонстрировано в работе [17].

Ферментативная экстракция — еще один привлекательный метод, поскольку в нем обычно используются водные среды, что уменьшает воздействие на окружающую среду [18]. Принцип экстракции основан на воздействии ферментов на целостность клеточной стенки растений, при этом повышается проницаемость клеточной мембраны, что приводит к эффективной экстракции биологически активных соединений. В исследовании [19] использовали комбинированный метод ферментативно-ультразвуковой экстракции для извлечения биологически активных веществ из листьев чайного дерева несколькими типами ПГЭР. Эффективность ПГЭР оценивали по общему содержанию таннинов, флавоноидов и терпеноидов. Система ПГЭР с молярным соотношением уксусной кислоты и глицерина 2 : 1 показала самые высокие значения таннинов и флавоноидов, тогда как уксусная кислота и глюкоза в соотношении 2 : 1 дали самые высокие значения терпеноидов. Стоит отметить, что степень извлечения методом ферментативно-ультразвуковой экстракции с использованием ПГЭР оказалась выше в сравнении с экстракцией органическими растворителями и просто ультразвуковой экстракцией природными глубокими эвтектическими растворителями.

ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ ДЛЯ ЭКСТРАКЦИИ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Из наиболее интересных и широко изученных растительных биологически активных веществ можно выделить следующие группы: фенольные соединения, флавоноиды, алкалоиды и др. Каждая группа содержит множество соединений с уникальными свойствами, что делает их перспективными прекурсорами для фармацевтической, косметической и пищевой промышленности (рис. 2).

В данном разделе представлены свойства и эффективность соединений, наиболее часто упоминаемых в современной литературе.

Алкалоиды

Алкалоиды составляют примерно 20 % известных вторичных метаболитов, обнаруженных в растениях, и на сегодняшний день выделено около 12 000 соединений [20]. В терапевтическом отношении алкалоиды хорошо известны в качестве анестезирующих, кардиопротекторных и противовоспалительных средств. Данные вещества также могут проявлять и противоопухолевую активность [21]. Наиболее известными алкалоидами, используемыми в клинических условиях, являются морфин, стрихнин, хинин, эфедрин и никотин [22]. В работе [23] в результате экстракции ГЭР алкалоидов из корня *Berberidis* были получены три типа биоактивных алкалоидов. Было показано, что смеси холин хлорид – левулиновая кислота и бетаин – левулиновая кислота обладают более высокой экстракционной способностью по сравнению с традиционными растворителями [24]. В работе [25] алкалоиды, полученные ГЭР молочная кислота – глюкоза – вода из *Larrea cuneifolia*, показали значительную антимикробную активность в отношении *Candida albicans*.

Фенольные соединения

Фенольные соединения, выделенные из растений, широко известны, благодаря своим свойствам, и широко используются в медицине, пищевой или косметической промышленности. Многие из данных соединений съедобны и содержатся, к примеру в томатах, оливках, винограде, или входят в химический состав лекарственных трав, например мяты, лаванды, эхинацеи и т. д. Широко обсуждается антимикробная активность и перспективы применения фенольных соединений в качестве пищевых консервантов или биоцидов [26]. Фенолы, такие как хлорогеновая, галловая, кофейная и розмариновая кислоты,

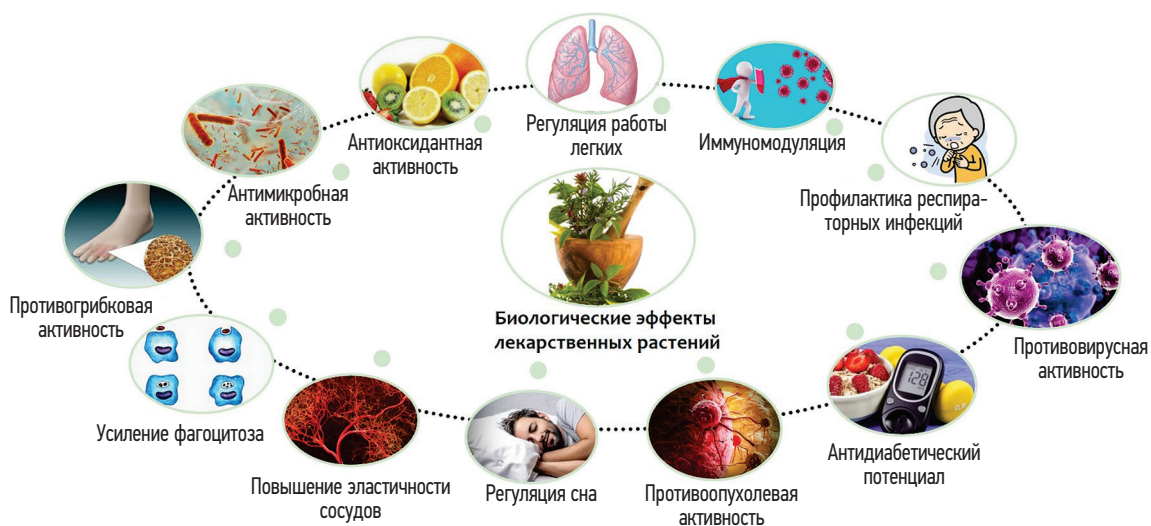


Рис. 2. Некоторые биологические свойства экстрактов растений
 Fig. 2. Some biological properties of plant extracts

являются вторичными метаболитами в растениях [27]. Благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам их можно использовать в качестве активных ингредиентов в косметической, пищевой и фармацевтической промышленности. В последнее время многие исследования сосредоточены в основном на медицинском применении в качестве противоопухолевых препаратов [28]. Стоит отметить, что фенолы проявили активность в лечении нейродегенеративных заболеваний.

В большинстве исследований ГЭР использовались для экстракции фенольных соединений в качестве альтернативы традиционным спиртовым растворителям [29]. Например, в экстракции фенольных соединений из *Carthamus tinctorius* с помощью ГЭР используются пролин – яблочная кислота и 25 % воды; при этом эффективно проходила экстракция фенольных соединений, таких как гидроксисафлор желтый А и соединений катормина [30]. В работе [31] использовали различные комбинации ГЭР для экстракции фенольных соединений из оливкового масла. Глубокие эвтектические растворители были синтезированы на основе хлорида холина, смешанного в разных соотношениях с сахарами, спиртами, органическими кислотами и мочевиной. Результаты экстракций с применением ГЭР сравнивали с результатами экстракции 80 % смесью метанол/вода. Выход двух наиболее распространенных производных секоиридоидов в оливковом масле — олеацеин и олеокантал (обладают выраженными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами) — был увеличен на 20–33 и 67,9–68,3 % соответственно в случае экстракции с помощью смесей холин хлорид – ксилитол и холин хлорид – 1,2-пропандиол.

Флавоноиды

Флавоноиды также являются фенольными соединениями, но из-за их химической структуры, основой которой служит 2-фенилхромен-4-он (флаван), они рассматриваются отдельно. Подобно фенолам, флавоноиды содержатся в растениях всего мира, особенно в съедобных. Самый богатый источник — плоды видов *Prunus* (например, вишня и слива) и *Vaccinium* (например, клюква и черника). Для получения флавоноидов было сделано много попыток использовать отходы лесной и пищевой промышленности. Интересным примером стало использование коры *Larix decidua* (лиственница европейская) — побочного продукта лесопереработки [32, 33]. Флавоноиды являются потенциальными веществами в качестве предшественников противораковых и противовоспалительных фармацевтических препаратов, а также в качестве геропротективных средств в косметике.

Относительно недавно ГЭР стали использоваться в качестве альтернативного растворителя для экстракции флавоноидов; этот метод демонстрирует повышенный выход флавоноидов при относительно небольших затратах и времени [34–36]. ГЭР также можно широко использовать в качестве растворителей для экстракции рутина [36].

Другие биологически активные соединения

Другой класс соединений, имеющий большое значение, — это терпены и их производные — терпеноиды. Данные соединения присутствуют во многих растениях и некоторых морских организмах, многие из них обладают фармакологической активностью — противоопухолевой, противомикробной и противовоспалительной [33]. Благодаря своему разнообразию и интересным свойствам они стали важными составляющими продуктов питания, косметики и фармацевтических препаратов. Синтез таких соединений обычно нерентабелен, поэтому эффективное извлечение из природных источников представляется очень важным направлением исследований и промышленных разработок. Экстракцию терпенов и терпеноидов из растительного субстрата также можно осуществлять с помощью глубоких эвтектических растворителей [37].

Растительные полисахариды обладают противораковой, антивирусной и антиоксидантной активностью [38]. В работе [39] экстракт полисахарида *Camellia oleifera abel* был получен с использованием 17 типов глубоких эвтектических растворителей; оптимальная система включала смесь холин хлорид – этиленгликоль с 30 % воды, что приводило к более высокому выходу в сравнении с водной экстракцией.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Антиоксидантная активность

Во многих исследованиях использовались различные анализы антиоксидантной активности, такие как метод связывания свободных радикалов с DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) и ABTS (2,2'-азинобис-3-этилбензотиазолин-6-сульфонат), железо-восстанавливающая антиоксидантная сила, активность удаления гидроксильных радикалов (%OH). Некоторые работы подтверждают связь между антиоксидантной активностью и количеством полифенолов и флавоноидов в экстрактах лекарственных растений [40–42]. На активность указанных веществ оказывает также большое влияние природа экстракционного растворителя. J.V. Barbieri и соавт. [43] показали, что экстракты, приготовленные с помощью ГЭР на основе органических кислот, обладают большей антиоксидантной активностью, чем экстракты, полученные водно-спиртовой смесью. В работе [44] показано, что экстракты листьев руты, полученные эвтектической смесью хлорида холина и лимонной кислоты в мольном соотношении 2 : 1, содержат наибольшее количество фенолов, а также проявляют высокую активность связывания свободных радикалов с DPPH. В другом исследовании С. Bakirtzi и соавт. [45] сообщили о высокой антиоксидантной силе экстракта шалфея, полученного с использованием

молочной кислоты – хлорида холина в мольном соотношении 3 : 1 в сравнении с традиционным спиртовым методом экстракции. Следовательно, используя зеленые растворители, можно извлекать различные биологически активные соединения с высокими антиоксидантными свойствами. Учитывая, что растения содержат большое количество полифенолов, может также наблюдаться высокая антирадикальная активность. Более того, из-за молекулярного взаимодействия между биологически активными веществами растений и ГЭР такая экстракция приводит к уменьшению окислительной деградации активных веществ в сравнении с традиционными методами.

Антибактериальная активность

Оценка ингибирования роста бактерий является широко используемым методом в изучении биологически активных соединений. Поэтому также активно изучается и влияние растительных экстрактов, полученных методом ГЭР-экстракции, на рост бактерий. К примеру, в работе [46] системой ксилитоза – глицерин в соотношении 1 : 1 из *Arthrospira platensis* (водоросль спирулина) было экстрагировано биоактивное соединение фикоцианин. Фикоцианин — это белковый пигмент, который обладает противовоспалительными свойствами, улучшает функции иммунной системы организма, а также способен оказывать защитное действие от радиации. Соединение продемонстрировало высокую активность против *Escherichia coli* и *Enterobacter aerogenes*.

В других исследованиях изучалось влияние общего содержания полифенолов, экстрагированных с использованием смеси яблочная кислота — глюкоза — глицерин (1 : 1 : 1) из *Punica granatum* L. Антимикробная активность экстракта определялась в отношении грамположительного *Staphylococcus aureus*; 90 % ингибирование наблюдалось при концентрации 0,7 мг/мл⁻¹. Полученный результат подтверждает взаимодействие полифенолов с клеточной мембраной микроорганизмов, приводящее к гибели микробных клеток или к ингибированию ферментов [47]. В работе также проводилось сравнение антибактериальной активности экстрактов, полученных ГЭР-системой и традиционным спиртовым методом. В случае ГЭР-системы такая активность оказалась выше.

Противоопухолевая активность

Несмотря на то что история противоопухолевых лекарственных средств началась с производных азотистого иприта и антиметаболитов фолиевой кислоты, алкалоиды растений, демонстрирующие противоопухолевые свойства, применяются для лечения новообразований различных топических локализаций. Особую роль среди цитостатиков занимают алкалоиды тисового дерева (таксаны) и барвинка розового (винкалкалоиды), однако последние получившие регистрационные удостоверения цитостатики — трабектедин и эрибулин — являются алкалоидами, выделенными из гидробионтов: беспозвоночного обитателя

Карибского бассейна *Ecteinascidia turbinata* и морской губки *Halichondria okadai* соответственно.

Некоторые ученые обнаружили цитотоксичную активность лекарственных растений, экстрагированных ГЭР *in vitro*, с помощью оценки пролиферации клеток. В работе [48] из виноградных выжимок с использованием хлорида холина и лимонной кислоты (2 : 1) были экстрагированы полифенольные биоактивные соединения. Цитотоксичность оценивалась на линиях HeLa (рак шейки матки) и MCF-7 (рак молочной железы), при этом антипролиферативная и цитотоксическая активность *in vitro* составила 37,61 % в вышеуказанных клеточных линиях в течение 72 ч. Для соединения, экстрагированного из оливковых выжимок с использованием такой же системы ГЭР, антипролиферативная и цитотоксическая активность *in vitro* составила 12,9 % в течение 72 ч. Гинсенозид, относящийся к классу тритерпеновых сапонинов, экстрагированный из женьшеня с использованием тройного ГЭР глицерин – l-пролин – сахароза (9 : 4 : 1) продемонстрировал противоопухолевую активность в отношении клеточных линий колоректального рака человека в дозе 58 мкг/мл. При этом было выявлено, что сам глубокий эвтектический растворитель не оказывал цитотоксического эффекта, что было определено с помощью МТТ-теста [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГЭР являются привлекательной альтернативой в сравнении с традиционными растворителями для извлечения биологически активных веществ из растений. Результаты исследований ГЭР показали увеличение экстракционной способности, растворимости, стабильности, биологической активности и биодоступности биологически активных соединений. Такие растворители обладают высокой селективностью по отношению к биологическим мишеням при минимальной токсичности. При проведении синтеза эвтектической смеси необходимо учитывать химические и физические аспекты компонентов ГЭР для оптимизации растворимости и стабильности биологически активных веществ. Выбор подходящего типа ГЭР и оптимизация процесса экстракции могут привести к улучшению эффективности экстракции растительных метаболитов. Использование таких растворителей поможет решить важные проблемы разработки фармацевтических и нутрицевтических составов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Е.В. Андрусенко, Р.И. Глушаков, Г.А. Редкин — написание статьи, анализ данных; Р.И. Глушаков — рецензирование статьи, разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: E.V. Andrusenko, R.I. Glushakov, G.A. Redkin — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; R.I. Glushakov — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Santos-Zea L., Gutierrez-Uribe J.A., Benedito J. Effect of solvent composition on ultrasound-generated intensity and its influence on the ultrasonically assisted extraction of bioactives from agave bagasse (*Agave salmiana*) // *Food Eng Rev.* 2021. Vol. 13, N. 3. P. 713–725. doi: 10.1007/s12393-020-09260-x
- Azmir J., Zaidul I.S.M., Rahman M.M., et al. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review // *J Food Eng.* 2013. Vol. 117, N. 4. P. 426–436. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014
- Fotsing Yannick Stéphane F., Kezetas Jean Jules B., El-Saber Batiha G., et al. Extraction of bioactive compounds from medicinal plants and herbs // *Nat Med Plants.* 2021. doi: 10.5772/intechopen.98602
- Jablonský M., Škulcová A., Malvis A., et al. Extraction of value-added components from food industry based and agro-forest bio-wastes by deep eutectic solvents // *J Biotechnol.* 2018. Vol. 282. P. 46–66. doi: 10.1016/j.jbiotec.2018.06.349
- Abbott A.P., Capper G., Davies D.L., et al. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures // *Chem Commun.* 2003. N. 1. P. 70–71. doi: 10.1039/b210714g
- Smith E.L., Abbott A.P., Ryder K.S. Deep eutectic solvents (dess) and their applications // *Chem Rev.* 2014. Vol. 114, N. 21. P. 11060–11082. doi: 10.1021/cr300162p
- Hayyan M., Hashim M.A., Al-Saadi M.A., et al. Assessment of cytotoxicity and toxicity for phosphonium-based deep eutectic solvents // *Chemosphere.* 2013. Vol. 93, N. 2. P. 455–459. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.05.013
- Choi Y.H., van Spronsen J., Dai Y., et al. Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology? // *Plant Physiol.* 2011. Vol. 156, N. 4. P. 1701–1705. doi: 10.1104/pp.111.178426
- Grønlien K.G., Pedersen M.E., Tønnesen H.H. A natural deep eutectic solvent (NADES) as potential excipient in collagen-based products // *Int J Biol Macromol.* 2020. Vol. 156. P. 394–402. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.026
- Vinatoru M., Mason T.J., Calinescu I. Ultrasonically assisted extraction (UAE) and microwave assisted extraction (MAE) of functional compounds from plant materials // *TrAC Trends Anal Chem.* 2017. Vol. 97. P. 159–178. doi: 10.1016/j.trac.2017.09.002
- Zhang L., Wang M. Optimization of deep eutectic solvent-based ultrasound-assisted extraction of polysaccharides from *Dioscorea opposita* Thunb // *Int J Biol Macromol.* 2017. Vol. 95. P. 675–681. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.11.096
- Liu X.Y., Hong O., Gregersen H. Deep eutectic solvent-based ultrasound-assisted extraction of polyphenols from *Cosmos sulphureus* // *J Appl Res Med Aromat Plants.* 2023. Vol. 32. P. 100444. doi: 10.1016/j.jarmap.2022.100444
- El Maaiden E., El Kahia H., Nasser B., et al. Deep eutectic solvent-ultrasound assisted extraction as a green approach for enhanced extraction of naringenin from *Searsia tripartita* and retained their bio-activities // *Front Nutr Frontiers Media SA.* 2023. Vol. 10. P. 1193509. doi: 10.3389/fnut.2023.1193509
- Pan X., Xu L., Meng J., et al. Ultrasound-assisted deep eutectic solvents extraction of polysaccharides from morchella importuna: optimization, physicochemical properties, and bioactivities // *Front Nutr Frontiers Media SA.* 2022. Vol. 9. P. 912014. doi: 10.3389/fnut.2022.912014
- Veggi P.C., Martinez J., Meireles M.A.A. Fundamentals of microwave extraction. In: Chemat F., Cravotto G., eds. Microwave-assisted extraction for bioactive compounds. Food Engineering Series. Boston, MA: Springer, 2012. P. 15–52. doi: 10.1007/978-1-4614-4830-3_2
- Wang W., Xiao S.Q., Ling L.Y., et al. Deep eutectic solvent-based microwave-assisted extraction for the extraction of seven main flavonoids from *Ribes mandshuricum* (Maxim.) Kom. Leaves // *Separation.* 2023. Vol. 10, N. 3. P. 191. doi: 10.3390/separations10030191
- Costa F.S., Moreira L.S., Silva A.M., et al. Natural deep eutectic solvent-based microwave-assisted extraction in the medicinal herb sample preparation and elemental determination by ICP OES // *J Food Compos Anal.* 2022. Vol. 109. P. 104510. doi: 10.1016/j.jfca.2022.104510
- Shen D., Kou X., Wu C., et al. Cocktail enzyme-assisted alkaline extraction and identification of jujube peel pigments // *Food Chem.* 2021. Vol. 357. P. 129747. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129747
- Vo T.P., Tran T.Q.D., Phan T.H., et al. Ultrasonic-assisted and enzymatic-assisted extraction to recover tannins, flavonoids, and terpenoids from used tea leaves using natural deep eutectic solvents // *Int J Food Sci Technol.* 2023. Vol. 58, N. 11. P. 5855–5864. doi: 10.1111/ijfs.16688
- Kaur R., Arora S. Alkaloids-important therapeutic secondary metabolites of plant origin // *Journal of Critical Reviews.* 2015. Vol. 2, N. 3. P. 1–8.
- Cao H., Song S., Zhang H., et al. Chemopreventive effects of berberine on intestinal tumor development in *Apc^{min/+}* mice // *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. P. 163. doi: 10.1186/1471-230X-13-163

22. Kurek J. Alkaloids — their importance in nature and for human life. IntechOpen. 2019. 100 p. doi: 10.5772/intechopen.73336
23. Duan L., Dou L.L., Guo L., et al. Comprehensive evaluation of deep eutectic solvents in extraction of bioactive natural products // ACS Sustain Chem Eng. 2016. Vol. 4, N. 4. P. 2405–2411.
24. Takla S.S., Shawky E., Hammada H.M., et al. Green techniques in comparison to conventional ones in the extraction of *Amaryllidaceae* alkaloids: Best solvents selection and parameters optimization // J Chromatogr A. 2018. Vol. 1567. P. 99–110. doi: 10.1016/j.chroma.2018.07.009
25. Espino M., Solari M., Fernández M.L.Á., et al. NADES-mediated folk plant extracts as novel antifungal agents against *Candida albicans* // J Pharm Biomed Anal. 2019. Vol. 167. P. 15–20. doi: 10.1016/j.jpba.2019.01.026
26. Oulahal N., Degraeve P. Phenolic-rich plant extracts with antimicrobial activity: an alternative to food preservatives and biocides? // Front Microbiol. 2022. Vol. 12. P. 753518. doi: 10.3389/fmicb.2021.753518
27. Panzella L. Natural phenolic compounds for health, food and cosmetic applications // Antioxidants (Basel). 2020. Vol. 9, N. 5. P. 427. doi: 10.3390/antiox9050427
28. Ferreira I.C.F.R., Martins N., Barros L. Phenolic compounds and its bioavailability: *in vitro* bioactive compounds or health promoters? // Adv Food Nutr Res. 2017. Vol. 82. P. 1–44. doi: 10.1016/bs.afnr.2016.12.004
29. Ruesgas-Ramón M., Figueroa-Espinoza M.C., Durand E. Application of deep eutectic solvents (des) for phenolic compounds extraction: overview, challenges, and opportunities // J Agric Food Chem. 2017. Vol. 65, N. 18. P. 3591–3601. doi: 10.1021/acs.jafc.7b01054
30. Dai Y., Witkamp G.J., Verpoorte R., et al. Natural deep eutectic solvents as a new extraction media for phenolic metabolites in *Carthamus tinctorius* L. // Anal Chem. 2013. Vol. 85, N. 13. P. 6272–6278. doi: 10.1021/ac400432p
31. García A., Rodríguez-Juan E., Rodríguez-Gutiérrez G., et al. Extraction of phenolic compounds from virgin olive oil by deep eutectic solvents (DESs) // Food Chem. 2016. Vol. 197, N. Pt A. P. 554–561. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.10.131
32. Faggian M., Bernabè G., Ferrari S., et al. Polyphenol-rich larix decidua bark extract with antimicrobial activity against respiratory-tract pathogens: A novel bioactive ingredient with potential pharmaceutical and nutraceutical applications // Antibiotics (Basel). 2021. Vol. 10, N. 7. P. 789. doi: 10.3390/antibiotics10070789
33. Isah M.B., Aminu M., Ibrahim M.A., et al. Chapter 7 — Terpenoids as emerging therapeutic agents: cellular targets and mechanisms of action against protozoan parasites // Stud Nat Prod Chem. 2018. Vol. 59. P. 227–250. doi: 10.1016/B978-0-444-64179-3.00007-4
34. Chen F., Su X., Gao J., et al. A modified strategy to improve the dissolution of flavonoids from *Artemisiae Argyi Folium* using ultrasonic-assisted enzyme-deep eutectic solvent system // J Chromatogr A. 2023. Vol. 1707. P. 464282. doi: 10.1016/j.chroma.2023.464282
35. Xia G.H., Li X.H., Jiang Y.H. Deep eutectic solvents as green media for flavonoids extraction from the rhizomes of *Polygonatum odoratum* // Alexandria Eng J. 2021. Vol. 60, N. 2. P. 1991–2000. doi: 10.1016/j.aej.2020.12.008
36. Le N.T., Nguyen T.P.D., Ho D.V., et al. Green solvents-based rutin extraction from *Sophora japonica* L. // J Appl Res Med Aromat Plants. 2023. Vol. 36. P. 100508. doi: 10.1016/j.jarmap.2023.100508
37. Arnesen J.A., Borodina I. Engineering of *Yarrowia lipolytica* for terpenoid production // Metab Eng Commun. 2022. Vol. 15. P. e00213. doi: 10.1016/j.mec.2022.e00213
38. Chen L., Huang G. The antiviral activity of polysaccharides and their derivatives // Int J Biol Macromol. 2018. Vol. 115. P. 77–82. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.04.056
39. Gao C., Cai C., Liu J., et al. Extraction and preliminary purification of polysaccharides from *Camellia oleifera* Abel. seed cake using a thermoseparating aqueous two-phase system based on EOPO copolymer and deep eutectic solvents // Food Chem. 2020. Vol. 313. P. 126164. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126164
40. Jablonsky M., Majova V., Strizincova P., et al. Investigation of total phenolic content and antioxidant activities of spruce bark extracts isolated by deep eutectic solvents // Cryst. 2020. Vol. 10, N. 5. P. 402. doi: 10.3390/cryst10050402
41. Xu B.J., Chang S.K.C. A Comparative study on phenolic profiles and antioxidant activities of legumes as affected by extraction solvents // J Food Sci. 2007. Vol. 72, N. 2. P. S159–S166. doi: 10.1111/j.1750-3841.2006.00260.x
42. Zhu H., Zhang J., Li C., et al. *Morinda citrifolia* L. leaves extracts obtained by traditional and eco-friendly extraction solvents: Relation between phenolic compositions and biological properties by multivariate analysis // Ind Crops Prod. 2020. Vol. 153. P. 112586. doi: 10.1016/j.indcrop.2020.112586
43. Barbieri J.B., Goltz C., Cavalheiro F.B., et al. Deep eutectic solvents applied in the extraction and stabilization of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) phenolic compounds // Ind Crops Prod. 2020. Vol. 144, N. 3. P. 112049. doi: 10.1016/j.indcrop.2019.112049
44. Pavić V., Flačar D., Jakovljević M., et al. Assessment of total phenolic content, *in vitro* antioxidant and antibacterial activity of *Ruta graveolens* L. Extracts obtained by choline chloride based natural deep eutectic solvents // Plants. 2019. Vol. 8, N. 3. P. 69. doi: 10.3390/plants8030069
45. Bakirtzi C., Triantafyllidou K., Makris D.P. Novel lactic acid-based natural deep eutectic solvents: Efficiency in the ultrasound-assisted extraction of antioxidant polyphenols from common native Greek medicinal plants // J Appl Res Med Aromat Plants. 2016. Vol. 3, N. 3. P. 120–127. doi: 10.1016/j.jarmap.2016.03.003
46. Rathnasamy S.K., Raendran D.S., Balaraman H.B., et al. Functional deep eutectic solvent-based chaotic extraction of phycobiliprotein using microwave-assisted liquid-liquid microextraction from *Spirulina (Arthrospira platensis)* and its biological activity determination // Algal Res. 2019. Vol. 44. P. 101709. doi: 10.1016/j.algal.2019.101709
47. Rajha H.N., Mhanna T., Kantar S.E., et al. Innovative process of polyphenol recovery from pomegranate peels by combining green deep eutectic solvents and a new infrared technology // LWT. 2019. Vol. 111. P. 138–146. doi: 10.1016/j.lwt.2019.05.004
48. Panić M., Radić Stojković M., Kraljić K., et al. Ready-to-use green polyphenolic extracts from food by-products // Food Chem. 2019. Vol. 283. P. 628–636. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.01.061
49. Jeong K.M., Lee M.S., Nam M.W., et al. Tailoring and recycling of deep eutectic solvents as sustainable and efficient extraction media // J Chromatogr A. 2015. Vol. 1424. P. 10–17. doi: 10.1016/j.chroma.2015.10.083

REFERENCES

- Santos-Zea L, Gutierrez-Urbe JA, Benedito J. Effect of solvent composition on ultrasound-generated intensity and its influence on the ultrasonically assisted extraction of bioactives from agave bagasse (*Agave salmiana*). *Food Eng Rev.* 2021;13(3):713–725. doi: 10.1007/s12393-020-09260-x
- Azmir J, Zaidul ISM, Rahman MM, et al. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *J Food Eng.* 2013;117(4):426–436. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014
- Fotsing YSF, Kezetas JJB, El-Saber BG, et al. Extraction of bioactive compounds from medicinal plants and herbs. *Nat Med Plants.* 2021. doi: 10.5772/intechopen.98602
- Jablonský M, Škulcová A, Malvis A, et al. Extraction of value-added components from food industry based and agro-forest bio-wastes by deep eutectic solvents. *J Biotechnol.* 2018;282:46–66. doi: 10.1016/j.jbiotec.2018.06.349
- Abbott AP, Capper G, Davies DL, et al. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures. *Chem Commun.* 2003;(1):70–71. doi: 10.1039/b210714g
- Smith EL, Abbott AP, Ryder KS. Deep eutectic solvents (des) and their applications. *Chem Rev.* 2014;114(21):11060–11082. doi: 10.1021/cr300162p
- Hayyan M, Hashim MA, Al-Saadi MA, et al. Assessment of cytotoxicity and toxicity for phosphonium-based deep eutectic solvents. *Chemosphere.* 2013;93(2):455–459. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.05.013
- Choi YH, van Spronsen J, Dai Y, et al. Are natural deep eutectic solvents the missing link in understanding cellular metabolism and physiology? *Plant Physiol.* 2011;156(4):1701–1705. doi: 10.1104/pp.111.178426
- Grønlien KG, Pedersen ME, Tønnesen HH. A natural deep eutectic solvent' (NADES) as potential excipient in collagen-based products. *Int J Biol Macromol.* 2020;156:394–402. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.026
- Vinatoru M, Mason TJ, Calinescu I. Ultrasonically assisted extraction (UAE) and microwave assisted extraction (MAE) of functional compounds from plant materials. *TrAC Trends Anal Chem.* 2017;97:159–178. doi: 10.1016/j.trac.2017.09.002
- Zhang L, Wang M. Optimization of deep eutectic solvent-based ultrasound-assisted extraction of polysaccharides from *Dioscorea opposita* Thunb. *Int J Biol Macromol.* 2017;95:675–681. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.11.096
- Liu XY, Hong O, Gregersen H. Deep eutectic solvent-based ultrasound-assisted extraction of polyphenols from *Cosmos sulphureus*. *J Appl Res Med Aromat Plants.* 2023;32:100444. doi: 10.1016/j.jarmap.2022.100444
- El Maaiden E, El Kahia H, Nasser B, et al. Deep eutectic solvent-ultrasound assisted extraction as a green approach for enhanced extraction of naringenin from *Searsia tripartita* and retained their bioactivities. *Front Nutr Frontiers Media SA.* 2023;10:1193509. doi: 10.3389/fnut.2023.1193509
- Pan X, Xu L, Meng J, et al. Ultrasound-assisted deep eutectic solvents extraction of polysaccharides from morchella importuna: optimization, physicochemical properties, and bioactivities. *Front Nutr Frontiers Media SA.* 2022;9:912014. doi: 10.3389/fnut.2022.912014
- Veggi PC, Martinez J, Meireles MAA. Fundamentals of microwave extraction. In: Chemat F, Cravotto G, eds. *Microwave-assisted extraction for bioactive compounds. Food Engineering Series.* Boston, MA: Springer, 2012. P. 15–52. doi: 10.1007/978-1-4614-4830-3_2
- Wang W, Xiao SQ, Ling LY, et al. Deep eutectic solvent-based microwave-assisted extraction for the extraction of seven main flavonoids from *Ribes mandshuricum* (Maxim.) Kom. Leaves. *Separation.* 2023;10(3):191. doi: 10.3390/separations10030191
- Costa FS, Moreira LS, Silva AM, et al. Natural deep eutectic solvent-based microwave-assisted extraction in the medicinal herb sample preparation and elemental determination by ICP OES. *J Food Compos Anal.* 2022;109:104510. doi: 10.1016/j.jfca.2022.104510
- Shen D, Kou X, Wu C, et al. Cocktail enzyme-assisted alkaline extraction and identification of jujube peel pigments. *Food Chem.* 2021;357:129747. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129747
- Vo TP, Tran TQD, Phan TH, et al. Ultrasonic-assisted and enzymatic-assisted extraction to recover tannins, flavonoids, and terpenoids from used tea leaves using natural deep eutectic solvents. *Int J Food Sci Technol.* 2023;58(11):5855–5864. doi: 10.1111/ijfs.16688
- Kaur R, Arora S. Alkaloids—important therapeutic secondary metabolites of plant origin // *J Crit Rev.* 2015. Vol. 2, N. 3. P. 1–8.
- Cao H, Song S, Zhang H, et al. Chemopreventive effects of berberine on intestinal tumor development in *Apc^{min/+}* mice. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:163. doi: 10.1186/1471-230X-13-163
- Kurek J. Alkaloids — their importance in nature and for human life. *IntechOpen.* 2019. 100 p. doi: 10.5772/intechopen.73336
- Duan L, Dou LL, Guo L, et al. Comprehensive evaluation of deep eutectic solvents in extraction of bioactive natural products. *ACS Sustain Chem Eng.* 2016;4(4):2405–2411.
- Takla SS, Shawky E, Hammada HM, et al. Green techniques in comparison to conventional ones in the extraction of *Amaryllidaceae* alkaloids: Best solvents selection and parameters optimization. *J Chromatogr A.* 2018;1567:99–110. doi: 10.1016/j.chroma.2018.07.009
- Espino M, Solari M, Fernández MLÁ, et al. NADES-mediated folk plant extracts as novel antifungal agents against *Candida albicans*. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;167:15–20. doi: 10.1016/j.jpba.2019.01.026
- Oulahal N, Degraeve P. Phenolic-rich plant extracts with antimicrobial activity: an alternative to food preservatives and biocides? *Front Microbiol.* 2022;12:753518. doi: 10.3389/fmicb.2021.753518
- Panzella L. Natural phenolic compounds for health, food and cosmetic applications. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(5):427. doi: 10.3390/antiox9050427
- Ferreira ICFR, Martins N, Barros L. Phenolic compounds and its bioavailability: *in vitro* bioactive compounds or health promoters? *Adv Food Nutr Res.* 2017;82:1–44. doi: 10.1016/bs.afnr.2016.12.004
- Ruesgas-Ramón M, Figueroa-Espinoza MC, Durand E. Application of deep eutectic solvents (des) for phenolic compounds extraction: overview, challenges, and opportunities. *J Agric Food Chem.* 2017;65(18):3591–3601. doi: 10.1021/acs.jafc.7b01054
- Dai Y, Witkamp GJ, Verpoorte R, et al. Natural deep eutectic solvents as a new extraction media for phenolic metabolites in *Carthamus tinctorius* L. *Anal Chem.* 2013;85(13):6272–6278. doi: 10.1021/ac400432p
- García A, Rodríguez-Juan E, Rodríguez-Gutiérrez G, et al. Extraction of phenolic compounds from virgin olive oil by deep eutectic solvents (DESs). *Food Chem.* 2016;197(Pt A):554–561. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.10.131
- Faggian M, Bernabè G, Ferrari S, et al. Polyphenol-rich larix decidua bark extract with antimicrobial activity against respiratory-tract pathogens: A novel bioactive ingredient with potential pharmaceutical and nutraceutical applications. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(7):789. doi: 10.3390/antibiotics10070789

33. Isah MB, Aminu M, Ibrahim MA, et al. Chapter 7 — terpenoids as emerging therapeutic agents: cellular targets and mechanisms of action against protozoan parasites. *Stud Nat Prod Chem*. 2018;59:227–250. doi: 10.1016/B978-0-444-64179-3.00007-4
34. Chen F, Su X, Gao J, et al. A modified strategy to improve the dissolution of flavonoids from *Artemisiae Argyi Folium* using ultrasonic-assisted enzyme-deep eutectic solvent system. *J Chromatogr A*. 2023;1707:464282. doi: 10.1016/j.chroma.2023.464282
35. Xia GH, Li XH, Jiang YH. Deep eutectic solvents as green media for flavonoids extraction from the rhizomes of *Polygonatum odoratum*. *Alexandria Eng J*. 2021;60(2):1991–2000. doi: 10.1016/j.aej.2020.12.008
36. Le NT, Nguyen TPD, Ho DV, et al. Green solvents-based rutin extraction from *Sophora japonica* L. *J Appl Res Med Aromat Plants*. 2023;36:100508. doi: 10.1016/j.jarmp.2023.100508
37. Arnesen JA, Borodina I. Engineering of *Yarrowia lipolytica* for terpenoid production. *Metab Eng Commun*. 2022;15:e00213. doi: 10.1016/j.mec.2022.e00213
38. Chen L, Huang G. The antiviral activity of polysaccharides and their derivatives. *Int J Biol Macromol*. 2018;115:77–82. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.04.056
39. Gao C, Cai C, Liu J, et al. Extraction and preliminary purification of polysaccharides from *Camellia oleifera* Abel. seed cake using a thermoseparating aqueous two-phase system based on EOPO copolymer and deep eutectic solvents. *Food Chem*. 2020;313:126164. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126164
40. Jablonsky M, Majova V, Strizincova P, et al. Investigation of total phenolic content and antioxidant activities of spruce bark extracts isolated by deep eutectic solvents. *Cryst*. 2020;10(5):402. doi: 10.3390/cryst10050402
41. Xu BJ, Chang SKC. A Comparative study on phenolic profiles and antioxidant activities of legumes as affected by extraction solvents. *J Food Sci*. 2007;72(2):S159–S166. doi: 10.1111/j.1750-3841.2006.00260.x
42. Zhu H, Zhang J, Li C, et al. *Morinda citrifolia* L. leaves extracts obtained by traditional and eco-friendly extraction solvents: Relation between phenolic compositions and biological properties by multivariate analysis. *Ind Crops Prod*. 2020;153:112586. doi: 10.1016/j.indcrop.2020.112586
43. Barbieri JB, Goltz C, Cavalheiro FB, et al. Deep eutectic solvents applied in the extraction and stabilization of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) phenolic compounds. *Ind Crops Prod*. 2020;144(3):112049. doi: 10.1016/j.indcrop.2019.112049
44. Pavić V, Flačar D, Jakovljević M, et al. Assessment of total phenolic content, in vitro antioxidant and antibacterial activity of *Ruta graveolens* L. extracts obtained by choline chloride based natural deep eutectic solvents. *Plants*. 2019;8(3):69. doi: 10.3390/plants8030069
45. Bakirtzi C, Triantafyllidou K, Makris DP. Novel lactic acid-based natural deep eutectic solvents: Efficiency in the ultrasound-assisted extraction of antioxidant polyphenols from common native Greek medicinal plants. *J Appl Res Med Aromat Plants*. 2016;3(3):120–127. doi: 10.1016/j.jarmp.2016.03.003
46. Rathnasamy SK, Raendran DS, Balaraman HB, et al. Functional deep eutectic solvent-based chaotic extraction of phycobiliprotein using microwave-assisted liquid-liquid micro-extraction from *Spirulina (Arthrospira platensis)* and its biological activity determination. *Algal Res*. 2019;44:101709. doi: 10.1016/j.algal.2019.101709
47. Rajha HN, Mhanna T, Kantar SE, et al. Innovative process of polyphenol recovery from pomegranate peels by combining green deep eutectic solvents and a new infrared technology. *LWT*. 2019;111:138–146. doi: 10.1016/j.lwt.2019.05.004
48. Panić M, Radić Stojković M, Kraljić K, et al. Ready-to-use green polyphenolic extracts from food by-products. *Food Chem*. 2019;283:628–636. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.01.061
49. Jeong KM, Lee MS, Nam MW, et al. Tailoring and recycling of deep eutectic solvents as sustainable and efficient extraction media. *J Chromatogr A*. 2015;1424:10–17. doi: 10.1016/j.chroma.2015.10.083

ОБ АВТОРАХ

***Елена Владимировна Андрусенко**, канд. хим. наук;
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-0588-4960;
eLibrary SPIN: 1825-9671; e-mail: elena.asu@bk.ru

Руслан Иванович Глушаков, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-0161-5977; eLibrary SPIN: 6860-8990;
e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

Григорий Александрович Редкин; ORCID: 0009-0005-7457-2137;
e-mail: gredkin14@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Elena V. Andrusenko**, Cand. Sci. (Chemistry);
address: 6 Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044,
Russia; ORCID: 0000-0003-0588-4960; eLibrary SPIN: 1825-9671;
e-mail: elena.asu@bk.ru

Ruslan I. Glushakov, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-0161-5977; eLibrary SPIN: 6860-8990;
e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

Grigory A. Redkin; ORCID: 0009-0005-7457-2137;
e-mail: gredkin14@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author