

УДК 633.88: 582.949.2: 615: 547.3

ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *AGASTACHE RUGOSA* (LAMIACEAE)

© 2024 г. Л. М. Беленовская, А. А. Науменко*

Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия
*e-mail: ANaumenko@binran.ru

Поступила в редакцию 22.01.2024

После доработки 04.02.2024

Принята к публикации 07.02.2024

В результате обобщения данных литературных источников показано, что *Agastache rugosa* (Fisch. et C. A. Mey) Kuntze характеризуется типичными для Lamiaceae фенолпропаноидными и терпеноидными метаболитами. В надземной части *A. rugosa* содержатся разнообразные по структурам фенольные соединения (простые фенолы, фенолкарбоновые кислоты, лигнаны, флавоноиды и кумарины). В состав эфирного масла *A. rugosa* входят терпеноидные компоненты, представленные моно- и сесквитерпеноидами, а также ди- и тритерпеноидами. Результаты экспериментальных исследований в условиях *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что биологически активные вещества суммарно, в составе разных фракций, и даже по отдельности проявляют антиоксидантную, противораковую, противовирусную, противогрибковую и антибактериальную активности; эффективны при лечении остеопороза и подагры, а также оказывают положительное действие на организм при активных занятиях силовыми видами спорта.

Ключевые слова: *Agastache rugosa*, компонентный состав, вторичные метаболиты, биологическая активность

DOI: 10.31857/S0033994624020035, **EDN:** PYNBUD

В последние годы ведется активный поиск малотоксичных эффективных средств растительного происхождения, которые можно использовать в качестве альтернативы химическим препаратам для профилактики, контроля и лечения ряда заболеваний. Поскольку многие роды крупного семейства губоцветных (Lamiaceae) являются востребованными для использования в официальной медицине, обобщение данных по компонентному составу и биологической активности отдельных представителей этого семейства является актуальным.

Agastache rugosa (Fisch. et C. A. Mey) Kuntze — многоколосник морщинистый — широко известен под названием «корейская мята», и является одним из самых важных ароматических растений в Республике Корея. Эфирные масла из *A. rugosa* использовали для приготовления благовоний со времен династии Корё, и применяют по настоящее время [1].

A. rugosa — многолетнее травянистое растение с толстым корневищем, с прямостоячим стеблем до 1 метра высотой; листья до 12 см длиной и до 8 см шириной, простые, на черешке (в 2—4

раза короче пластинки); яйцевидные или продолговато-яйцевидные с сердцевидным, реже округлым основанием, по краям зубчатые, покрытые железистыми волосками. Синфлоресценция — колосовидный тирс, до 10 см длиной и 2 см шириной, с очень сильно сближенными ложными мутовками цветков. На территории России вид встречается на Дальнем Востоке (Амурский, Приморский и Курильский р-ны) преимущественно на каменистых склонах и скалах, в зарослях кустарников [2]; за пределами России распространен в сев. Китае, во Вьетнаме, на о. Тайвань, в Корее и Японии [3].

В надземных и подземных частях *A. rugosa* содержится много фенольных соединений, благодаря которым препараты из этого растения, как в чистом виде, так и в сочетании с другими лекарственными растениями (например, с плодами инжира и ягодами годжи), проявляют разные виды биологической активности. Известно, что цветки этого вида отличаются более высоким содержанием фенолов и, следовательно, проявляют более выраженную антибактериальную и антиоксидантную активности, по сравнению

с его листьями и стеблями. С помощью анализа GC-TOFMS в цветках корейской мяты было идентифицировано в общей сложности 43 соединения, включая аминокислоты, органические кислоты, фенольные соединения, сахара, соединения, связанные с фотодыханием, и промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот. Таким образом, цветки *A. rugosa* потенциально могут использоваться в качестве сырья для фармацевтической, косметической, пищевой и смежных отраслей [4]. Мёд, получаемый из представителей рода *Agastache*, также обладает значительной антиоксидантной активностью [5].

Благодаря своему богатому компонентному составу, *A. rugosa* проявляет большой спектр разных биологических эффектов. Поэтому продолжение изучения свойств и биологической активности вторичных метаболитов *A. rugosa* является очень актуальным для выявления перспектив потенциальной возможности дальнейшего использования этого растения в качестве лекарственного сырья для препаратов с целью лечения различных заболеваний.

Цель обзора — структурировать имеющиеся в литературе данные по компонентному составу, с учетом исторического развития исследований, и обобщить результаты оценки биологической активности *Agastache rugosa* за период 2013—2023 гг. включительно.

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Простые фенолы и фенилпропаноиды

Одно из первых направлений исследований компонентного состава *Agastache rugosa* связано с изучением эфирного масла этого растения. На ранних этапах исследования было показано, что одним из главных компонентов эфирного масла, выделенного из надземной части *A. rugosa*, является метилэвгенол, содержание которого в ряде исследованных образцов масла составляло от 83.5 до 96.2%. Другие фенольные соединения — сафрол, метилхавикол (эстрагол), а также анисовый и *n*-метоксикоричный альдегиды — были идентифицированы в составе эфирного масла, выделенного из листьев [6—10]. Исследования компонентного состава образцов эфирного масла, полученных из листьев и цветков *A. rugosa*, с применением методов газо-жидкостной хроматогра-

фии и масс-спектрометрии показали, что основными фенольными компонентами масла являются эстрагол, эвгенол и изоэвгенол [11, 12]. Более поздние исследования компонентов эфирного масла, выделенного из цветущей надземной части *A. rugosa*, установили наличие в них известных фенольных соединений, идентифицированных как анетол, тимол, карвакрол, ванилин и деметилэвгенол, а также анисовый, *n*-метоксикоричный и 2-фенилпропионовый альдегиды [13—16].

Другие известные фенольные соединения, идентифицированные как салидрозид, цитрусин С, бензил-β-глюкопиранозид и деметилэвгенол-β-D-глюкопиранозид, были обнаружены при исследовании компонентов листьев *A. rugosa* [17].

Фенолкарбоновые кислоты и их производные

Новые фенольные гликозиды, химические структуры которых были определены как 12-O-[6'-O-(*E*)-ферулоил]-β-D-глюкопиранозид (3*R*,7*R*)-тубероновой кислоты и 2-O-[6'-O-(*E*)-ферулоил]-β-D-глюкопиранозид салициловой кислоты, были выделены из надземной части *A. rugosa* наряду с новыми фенилпропаноидными гликозидами, получившими названия — хавикол-1-O-(6'-O-метилмалонил)-β-D-глюкопиранозид и хавикол-1-O-(6'-ацетил)-β-D-глюкопиранозид [18]. Там же были обнаружены известные фенольные кислоты — хлорогеновая, кофейная, протокатеховая, розмариновая и сальвианоловая кислота, а также — метиловые эфиры розмариновой и кофейной кислот [19—24].

Лигнаны

Химическое исследование целого растения *A. rugosa*, а также компонентов эфирного и жирного масел, привело к выделению двух новых лигнанов, получивших названия — агастинол и агастенон. Их химические структуры были определены как 4-(4-гидрокси-3-метоксибензил)-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-тетрагидрофуран-3-ил метиловый эфир (8*S*,7'*R*,8'*S*)-4-гидроксibenзойной кислоты и 4-(гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-тетрагидрофуран-3-ил метиловый эфир (7'*R*,8'*S*)-4-гидроксibenзойной кислоты соответственно [25, 26].

Флавоноиды

На ранних этапах исследований компонентного состава надземных и подземных частей *Agastache rugosa* были обнаружены известные флавоноиды — апигенин, акацетин, тилианин, агастахозид

и линарин [27]. Продолжение исследований компонентов надземной части *A. rugosa* привело к выделению новых гликозилфлавонов, получивших названия — агастахин и изоагастахозид, химические структуры которых были установлены как 2''-О-ацетилтилианин и ди-6''-тилианин-малонат соответственно [28, 29].

Продолжение исследований компонентного состава надземной части *A. rugosa* также установило наличие нового флавоноидного гликозида, структура которого была определена как акацетин-2''-О-ацетил-6''-О-малонил-β-D-глюкопиранозид. Флавоноид — 7-О-β-(6''-(*E*)-кратоноилглюкопиранозид акацетина — был обнаружен в составе компонентов листьев *A. rugosa* [20, 30—32]. Более поздние исследования компонентного состава надземной части этого растения также привели к обнаружению нового флавоноидного гликозида, структура которого была определена как акацетин-7-О-(3''-О-ацетил-6''-О-малонил)-β-D-глюкопиранозид [18, 24].

Известные изофлавоноиды — генистеин, каликозин и 7-О-β-D-глюкозид каликозина — были обнаружены в составе водного экстракта целого растения *A. rugosa* [23, 33].

ТЕРПЕНОИДЫ

Моно- и сесквитерпеноиды

Ранние исследования состава образцов эфирного масла, полученных из целого растения *Agastache rugosa* методом отгонки с водяным паром, установили наличие в числе них ряда известных моно- и сесквитерпеноидов, идентифицированных как α-пинен, β-пинен, D-лимонен, мирцен, *n*-цимол, линалоол, ментон, изоментон, дигидрокарвон, пулегон, кариофиллен, α-кариофиллен, β-кариофиллен, оксид β-кариофиллена, α-иланген, элемен, β-элемен, β-гумулен, β-мууролен, α-фарнезен, β-фарнезен, фарнезол, γ-кадинен, δ-кадинен, каламенен и β-бурбонен [6—8, 25, 34].

Изучение состава эфирного масла, выделенного из листьев и цветков *A. rugosa* показало, что одним из его главных компонентов является *n*-ментан-3-он, содержание которого в составе масла достигает 19.2%. В числе других компонентов масла впервые были обнаружены *транс*-оцимен, а в масле из листьев — лимонен [11]. Другие сесквитерпеноиды, идентифицированные как α-гумулен, бициклогермакрен, артемизиатриен, γ-мууролен и (*E*)-кариофиллен, были обнаруже-

ны в составе масла из листьев и цветков *A. rugosa*, а в масле из листьев были обнаружены *транс*-кариофиллен [15].

Исследования эфирного масла, выделенного из цветущей надземной части *A. rugosa*, позволили обнаружить в числе его компонентов ряд других терпеноидов, идентифицированных как эликсен, α-кубебен, изоледен, α-мууролен, γ-мууролен, аромандрен, гермакрен В, гермакрен D, кадина-4,9-диен, α-кадиол, τ-мууролол, спатуленол и виридифлорол [16, 35].

Дитерпеноиды

Новые дитерпеноиды, получившие названия агастанол и дегидроагастол, а также известное соединение — метилагастанол — были выделены из корней *A. rugosa*. Их химические структуры были определены на основании данных инструментального анализа [36, 37]. Продолжение исследований компонентного состава корейской мяты привело к обнаружению нового дитерпеноидного хинона, названного агастахиноном, структура которого была установлена как 7-гидрокси-12-метокси-20-норабиета-1,5(10),6,8,12-пентаен-3,11,14-трион [38, 39].

Нор-изопреноиды и другие алициклические соединения

В листьях *A. rugosa* были обнаружены известные алициклические соединения (6*R*,9*R*)-3-оксо-α-ионол-9-О-β-D-глюкопиранозид, 6α-дигидроксид-3β-(β-глюкопиранозилокси)-7-мегастигмен-9-он и (*E*)-4-[3'-(β-глюкопиранозилокси)бутилен]-3,5,5-триметил-2-циклогексен-1-он [17].

Тритерпеноиды и фитостерины

На ранних этапах исследований корней *Agastache rugosa* в числе их компонентов были обнаружены тритерпеноиды — 3-О-ацетат эритродиола и 3-О-ацетилолеаноловый альдегид, а также тритерпеновые кислоты — маслиновая, олеаноловая и 3-О-ацетилолеаноловая [38]. Более позднее исследование компонентного состава эфирного масла, полученного из надземной части корейской мяты, установило наличие в нем урсоловой кислоты [31]. Известные фитостерины — даукостерин и β-ситостерин — были выделены из надземной части этого растения [31, 36].

Высшие жирные кислоты и другие алифатические соединения

На ранних этапах исследований компонентного состава эфирного масла *A. rugosa* в его составе было

установлено наличие ряда алифатических соединений, идентифицированных как октан-3-ол, 1-октен-3-ол, октан-3-он, 1-октен-3-илацетат, метилгексадеканоат и аллил-3-метил-2-бутаноат [7, 40].

Гексадекановая, линолевая, линоленовая, лауриновая, миристиновая, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая, пальмитолеиновая, арахидиновая, бегеновая, генэйкозановая и лигноцериновая кислоты были обнаружены в составе образцов эфирного масла, выделенных из стеблей, листьев и цветков *A. rugosa* [41, 42].

Другие алифатические компоненты масла, идентифицированные как 2,6-диметилгептан, *n*-гексанол и 4-метил-1-пентен-3-ол были обнаружены при исследовании компонентного состава эфирного масла, выделенного из цветков *A. rugosa* [15].

Кроме того, анализ летучих органических соединений из листьев, цветков и нектара *A. rugosa* выявил наличие в их составе ряда алифатических соединений, идентифицированных как *n*-гексанол, (2*E*)-гексеналь, 1-октен-3-ол, 1-октен-3-илацетат и 3-октанон [43].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Экстракты надземных и подземных частей *A. rugosa*, эфирные масла, суммарное содержание биологически активных веществ из этих масел и экстрактов и их отдельные компоненты проявляют разнообразную биологическую активность.

В клинических экспериментах применение экстрактов надземных частей *Agastache rugosa* позволяло мужчинам среднего возраста (50—57 лет) при умеренных физических нагрузках наращивать мышечную массу без ущерба для здоровья [44].

В эксперименте на модели овариэктомии у мышей линии C57BL/6J этанольный экстракт надземной части *A. rugosa* и, выделенные из него, акацетин и тилианин повышали активность ALP (раннего маркера дифференцировки остеобластов в преостеобластных клетках MC3T3-E1) и отложение кальция. Наиболее высокой эффективностью обладал 80%-ный экстракт корейской мяты. Экспрессия сигнальных белков (β -катенин, BMP2/4, p-smad 2/3, p-smad 1/5, RUNX2, OPG, OPN и Coll α 1), связанных с дифференцировкой остеобластов, а также мРНК остеобластных маркеров, OCN, OPG и RUNX2 возрастали после обработки этанольным экстрактом (10 и 20 мкг/мл), акацетином (20 мкМ) и тилианином (40 мкМ). Анализ результатов показал, что эффект от воз-

действия экстракта *A. rugosa* проявлялся сильнее, чем от воздействия его отдельных компонентов. При этом розмариновая кислота, которая является одним из основных соединений экстракта, не проявила влияния на процесс формирования остеобластов. Этанольный экстракт корейской мяты значительно снижал увеличение веса мышцей, возникавшее после овариэктомии, и улучшал состояние микробиоты [45]. С другой стороны, водный экстракт надземной части *A. rugosa* подавлял остеокластогенез, ингибируя экспрессию C-Fos и NFATC1, мешая развитию ранних сигнальных путей в предшественниках остеокластов, ингибировал экспрессию клеточного онкогена c-Fos и ядерного фактора активированных цитоплазматических Т-клеток 1 (NFATc1), ключевых остеокластогенных факторов транскрипции, путем снижения RANKL-индуцированной активации митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) и ядерного фактора NF- κ B [46]. Эти результаты свидетельствуют о том, что этанольный экстракт корейской мяты может быть использован для лечения постменопаузального остеопороза.

В экспериментах на культуре клеток перитонеальных макрофагов мыши линии RAW 264.7 с индуцированным липополисахаридами воспалением этанольный экстракт *A. rugosa* в концентрациях 100 и 200 мкг/мл дозозависимо снижал выработку NO и уровни воспалительных белков iNOS и p-NF κ B p65 в обработанных LPS клетках, причем в концентрации 100 мкг/мл он снижал выделение NO более чем на 50%, не оказывая при этом никакого влияния на жизнеспособность клеток; значительно ингибировал секрецию IL-1 β , экспрессию iNOS, уровень фосфорилирования p38/JNK и активацию сигнального пути p38/JNK/MAPK, а также активацию сигнального пути NF- κ B, таким образом снижая воспаление [47, 48]. В экспериментах на крысах этанольный экстракт *A. rugosa* значительно ингибировал выделение COX-2, повышал экспрессию клаудина-5 и в результате снижал повреждение тканей пищевода при эзофагите, вызванном рефлюксом [48]; на модели гастрита, индуцированного HCl/EtOH, у мышей линии C57BL/6 экстракт *A. rugosa* также проявлял гастропротективные свойства [47]. Показано, что эстрагол и пулегон, содержащейся в надземных частях *A. rugosa* оказывают ингибирующее действие на клеточной линии рака желудка SGC-7901 [49]. В эксперименте на обработанных липополисахаридом (LPS) макрофагах линии RAW 264.7 оценивали противовоспалительную

активность отдельных соединений. Так, из 31 компонента, выделенного из надземных частей *A. rugosa*, акацетин-7-О-(3"-О-ацетил-6"-О-малонил)-β-D-глюкопиранозид (1), (3*R*,7*R*)-тубероновая кислота-12-О-[6'-О-(*E*)-ферулоил]-β-D-глюкопиранозид (14) и салициловая кислота-2-О-[6'-О-(*E*)-ферулоил]-β-D-глюкопиранозид (15), хавикол-1-О-(6'-О-метилмалонил)-β-D-глюкопиранозид (17) и хавикол-1-О-(6'-О-ацетил)-β-D-глюкопиранозид (18) ингибировали индуцированную ЛПС продукцию простагландина E2 (PGE2) со значениями $IC_{50} = 16.8 \pm 0.8$, 33.9 ± 4.8 , 14.3 ± 2.1 и 48.8 ± 4.4 мкМ соответственно. Остальные компоненты проявляли сильную ингибирующую активность со значениями $IC_{50} = 1.7\text{—}8.4$ мкМ [18].

Показано, что 80%-ный этанольный экстракт надземных частей (стебель и листья) *A. rugosa* активирует два неселективных хемосенсорных катионных канала — транзистентный рецепторный потенциал анкирин 1 (TRPA1) и транзитный рецепторный потенциал ваниллоида 1 (TRPV1), являющихся медиаторами воспаления. Содержащиеся в корейской мяте L-карвеол, *транс-п*-метоксикоричный альдегид, метилэвгенол, 4-аллил-анисол и *п*-анисовый альдегид селективно активировали hTRPA1 со значениями $EC_{50} = 190 \pm 27$, 30 ± 15 , 160 ± 22 , 1535 ± 316 и 547 ± 73 мкМ соответственно. Активность этих соединений эффективно ингибировали антагонисты hTRPA1, рутениевый красный и HC-030031. Хотя пять активных соединений из надземных частей *A. rugosa* продемонстрировали более слабую реакцию на кальций, чем аллилизотиоцианат ($EC_{50} = 7.2 \pm 1.4$ мкМ), результаты позволили предположить, что они являются специфическими и селективными агонистами hTRPA1.9 [50].

Y. Oh с соавторами [51] оценили защитные свойства листьев *A. rugosa* против вызванного УФ-В фотостарения в кератиноцитах HaCaT. Анализировали уровень активных форм кислорода (АФК), проматриксной металлопротеиназы-2 (проММП-2) и проматриксной металлопротеиназы-9 (проММП-9), общего глутатиона (GSH), общей супероксиддисмутазы (СОД), жизнеспособности клеток и степень удаления радикалов. Общее содержание флавоноидов в горячем водном экстракте листьев *A. rugosa* (ARE), составляло 23 ± 8 мг эквивалента нарингина/г ARE. Экстракт проявлял активность по удалению радикалов ABTS(+) с SC_{50} 836.9 мкг/мл, ослаблял образование АФК, индуцированное УФ-В, что, в свою очередь,

уменьшило вызванное УФ-В повышение проММП-2 и проММП-9 как на уровне активности, так и на уровне белка. Наоборот, ARE был способен повышать общий уровень активности GSH и общего SOD с уменьшенным УФ-В излучением. ARE в используемых концентрациях не влиял на клеточную жизнеспособность кератиноцитов HaCaT под действием УФ-В облучения. Показано, что экстракт ARE обладает защитным потенциалом против индуцированного УФ-В фотостарения в кератиноцитах HaCaT, возможно, за счет активизации антиоксидантных компонентов, включая общий GSH и SOD. Таким образом, использование листьев *A. rugosa* признано целесообразным при производстве фотозащитного средства для кожи [51]. С другой стороны, D. Shin и соавторы показали, что если экстракт ARE ферментировать с помощью грамположительного пробиотического бактериального штамма *Lactobacillus rhamnosus* НК-9, то полученный ферментированный экстракт ARE-F будет повышать защитные свойства против фотоокислительного стресса, вызванного ультрафиолетовым излучением В [52]. Так, ARE-F обладал более высокой аттенуирующей активностью в отношении образования АФК, индуцированного УФ-В, чем ARE. Точно так же ARE-F был способен снижать количество проММП-9 и проММП-2, индуцированных УФ-В, более эффективно, чем ARE. Экстракт ARE-F продемонстрировал более высокие, чем ARE, тенденции к увеличению общего содержания GSH и активности SOD, сниженных УФ-В. Таким образом, показано, что пробиотическая бактериальная ферментация усиливает активность экстрактов листьев *Agastache rugosa* против УФ-В, тем самым защищая кожу от фотостарения [52]. Водный экстракт надземной части корейской мяты в эксперименте на 5-недельных безволосых мышах (SKH-1) снижал отрицательное влияние УФ-излучения на кожу — уменьшал образование морщин, утолщение эпидермиса, эритему и гиперпигментацию, восстанавливал влажность кожи за счет улучшения гидратации и трансэпидермальной потери воды, а также повышал уровень гиалуроновой кислоты за счет активации генов НА-синтазы; заметно увеличил плотность коллагена и количество гидроксиполина, снижая экспрессию мРНК матриксных металлопротеиназ, ответственных за деградацию коллагена, и стимулируя передачу сигналов по пути TGF-β/Smad [53, 54]. Эксперименты, проведенные в условиях *in vitro* с использованием реагентов (аскорбиновая кислота (AA), бычий сывороточный альбумин (BSA), DPPH,

нитрит натрия, реактив Брэдфорда, 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид (МТТ), 2,7-дихлордигидрофлуоресцеиндиацетат (DCFH-DA), липополисахарид (LPS), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), галловая кислота, NADH, эластаза, гиалуронидаза, гиалуроновая кислота (НА) и др.), на культуре клеток линии HaCaT также продемонстрировали антиоксидантные, противовоспалительные, ранозаживляющие свойства водного экстракта листьев *Agastache rugosa* и его эффективность в предупреждение образования морщин [55].

Результаты анализа воздействия этанольного экстракта надземных частей *A. rugosa* и выделенных из него компонентов на показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ) и фибриногена (ФВ) в условиях *in vitro* показали, что экстракт обладал значительной прокоагулянтной, в то время как его основные компоненты, акацетин и тилианин, — значительной антикоагулянтной активностью [31].

Антибактериальные свойства метанольных экстрактов *Agastache rugosa* были проанализированы методом дисковой диффузии [56]. Показано, что эти экстракты цветков корейской мяты, по сравнению с другими органами растения, обладали более высокой антибактериальной активностью в отношении шести бактериальных штаммов (*Aeromonas salmonicida* (KACC15136), *A. hydrophila* (KCTC12487), *Cronobacter sakazakii* (ATCC29544), *Escherichia coli* (KF 918342), *E. coli* (ATCC35150) и *Staphylococcus haemolyticus*). Известно, что цветки корейской мяты, по сравнению с листьями и стеблями, отличаются максимальным общим содержанием флавоноидов, антоцианов и фенольных соединений, содержанием розмариновой кислоты, тилианина и акацетина. Поскольку соединения фенольной природы в предыдущих экспериментах проявляли сильную антиоксидантную активность, более высокую активность метанольных экстрактов цветков связали с максимальным содержанием в них этих компонентов [56].

В эфирном масле листьев *A. rugosa*, произрастающего в регионе Синьцзян (Китай), было идентифицировано 26 компонентов, из которых преобладающими были *n*-ментан-3-он (48.8%) и эстрагол (20.8%), а в эфирном масле цветков — идентифицирован 21 компонент, с преобладанием таких соединений как пулегон (34.1%), эстрагол (29.5%) и *n*-ментан-3-он (19.2%) [57]. Показа-

но, что эфирные масла, выделенные из листьев и цветков, проявляют сильную антимикробную активность с МИК в пределах от 9.4 до 42 мкг/мл⁻¹, а также потенциальную антибиопленочную и противоопухолевую активности. Эфирное масло цветущих надземных частей *Agastache rugosa*, и выделенные из него эвгенол и метилэвгенол, проявляли сильную нематоцидную активность против нематоды корневых узлов *Meloidogyne incognita* [16]. Эфирное масло из высушенных цветков корейской мяты в эксперименте *in vitro* проявляло сильную антибактериальную активность против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*; экстракт листьев — против *Escherichia coli* [49]; экстракт корней — в отношении *Micrococcus luteus* (KCTC3063) и *Bacillus cereus* (KCTC3624) [58]. Показано также, что этанольный экстракт *Agastache rugosa* за относительно короткое время (4.6 ± 1.7 мин) в условиях *in vitro* может эффективно ингибировать и уничтожать демодецидных клещей человека *Demodex folliculorum* [59].

Эфирное масло надземной части *A. rugosa*, с высокой долей спирта пачули (45.7%), в эксперименте проявляло выраженную противопухолевую активность, ингибируя клетки В16 при самой низкой концентрации — 86.9 мкг/мл [60].

В эксперименте на добровольцах (мужчинах и женщинах) под влиянием эфирного масла значительно улучшались показатели электроэнцефалограммы: наблюдали значительное снижение показателей тэта-ритма (AT и RT), в то время как показатели альфа-ритма (RA, RSA, SEF50 и ASEF), свидетельствующие об уровне бодрости и концентрации внимания, значительно увеличились [61].

Известно, что фенольные соединения, обнаруженные в разных органах *A. rugosa* проявляют сильную антиоксидантную активность [4, 56]. Восстанавливающая способность метанольных экстрактов надземных частей корейской мяты возрастала в зависимости от концентрации [56]. Так, экстракты цветков, по сравнению с экстрактами листьев и стеблей, обладали самой высокой антиоксидантной активностью в концентрации 250 мкг/мл (38.8 ± 1.1 , 23.0 ± 1.4 и $20.0 \pm 0.6\%$ соответственно). К. Т. Desta и соавторы [62] показали, что антиоксидантная активность этанольных экстрактов надземных и подземных частей увеличивается в зависимости от концентрации (50—1000 мкг/мл). Максимальная активность была выявлена у этанольного экстракта корней *A. rugosa*, за которыми следуют цветки > листья > стебли.

Сильную ингибирующую активность в условиях *in vitro* в отношении моноаминоксидаз (МАО) проявили соединения, полученные из листьев *A. rugosa*. Так, акацетин сильно ингибировал рекомбинантные МАО-А и МАО-В человека ($IC_{50} = 0.19$ и 0.17 мкМ соответственно) и обратимо и конкурентно ингибировал МАО-А и МАО-В ($K_i = 0.045$ и 0.037 мкМ соответственно). Также было обнаружено, что акацетин 7-*O*-(6-*O*-малонилглюкозид) (AMG) эффективно ингибирует МАО-А и МАО-В ($IC_{50} = 2.34$ и 1.87 мкМ соответственно), а также обратимо и конкурентно ингибирует МАО-А и МАО-В ($K_i = 1.06$ и 0.38 мкМ соответственно). Тилианин (глюкозидное производное акацетина) проявлял небольшую ингибирующую активность, но введение малонильной группы в состав сахара значительно увеличивало ингибирующую активность [63].

Н. J. Yuk с соавторами [64] показали, что 50%-ный этанольный экстракт надземных частей *A. rugosa* проявляет выраженную ингибирующую активность ксантиноксидазы (ХО) ($IC_{50} = 32.4$ мкг/мл). В составе экстракта обнаружено 7 компонентов (сальвианоловая кислота выделена впервые), из которых максимальную ингибирующую активность ($IC_{50} = 0.6$ мкМ) проявил компонент 7-акацетин. Таким образом, 50%-ный экстракт можно использовать в качестве функционального ингредиента и натурального лекарственного средства для лечения гиперурикемии и подагры [64].

Показано, что благодаря акацетину, проявляющему сильную антиоксидантную активность, два экстракта *Agastache rugosa* проявили сильную способность к ингибированию тирозиназы и меланогенеза. Один экстракт (FE) был получен методом молочной ферментации с помощью *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus paracasei*, второй — с помощью 70%-ного этанола (EE). Показано, что в экстракте FE, полученном с помощью молочной ферментации, суммарное содержание полифенолов и флавоноидов было выше (69.3 и 187 мг/г соответственно), чем в 70%-ном экстракте EE (60.5 и 138 мг/г соответственно); восстанавливающая способность ферментированного экстракта FE составила 0.562 (OD), а экстракта EE — 0.496 (OD); FE проявлял ингибирующую активность в отношении тирозиназы и меланина в меланоците B16F10 со значениями 51.04 и 66.60% соответственно, а EE — 41.88 и 42.23% соответственно [65].

В экспериментах выявлен механизм действия акацетина (5,7-дигидрокси-4'-метоксифлавона),

одного из основных экстрактивных компонентов *A. rugosa*: стимуляция транспортера глюкозы 4 типа GLUT4-зависимого поглощения [14C] 2-дезоксид-D-глюкозы (2-DG) в культивируемых клетках скелетных мышц L6 (дифференцированных клеток L6-GLUT4мус). Акацетин дозозависимо увеличивал поглощение 2-DG за счет усиления транслокации GLUT4 к плазматической мембране. Показано, что акацетин активировал путь СаМКП-АМРК (кальций — кальмодулинзависимая протеинкиназа) за счет увеличения концентрации внутриклеточного кальция. Фосфорилирование аРКС λ/ζ (изоформа протеинкиназы C) и продукция внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) участвуют в индуцированной акацетином транслокации GLUT4. Кроме того, АМРК, активированная акацетином, ингибировала внутриклеточное накопление липидов и повышала поглощение 2-DG в клетках HepG2. Результаты позволяют предположить, что акацетин может быть полезен в качестве противодиабетического функционального ингредиента [66]. Доказано влияние акацетина (100 , 300 и 500 мкМ) в эксперименте на модели *AD Drosophila melanogaster*, экспрессирующих белок-предшественник амилоида (APP)/BACE1: предотвратил у мух как развитие отклонений в морфологии глаз (темные отложения, коллапс и слияние омматидиев, отсутствие щетинок омматидиев), так и поведенческие (двигательные аномалии) дефекты. Акацетин снижал уровни мРНК APP и BACE-1 человека у трансгенных мух, что позволяет предположить, что он играет важную роль в регуляции транскрипции BACE-1 и APP человека. Также акацетин снижал продукцию А β , вмешиваясь в активность BACE-1 и синтез APP, что приводит к снижению уровней карбоксиконцевых фрагментов APP и внутриклеточного домена APP. Следовательно, защитный эффект акацетина на продукцию β -амилоид (А β) опосредован регуляцией транскрипции BACE-1 и APP, что приводит к снижению экспрессии белка APP и активности BACE-1. Акацетин также ингибировал синтез APP, что приводило к уменьшению количества амилоидных бляшек. Поскольку фермент, расщепляющий А β человека (BACE-1), является мишенью для лечения болезни Альцгеймера (БА), это исследование очень актуально [67]. Показано, что акацетин [68] и β -кариофиллен [69], выделенные из *Agastache rugosa*, оказывают гепатопротекторное действие при фульминантной печеночной недостаточности, индуцированной d-галактозамином (GalN) и липополисахаридом (LPS).

В условиях *in vitro* акацетин 7-О-β-D-глюкозид (тилианин) обладает способностью подавлять экспрессию MUC5AC (ген кодирует белок из семейства муцинов). В эксперименте на модели аллергической астмы *in vivo* с использованием клещей домашней пыли (HDM) тилианин ослаблял вызванное HDM аллергическое воспаление дыхательных путей путем ингибирования Th2-опосредованного воспаления за счет селективного ингибирования оси IRF4-IL-33 в дендритных клетках [70].

Изучали антимеланогенезное действие деметилэвгенол β-d-глюкопиранозида, выделенного из *A. rugosa*, с использованием молекулярной регуляции меланогенеза в меланоцитах мыши Мелан-а и нормальных эпидермальных меланоцитах человека (NHEM), а также в моделях *in vivo*. Показано, что это соединение значительно ингибировало синтез меланина в меланоцитах и NHEM мыши Melan-a и улучшало пигментацию кожи [17].

Изучен аллелопатический эффект эфирного масла *A. rugosa* на модели клеточных линий та-

бака BY-2, экспрессирующих GFP-маркеры для микротрубочек и актиновых филаментов. Показано, что за аллелопатический эффект эфирного масла отвечает ментон. Активность ментона, направленная на микротрубочки, как в растительных клетках (табак BY-2), так и в проростках (*Arabidopsis thaliana*), приводила к разрушению этих микротрубочек и индуцировала смертность, связанную с быстрой пермеабиллизацией (менее 15 минут) плазматической мембраны. Эта смертность была повышена в маркерной линии тубулина, где микротрубочки умеренно стабилизированы. Это исследование будет очень полезно при разработке новых биогербицидов, которые были бы безвредны для окружающей среды [71].

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках темы Госзадания «Сосудистые растения Евразии: систематика, флора, растительные ресурсы» ААА-А-А19-119031290052-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hong M., Deepa P., Lee K.-Y., Kim K., Sowndhararajan K., Kim S. 2022. Chemical diversity of essential oils from Korean native populations of *Agastache rugosa* (Korean mint). — *Molecules*. 27(19): 6341. <https://doi.org/10.3390/molecules27196341>
2. Пробатова Н. С., Крестовская Т. В. 1995. Яснотковые — Lamiaceae. — В кн.: Сосудистые растения советского Дальнего Востока. Т. 7. СПб. С. 294—379.
3. Suh Y. 2007. Gen. *Agastache*. — In: The genera of vascular plants of Korea. Seoul. P. 823.
4. Yeo H. J., Park C. H., Park Y. E., Hyeon H., Kim J. K., Lee S. Y., Park S. U. 2021. Metabolic profiling and antioxidant activity during flower development in *Agastache rugosa*. — *Physiol. Mol. Biol. Plants*. 27(3): 445—455. <https://doi.org/10.1007/s12298-021-00945-z>
5. Anand S., Pang E., Livanos G., Mantri N. 2018. Characterization of physico-chemical properties and antioxidant capacities of bioactive honey produced from Australian grown *Agastache rugosa* and its correlation with colour and poly-phenol content. — *Molecules*. 23(1): 108. <https://doi.org/10.3390/molecules23010108>
6. Fujita S., Fujita Y. 1972. Miscellaneous contributions to the essential oils of the plants from various territories. XXIX. Essential oil of *Agastache rugosa* O. Kuntze (5). Sesquiterpene hydrocarbons in the oil. — *Yakugaku Zasshi* 92(7): 908—909. https://doi.org/10.1248/yakushi1947.92.7_908
7. Fujita S., Fujita Y. 1973. Miscellaneous contributions of the essential oils of the plants from various territories. XXX-III. Essential oil of *Agastache rugosa* O. Kuntze (6). — *Yakugaku Zasshi*. 93(12): 1679—1681. https://doi.org/10.1248/yakushi1947.93.12_1679
8. Ahn B., Yang Ch. B. 1991. Volatile flavor components of Bangah (*Agastache rugosa* O. Kuntze) herb. — *Korean J. Food Sci. Technology*. 23(5): 582—586. https://www.kjfst.or.kr/journal/view.html?uid=3670&page=582&s_v=23&s_n=5
9. Charles D. J., Simon J. E., Widrlechner M. P. 1991. Characterization of the essential oil constituents of *Agastache* species. — *J. Agric. Food Chem.* 39(11): 1946—1949. <https://doi.org/10.1021/jf00011a011>
10. Weyerstahl P., Marschall H., Manteuffel E., Huneck S. 1992. Volatile constituents of *Agastache rugosa*. — *J. Essent. Oil Res.* 4(6): 585—587. <https://doi.org/10.1080/10412905.1992.9698139>

11. D $\ddot{u}$ ng N. X., Cu L. D., Th $\acute{a}$ i N. H., M $\acute{o}$ i L. D., Hac L. V., Leclercq P. A. 1996. Constituents of the leaf and flower oils of *Agastache rugosa* (Fisch. et Mey.) O. Kuntze from Vietnam. — J. Essent. Oil Res. 8(2): 135—138.
<https://doi.org/10.1080/10412905.1996.9700580>
12. Yang D., Wang F., Su J., Zeng L. 2000. [Chemical composition of essential oil in stems, leaves and flowers of *Agastache rugosa*]. — J. Chin. Med. Mat. 23(3): 149—151.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12575134/> (In Chinese)
13. Wang J. C. 2010. [GC—MS-Analysis of chemical composition of volatile oil from *Agastache rugosa*]. — Food Sci. 31(8): 223—225.
<https://www.spkx.net.cn/EN/Y2010/V31/I8/223>
14. Gong H., Zhou X., Zhu M., Ma X., Zhang X., Tian Sh. 2012. Constituents of essential oil isolated from the dried flower and leaf of *Agastache rugosa* (Fisch. et C. A. Mey.) O. Kuntze from Xinjiang, in China. — J. Essent. Oil Bearing Plants. 15(4): 534—538.
<https://doi.org/10.1080/0972060X.2012.10644084>
15. Lim S. S., Jang J. M., Park W. T., Uddin M. R., Chae S. C., Kim H. H., Park S. U. 2013. Chemical composition of essential oils from flower and leaf of Korean mint, *Agastache rugosa*. — Asian J. Chem. 25(8): 4361—4363.
<http://doi.org/10.14233/ajchem.2013.13977>
16. Li H. Q., Liu Q. Z., Liu Z. L., Du Sh. Sh., Deng Z. W. 2013. Chemical composition and nematocidal activity of essential oil of *Agastache rugosa* against *Meloidogyne incognita*. — Molecules. 18(4): 4170—4180.
<https://doi.org/10.3390/molecules18044170>
17. Lee T. H., Park S., Yoo G., Jang Ch., Kim M. H., Kim S. H., Kim S. Y. 2016. Demethyleugenol β -glucopyranoside isolated from *Agastache rugosa* decreases melanin synthesis via down-regulation of MITF and SOX9. — J. Agric. Food Chem. 64(41): 7733—7742.
<http://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03256>
18. Seo Y. H., Kang S. Y., Shin J. S., Ryu S. M., Lee A. Y., Choi G. S., Moon B. C., Jang D. S., Shim S. H., Lee D., Lee K. T., Lee J. 2019. Chemical constituents from the aerial parts of *Agastache rugosa* and their inhibitory activities on prostaglandin E2 production in lipopolysaccharide-treated Raw 264.7 macrophages. — J. Nat. Prod. 82(12): 3379—3385.
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00697>
19. Kim J. B., Kim J. B., Cho K. J., Hwang Y. S., Park R. D. 1999. Isolation, identification and activity of rosmarinic acid, a potent antioxidant extracted from Korean *Agastache rugosa*. — J. Kor. Soc. Agric. Chem. Biotechnol. 42(3): 262—266.
<https://koreascience.kr/article/JAKO199903043022025.pdf>
20. Tuan P. A., Park W. T., Xu H., Park N. I., Park S. H. 2012. Accumulation of tilianin and rosmarinic acid and expression of phenylpropanoid biosynthetic genes in *Agastache rugosa*. — J. Agr. Food Chem. 60(23): 5945—5951.
<https://doi.org/10.1021/jf300833m>
21. Zielińska S., Kolniak-Ostek J., Dziadas M., Oszmiański J., Matkowski A. 2016. Characterization of polyphenols in *Agastache rugosa* leaves and inflorescences by UPLC-qTOF-MS following FCPC-separation. — J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol. 39(4): 209—219.
<https://doi.org/10.1080/10826076.2016.1147461>
22. Cao P., Xie P., Wang X., Wang J., Wei J., Kang W. Y. 2017. Chemical constituents and coagulation activity of *Agastache rugosa*. — BMC Complement. Altern. Med. 17: 93.
<https://doi.org/10.1186/s12906-017-1592-8>
23. Lee J. J., Lee J. H., Gu M. J., Han J. H., Cho W. K., Ma Y. 2017. *Agastache rugosa* Kuntze extract, containing the active component rosmarinic acid, prevent atherosclerosis through up-regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitors p21^{WAF1/CIP1} and p27^{KIP}. — J. Funct. Foods. 30: 30—38.
<https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.12.025>
24. Yuk H. J., Won Ryu H. W., Kim D. S. 2023. Potent xanthine oxidase inhibitory activity of constituents of *Agastache rugosa* (Fisch. et C. A. Mey.) Kuntze. — Foods. 12(3): 573.
<https://doi.org/10.3390/foods12030573>
25. Захаров А. М., Доля В. С., Захарова О. И., Беспалова А. С., Литвинова Н. В. 1988. Эфирное и жирное масла *Agastache rugosa*. — Химия природ. соедин. 21(3): 449—450.
26. Lee C. H., Kim N. H., Kho Y. E. 2002. Agastinol and agastenol, novel lignans from *Agastache rugosa* and their evaluation in an apoptosis inhibition assay. — J. Nat. Prod. 65(3): 414—416.
<https://doi.org/10.1021/np010425e>
27. Захарова О. И., Захаров А. М., Глызин В. И. 1979. Флавоноиды *Agastache rugosa*. — Химия природн. соедин. 12(5): 642—646.

28. Itokawa H., Suto K., Takeya K. 1981. Structures of agastachoside and agastachin, new glucosylflavones isolated from *Agastache rugosa*. — Chem. Pharm. Bull. 29(6): 1777–1779.
<https://doi.org/10.1248/cpb.29.1777>
29. Vogelmann J. E. 1984. Flavonoids of *Agastache* section *Agastache*. — Biochem. Syst. Ecol. 12(4): 363–366.
[https://doi.org/10.1016/0305-1978\(84\)90067-X](https://doi.org/10.1016/0305-1978(84)90067-X)
30. Park S., Kim N., Yoo G., Kim Y., Lee T. H., Kim S. Y., Kim S. H. 2016. A new flavone glycoside from the leaves of *Agastache rugosa* (Fisch. et C. A. Mey.) Kuntze. — Biochem. Syst. Ecol. 67: 17–21.
<https://doi.org/10.1016/j.bse.2016.05.019>
31. Cao P., Xie P., Wang X., Wang J., Wei J., Kang W. Y. 2017. Chemical constituents and coagulation activity of *Agastache rugosa*. — BMC Complement. Altern. Med. 17: 93
<https://doi.org/10.1186/s12906-017-1592-8>
32. An J. H., Yuk H. J., Kim D. Y., Nho Ch. W., Lee D., Ryu H. W., Oh S. R. 2018. Evaluation of phytochemicals in *Agastache rugosa* (Fisch. et C. A. Mey.) Kuntze at different growth stages by UPLC-QToF-MS. — Ind. Crops Prod. 112: 608–616.
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.12.050>
33. Hou H. D., Wu Ch. Y., Zhou J., Long F., Shen H., Xu J. D., Zhou Sh. Sh., Mao Q. M., Wei Y. J., Li S. L. 2023. Accumulation patterns of major bioactive components in two chemotypes of *Agastache rugosa* during flower development evaluated by GC-QQQ-MS/MS and UPLC-QTOF-MS/MS analysis. — Ind. Crops Prod. 191(Part A): 115942.
<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.115942>
34. Dang J., Lin G., Liu L., Zhou P., Shao Y., Dai Sh., Sang M., Jiang Zh., Liu C., Wu Q. 2022. Comparison of pulegone and estragol chemotypes provides new insight into volatile oil biosynthesis of *Agastache rugosa*. — Front. Plant Sci. 13: 850130.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2022.850130>
35. Choi J. S., Song B. M., Park H. J. 2016. Gas chromatographic analysis and cholinesterase activity of the essential oil from Korean *Agastache rugosa*. — Korean J. Pharmacogn. 47(2): 192–196.
<https://www.dbpia.co.kr/journal/articleDetail/NODE11128802> (In Korean)
36. Zou Z. M., Cong P. Z. 1991. [Studies on the chemical constituents from the roots of *Agastache rugosa*]. — Acta Pharmacol. Sinica (Yao Xue Xue Bao). 26(12): 906–910.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1823989/> (In Chinese)
37. Lee H. K., Byon S. J., Oh S. R., Kim J. I., Kim Y. H., Lee Ch. O. 1994. Diterpenoids from the roots of *Agastache rugosa* and their cytotoxic activity. — Korean J. Pharmacogn. 25(4): 319–327.
<https://www.dbpia.co.kr/journal/articleDetail/NODE11127421>
38. Lee H. K., Oh S. R., Kim J. I., Kim J. W., Lee Ch. O. 1995. Agastaquinone, a new cytotoxic diterpenoid quinone from *Agastache rugosa*. — J. Nat. Prod. 58(11): 1718–1721.
<https://doi.org/10.1021/np50125a011>
39. Min B. S., Hattori M., Lee H. K., Kim Y. H. 1999. Inhibitory constituents against HIV-1 protease from *Agastache rugosa*. — Arch. Pharm. Res. 22(1): 75–77.
<https://doi.org/10.1007/BF02976440>
40. Fujita Y., Ueda T. 1957. [Miscellaneous Contributions to the Essential Oils of the Plants from Various Territories. VI. Essential Oil of *Agastache rugosa* O. Kuntze. Part 3]. — Nippon Kagaku Zasshi. 78(10): 1541–1542.
<https://doi.org/10.1246/nikkashi1948.78.1541> (In Japanese)
41. Ahn B., Yang Ch. 1991. Chemical composition of Bangah (*Agastache rugosa* O. Kuntze) herb. — Korean J. Food Sci. and Technology. 23(3): 375–378. 0367-6293(pISSN).
42. Yang D., Wang F., Su J., Zeng L. 2000. [Chemical composition of essential oil stems, leaves and flowers of *Agastache rugosa*]. — J. Chin. Med. Mat. 23(3): 149–151. PMID: 12575134.
43. Yamani H., Mantri N., Morrison P. D., Pang E. 2014. Analysis of volatile organic compounds from leaves, flowers spikes, and nectar of Australian grown *Agastache rugosa*. — BMC Complement. Altern. Med. 14: 495.
<https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-495>
44. Kim J., Jang J., Kwon O. 2023. P23-043-23 Effects and Safety of *Agastache rugosa* with supervised resistance exercise in middle-aged healthy adults. — Current developments in nutrition. 7(Suppl.1): 20–21.
<https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2023.100154>
45. Hong S., Cha K. H., Kwon D. Y., Son Y. J., Kim S. M., Choi J.-H., Yoo G., Nho C. W. 2021. *Agastache rugosa* ethanol extract suppresses bone loss via induction of osteoblast differentiation with alteration of gut microbiota. — Phyto-medicine. 84: 153517.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153517>

46. Jang S.-A., Hwang Y.-H., Kim T., Yang H., Lee J., Seo Y. H., Park J.-I., Ha H. 2020. Water extract of *Agastache rugosa* prevents ovariectomy-induced bone loss by inhibiting osteoclastogenesis. — *Foods*. 9(9): 1181. <https://doi.org/10.3390/foods9091181>
47. Nam H.-H., Kim J. S., Lee J., Seo Y. H., Kim H. S., Ryu S. M., Choi G., Moon B. Ch., Lee A. Y. 2020. Pharmacological effects of *Agastache rugosa* against gastritis using a network pharmacology approach. — *Biomolecules*. 10(9): 1298. <https://doi.org/10.3390/biom10091298>
48. Nan L., Nam H.-H., Choo B.-K. 2022. *Agastache rugosa* inhibits LPS-induced by RAW264.7 cellular inflammation and ameliorates oesophageal tissue damage from acute reflux esophagitis in rats. — *Food Biosci*. 50(B): 102187. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.102187>
49. Gong H., Li S., He L., Kasimu R. 2017. Microscopic identification and *in vitro* activity of *Agastache rugosa* (Fisch. et Mey.) from Xinjiang, China. — *BMC Complement Altern. Med*. 17: 95. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1605-7>
50. Moon H., Kim M. J., Son H. J., Kweon H.-J., Kim J. T., Kim Y., Shim J., Suh B.-C., Rhyu M.-R. 2015. Five hTRPA1 agonists found in indigenous Korean mint, *Agastache rugosa*. — *PLoS One*. 10(5): e0127060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127060>
51. Oh Y., Lim H.-W., Huang Y.-H., Kwon H.-S., Jin C. D., Kim K., Lim C.-J. 2016. Attenuating properties of *Agastache rugosa* leaf extract against ultraviolet-B-induced photoaging via up-regulating glutathione and superoxide dismutase in a human keratinocyte cell line. — *J. Photochem. Photobiol. B*. 163: 170—176. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.08.026>
52. Shin D., Lee Y., Huang Y.-H., Lim H.-W., Jang K., Kim D.-D., Lim C.-J. 2018. Probiotic fermentation augments the skin anti-photoaging properties of *Agastache rugosa* through up-regulating antioxidant components in UV-B-irradiated HaCaT keratinocytes. — *BMC Complement Altern. Med*. 18(1): 196. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2194-9>
53. Yun M.-S., Kim Ch., Hwang J.-K. 2019. *Agastache rugosa* Kuntze attenuates UVB-induced photoaging in hairless mice through the regulation of MAPK/AP-1 and TGF- β /Smad pathways. — *J. Microbiol. Biotechnol*. 29(9): 1349—1360. <https://doi.org/10.4014/jmb.1908.08020>
54. Seo H., Kim Ch., Kim M.-B., Hwang J.-K. 2019. Anti-photoaging effect of Korean mint (*Agastache rugosa* Kuntze) extract on UVB-irradiated human dermal fibroblasts. — *Prev. Nutr. Food Sci*. 24(4): 442—448. <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.4.442>
55. Lee Y., Lim H. W., Ryu I. W., Huang Y. H., Park M., Chi Y. M., Lim C. J. 2020. Anti-inflammatory, barrier-protective, and antiwrinkle properties of *Agastache rugosa* Kuntze in human epidermal keratinocytes. — *Biomed. Res. Int*. 2020: 1759067. <https://doi.org/10.1155/2020/1759067>
56. Park C. H., Yeo H. J., Baskar T. B., Park Y. E., Park J. S., Lee S. Y., Park S. U. 2019. *In vitro* antioxidant and antimicrobial properties of flower, leaf, and stem extracts of Korean mint. — *Antioxidants*. 8(3): 75. <https://doi.org/10.3390/antiox8030075>
57. Haiyan G., Lijuan H., Shaoyu L., Chen Z., Ashraf M. A. 2016. Antimicrobial, antibiofilm and antitumor activities of essential oil of *Agastache rugosa* from Xinjiang, China. — *Saudi J. Biol. Sci*. 23(4): 524—530. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.02.020>
58. Yeo H. J., Kwon M. J., Han S. Y., Jeong J. C., Kim C. Y., Park S. U., Park C. H. 2023. Effects of carbohydrates on rosmarinic acid production and *in vitro* antimicrobial activities in hairy root cultures of *Agastache rugosa*. — *Plants (Basel)*. 12(4): 797. <https://doi.org/10.3390/plants12040797>
59. Pan Y.-N., Zhao Y., Zhao R.-J., Yang X.-R., Li T.-C., Hu T.-T., Yang Y., Zhao J.-H. 2018. [Effects of five Chinese herbs on human demodicid mites *in vitro*]. — *Chin. J. Schisto. Control*. 31(3): 301—304. <https://www.zgxfz.com/EN/Y2019/V31/I3/301>
60. Sun J., Sun P., Kang C., Zhang L., Guo L., Kou Y. 2022. Chemical composition and biological activities of essential oils from six Lamiaceae folk medicinal plants. — *Front. Plant Sci*. 13: 919294. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.919294>
61. Hong M., Jang H., Bo S., Kim M., Deepa P., Park J., Sowndhararajan K., Kim S. 2022. Changes in human electroencephalographic activity in response to *Agastache rugosa* essential oil exposure. — *Behav. Sci*. 12(7): 238. <https://doi.org/10.3390/bs12070238>
62. Desta K. T., Kim G.-S., Kim Y.-H., Lee W. S., Lee S. J., Jin J. S., El-Aty A. M. A., Shin H.-C., Shim J.-H., Shin S. C. 2016. The polyphenolic profiles and antioxidant effects of *Agastache rugosa* Kuntze (Banga) flower, leaf, stem and root. — *Biomed. Chromatogr*. 30(2): 225—231. <https://doi.org/10.1002/bmc.3539>

63. Lee H. W., Ryu H. W., Baek S. C., Kang M.-G., Park D., Han H.-Y., An J. H., Oh S.-R., Kim H. 2017. Potent inhibitions of monoamine oxidase A and B by acacetin and its 7-*O*-(6-*O*-malonylglucoside) derivative from *Agastache rugosa*. — Int. J. Biol. Macromol. 104(Pt A): 547–553.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.06.076>
64. Yuk H. J., Ryu H. W., Kim D.-S. 2023. Potent xanthine oxidase inhibitory activity of constituents of *Agastache rugosa* (Fisch. et C. A. Mey.) Kuntze. — Foods. 12(3): 573.
<https://doi.org/10.3390/foods12030573>
65. Kim N. Y., Kwon H. S., Lee H. Y. 2017. Effect of inhibition on tyrosinase and melanogenesis of *Agastache rugosa* Kuntze by lactic acid bacteria fermentation. — J. Cosmet. Dermatol. 16(3): 407–415.
<https://doi.org/10.1111/jocd.12264>
66. Kwon E.-B., Kang M.-J., Ryu H. W., Lee S., Lee J.-W., Lee M. K., Lee H.-S., Lee S. U., Oh S.-R., Kim M.-O. 2020. Acacetin enhances glucose uptake through insulin-independent GLUT4 translocation in L6 myotubes. — Phytomedicine. 68: 153178.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153178>
67. Wang X., Perumalsamy H., Kwon H. W., Na Y.-E., Ahn Y.-J. 2015. Effects and possible mechanisms of action of acacetin on the behavior and eye morphology of *Drosophila* models of Alzheimer's disease. — Sci. Rep. 5: 16127.
<https://doi.org/10.1038/srep16127>
68. Cho H.-I., Park J.-H., Choi H.-S., Kwak J. H., Lee D.-U., Lee S. K., Lee S.-M. 2014. Protective mechanisms of acacetin against D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice. — J. Nat. Prod. 77(11): 2497–2503.
<https://doi.org/10.1021/np500537x>
69. Cho H.-I., Hong J.-M., Choi J.-W., Choi H.-S., Kwak J. H., Lee D.-U., Lee S. K., Lee S.-M. 2015. β-Caryophyllene alleviates D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced hepatic injury through suppression of the TLR4 and RAGE signaling pathways. — Eur. J. Pharmacol. 764: 613–621.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.001>
70. Park S.-J., Lee K., Kang M.-A., Kim T.-H., Jang H.-J., Ryu H. W., Oh S.-R., Lee H.-J. 2021. Tilianin attenuates HDM-induced allergic asthma by suppressing Th2-immune responses via downregulation of IRF4 in dendritic cells. — Phytomedicine. 80: 153392.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153392>
71. Sarheed M. M., Rajabi F., Kunert M., Boland W., Wetters S., Miadowitz K., Kaźmierczak A., Sahi V. P., Nick P. 2020. Cellular base of mint allelopathy: menthone affects plant microtubules. — Front. Plant Sci. 11: 546345.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2020.546345>

Secondary Metabolites and Biological Activity of *Agastache Rugosa* (Lamiaceae)

© 2024. **L. M. Belenovskaya, A. A. Naumenko***

Komarov Botanical Institute RAS, Saint-Petersburg, Russia

*e-mail: ANaumenko@binran.ru

Abstract — As a result of summarizing the literature data on *Agastache rugosa* (Fisch. et C. A. Mey.) Kuntze (Lamiaceae), it was shown that the species is characterized by phenylpropanoid and terpenoid metabolites. In the aboveground parts of *A. rugosa* the following phenolic compounds were found: simple phenols, phenolcarboxylic acids, lignans, flavonoids and coumarins. In *A. rugosa* essential oil, the terpenoid compounds are represented by mono- and sesquiterpenoids, as well as di- and triterpenoids. Various aspects of the biological activity of the species and its components are considered. Extracts of *A. rugosa*, as well as their individual components, have varied bioactivity like antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, antiviral, antibacterial, antimicrobial, and antifungal.

Keywords: *Agastache rugosa*, component composition, secondary metabolites, biological activity

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the institutional research project AAAA-A19-119031290052-1 of the Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences.

REFERENCES

1. Hong M., Deepa P., Lee K.-Y., Kim K., Sowndhararajan K., Kim S. 2022. Chemical diversity of essential oils from Korean native populations of *Agastache rugosa* (Korean mint). — *Molecules*. 27(19): 6341. <https://doi.org/10.3390/molecules27196341>
2. Probatova N. S., Krestovskaya T. V. 1995. Lamiaceae. — In: [Vascular plants of the Soviet Far East]. Vol. 7. St. Petersburg. P. 294—379. (In Russian)
3. Suh Y. 2007. Gen. *Agastache*. — In: The genera of vascular plants of Korea. Seoul. P. 823.
4. Yeo H. J., Park C. H., Park Y. E., Hyeon H., Kim J. K., Lee S. Y., Park S. U. 2021. Metabolic profiling and antioxidant activity during flower development in *Agastache rugosa*. — *Physiol. Mol. Biol. Plants*. 27(3): 445—455. <https://doi.org/10.1007/s12298-021-00945-z>
5. Anand S., Pang E., Livanos G., Mantri N. 2018. Characterization of physico-chemical properties and antioxidant capacities of bioactive honey produced from Australian grown *Agastache rugosa* and its correlation with colour and poly-phenol content. — *Molecules*. 23(1): 108. <https://doi.org/10.3390/molecules23010108>
6. Fujita S., Fujita Y. 1972. Miscellaneous contributions to the essential oils of the plants from various territories. XXIX. Essential oil of *Agastache rugosa* O. Kuntze (5). Sesquiterpene hydrocarbons in the oil. — *Yakugaku Zasshi* 92(7): 908—909. https://doi.org/10.1248/yakushi1947.92.7_908
7. Fujita S., Fujita Y. 1973. Miscellaneous contributions of the essential oils of the plants from various territories. XXX-III. Essential oil of *Agastache rugosa* O. Kuntze (6). — *Yakugaku Zasshi*. 93(12): 1679—1681. https://doi.org/10.1248/yakushi1947.93.12_1679
8. Ahn B., Yang Ch. B. 1991. Volatile flavor components of Bangah (*Agastache rugosa* O. Kuntze) herb. — *Korean J. Food Sci. Technology*. 23(5): 582—586. https://www.kjfst.or.kr/journal/view.html?uid=3670&page=582&s_v=23&s_n=5
9. Charles D. J., Simon J. E., Widrlechner M. P. 1991. Characterization of the essential oil constituents of *Agastache* species. — *J. Agric. Food Chem.* 39(11): 1946—1949. <https://doi.org/10.1021/jf00011a011>
10. Weyerstahl P., Marschall H., Manteuffel E., Huneck S. 1992. Volatile constituents of *Agastache rugosa*. — *J. Essent. Oil Res.* 4(6): 585—587. <https://doi.org/10.1080/10412905.1992.9698139>
11. Dũng N. X., Cu L. D., Thái N. H., Mõì L. D., Hac L. V., Leclercq P. A. 1996. Constituents of the leaf and flower oils of *Agastache rugosa* (Fisch. et Mey.) O. Kuntze from Vietnam. — *J. Essent. Oil Res.* 8(2): 135—138. <https://doi.org/10.1080/10412905.1996.9700580>
12. Yang D., Wang F., Su J., Zeng L. 2000. [Chemical composition of essential oil in stems, leaves and flowers of *Agastache rugosa*]. — *J. Chin. Med. Mat.* 23(3): 149—151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12575134/> (In Chinese)
13. Wang J. C. 2010. [GC—MS-Analysis of chemical composition of volatile oil from *Agastache rugosa*]. — *Food Sci.* 31(8): 223—225. <https://www.spkx.net.cn/EN/Y2010/V31/I8/223>
14. Gong H., Zhou X., Zhu M., Ma X., Zhang X., Tian Sh. 2012. Constituents of essential oil isolated from the dried flower and leaf of *Agastache rugosa* (Fisch. et C. A. Mey) O. Kuntze from Xinjiang, in China. — *J. Essent. Oil Bearing Plants*. 15(4): 534—538. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2012.10644084>
15. Lim S. S., Jang J. M., Park W. T., Uddin M. R., Chae S. C., Kim H. H., Park S. U. 2013. Chemical composition of essential oils from flower and leaf of Korean mint, *Agastache rugosa*. — *Asian J. Chem.* 25(8): 4361—4363. <http://doi.org/10.14233/ajchem.2013.13977>
16. Li H. Q., Liu Q. Z., Liu Z. L., Du Sh. Sh., Deng Z. W. 2013. Chemical composition and nematicidal activity of essential oil of *Agastache rugosa* against *Meloidogyne incognita*. — *Molecules*. 18(4): 4170—4180. <https://doi.org/10.3390/molecules18044170>
17. Lee T. H., Park S., Yoo G., Jang Ch., Kim M. H., Kim S. H., Kim S. Y. 2016. Demethyleugenol β -glucopyranoside isolated from *Agastache rugosa* decreases melanin synthesis via down-regulation of MITF and SOX9. — *J. Agric. Food Chem.* 64(41): 7733—7742. <http://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03256>

18. Seo Y. H., Kang S. Y., Shin J. S., Ryu S. M., Lee A. Y., Choi G. S., Moon B. C., Jang D. S., Shim S. H., Lee D., Lee K. T., Lee J. 2019. Chemical constituents from the aerial parts of *Agastache rugosa* and their inhibitory activities on prostaglandin E2 production in lipopolysaccharide-treated Raw 264.7 macrophages. — J. Nat. Prod. 82(12): 3379—3385. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00697>
19. Kim J. B., Kim J. B., Cho K. J., Hwang Y. S., Park R. D. 1999. Isolation, identification and activity of rosmarinic acid, a potent antioxidant extracted from Korean *Agastache rugosa*. — J. Kor. Soc. Agric. Chem. Biotechnol. 42(3): 262—266. <https://koreascience.kr/article/JAKO199903043022025.pdf>
20. Tuan P. A., Park W. T., Xu H., Park N. I., Park S. H. 2012. Accumulation of tilianin and rosmarinic acid and expression of phenylpropanoid biosynthetic genes in *Agastache rugosa*. — J. Agr. Food Chem. 60(23): 5945—5951. <https://doi.org/10.1021/jf300833m>
21. Zielińska S., Kolniak-Ostek J., Dziadas M., Oszmiański J., Matkowski A. 2016. Characterization of polyphenols in *Agastache rugosa* leaves and inflorescences by UPLC-qTOF-MS following FCPC-separation. — J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol. 39(4): 209—219. <https://doi.org/10.1080/10826076.2016.1147461>
22. Cao P., Xie P., Wang X., Wang J., Wei J., Kang W. Y. 2017. Chemical constituents and coagulation activity of *Agastache rugosa*. — BMC Complement. Altern. Med. 17: 93. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1592-8>
23. Lee J. J., Lee J. H., Gu M. J., Han J. H., Cho W. K., Ma Y. 2017. *Agastache rugosa* Kuntze extract, containing the active component rosmarinic acid, prevent atherosclerosis through up-regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitors p21^{WAF1/CIP1} and p27^{KIP}. — J. Funct. Foods. 30: 30—38. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.12.025>
24. Yuk H. J., Won Ryu H. W., Kim D. S. 2023. Potent xanthine oxidase inhibitory activity of constituents of *Agastache rugosa* (Fisch. et C. A. Mey.) Kuntze. — Foods. 12(3): 573. <https://doi.org/10.3390/foods12030573>
25. Zakharov A. M., Dolya V. S., Zakharova O. I., Bessalova A. S., Litvinova N. V. 1988. Essential and fatty oils of *Agastache rugosa*. — Chem. Nat. Compd. 24(3): 384—385. <https://doi.org/10.1007/bf00598595>
26. Lee C. H., Kim N. H., Kho Y. E. 2002. Agastinol and agastenol, novel lignans from *Agastache rugosa* and their evaluation in an apoptosis inhibition assay. — J. Nat. Prod. 65(3): 414—416. <https://doi.org/10.1021/np010425e>
27. Zakharova O. I., Zakharov A. M., Glyzin V. I. 1979. Flavonoids of *Agastache rugosa*. — Chem. Nat. Compd. 15(5): 561—564.
28. Itokawa H., Suto K., Takeya K. 1981. Structures of agastachoside and agastachin, new glucosylflavones isolated from *Agastache rugosa*. — Chem. Pharm. Bull. 29(6): 1777—1779. <https://doi.org/10.1248/cpb.29.1777>
29. Vogelmann J. E. 1984. Flavonoids of *Agastache* section *Agastache*. — Biochem. Syst. Ecol. 12(4): 363—366. [https://doi.org/10.1016/0305-1978\(84\)90067-X](https://doi.org/10.1016/0305-1978(84)90067-X)
30. Park S., Kim N., Yoo G., Kim Y., Lee T. H., Kim S. Y., Kim S. H. 2016. A new flavone glycoside from the leaves of *Agastache rugosa* (Fisch. et C. A. Mey.) Kuntze. — Biochem. Syst. Ecol. 67: 17—21. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2016.05.019>
31. Cao P., Xie P., Wang X., Wang J., Wei J., Kang W. Y. 2017. Chemical constituents and coagulation activity of *Agastache rugosa*. — BMC Complement. Altern. Med. 17: 93. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1592-8>
32. An J. H., Yuk H. J., Kim D. Y., Nho Ch. W., Lee D., Ryu H. W., Oh S. R. 2018. Evaluation of phytochemicals in *Agastache rugosa* (Fisch. et C. A. Mey.) Kuntze at different growth stages by UPLC-QTOF-MS. — Ind. Crops Prod. 112: 608—616. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.12.050>
33. Hou H. D., Wu Ch. Y., Zhou J., Long F., Shen H., Xu J. D., Zhou Sh. Sh., Mao Q. M., Wei Y. J., Li S. L. 2023. Accumulation patterns of major bioactive components in two chemotypes of *Agastache rugosa* during flower development evaluated by GC-QQQ-MS/MS and UPLC-QTOF-MS/MS analysis. — Ind. Crops Prod. 191(Part A): 115942. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.115942>

34. Dang J., Lin G., Liu L., Zhou P., Shao Y., Dai Sh., Sang M., Jiang Zh., Liu C., Wu Q. 2022. Comparison of pulegone and estragol chemotypes provides new insight into volatile oil biosynthesis of *Agastache rugosa*. — *Front. Plant Sci.* 13: 850130.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2022.850130>
35. Choi J. S., Song B. M., Park H. J. 2016. Gas chromatographic analysis and cholinesterase activity of the essential oil from Korean *Agastache rugosa*. — *Korean J. Pharmacogn.* 47(2): 192–196.
<https://www.dbpia.co.kr/journal/articleDetail/NODE11128802> (In Korean)
36. Zou Z. M., Cong P. Z. 1991. [Studies on the chemical constituents from the roots of *Agastache rugosa*]. — *Acta Pharmacol. Sinica* (Yao Xue Xue Bao). 26(12): 906–910.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1823989/> (In Chinese)
37. Lee H. K., Byon S. J., Oh S. R., Kim J. I., Kim Y. H., Lee Ch. O. 1994. Diterpenoids from the roots of *Agastache rugosa* and their cytotoxic activity. — *Korean J. Pharmacogn.* 25(4): 319–327.
<https://www.dbpia.co.kr/journal/articleDetail/NODE11127421>
38. Lee H. K., Oh S. R., Kim J. I., Kim J. W., Lee Ch. O. 1995. Agastaquinone, a new cytotoxic diterpenoid quinone from *Agastache rugosa*. — *J. Nat. Prod.* 58(11): 1718–1721.
<https://doi.org/10.1021/np50125a011>
39. Min B. S., Hattori M., Lee H. K., Kim Y. H. 1999. Inhibitory constituents against HIV-1 protease from *Agastache rugosa*. — *Arch. Pharm. Res.* 22(1): 75–77.
<https://doi.org/10.1007/BF02976440>
40. Fujita Y., Ueda T. 1957. [Miscellaneous Contributions to the Essential Oils of the Plants from Various Territories. VI. Essential Oil of *Agastache rugosa* O. Kuntze. Part 3]. — *Nippon Kagaku Zasshi*. 78(10): 1541–1542.
<https://doi.org/10.1246/nikkashi1948.78.1541> (In Japanese)
41. Ahn B., Yang Ch. 1991. Chemical composition of Bangah (*Agastache rugosa* O. Kuntze) herb. — *Korean J. Food Sci. and Technology*. 23(3): 375–378. 0367-6293(pISSN).
42. Yang D., Wang F., Su J., Zeng L. 2000. [Chemical composition of essential oil stems, leaves and flowers of *Agastache rugosa*]. — *J. Chin. Med. Mat.* 23(3): 149–151. PMID: 12575134.
43. Yamani H., Mantri N., Morrison P. D., Pang E. 2014. Analysis of volatile organic compounds from leaves, flowers spikes, and nectar of Australian grown *Agastache rugosa*. — *BMC Complement. Altern. Med.* 14: 495.
<https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-495>
44. Kim J., Jang J., Kwon O. 2023. P23-043-23 Effects and Safety of *Agastache rugosa* with supervised resistance exercise in middle-aged healthy adults. — *Current developments in nutrition*. 7(Suppl.1): 20–21.
<https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2023.100154>
45. Hong S., Cha K. H., Kwon D. Y., Son Y. J., Kim S. M., Choi J.-H., Yoo G., Nho C. W. 2021. *Agastache rugosa* ethanol extract suppresses bone loss via induction of osteoblast differentiation with alteration of gut microbiota. — *Phyto-medicine*. 84: 153517.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153517>
46. Jang S.-A., Hwang Y.-H., Kim T., Yang H., Lee J., Seo Y. H., Park J.-I., Ha H. 2020. Water extract of *Agastache rugosa* prevents ovariectomy-induced bone loss by inhibiting osteoclastogenesis. — *Foods*. 9(9): 1181.
<https://doi.org/10.3390/foods9091181>
47. Nam H.-H., Kim J. S., Lee J., Seo Y. H., Kim H. S., Ryu S. M., Choi G., Moon B. Ch., Lee A. Y. 2020. Pharmacological effects of *Agastache rugosa* against gastritis using a network pharmacology approach. — *Biomolecules*. 10(9): 1298.
<https://doi.org/10.3390/biom10091298>
48. Nan L., Nam H.-H., Choo B.-K. 2022. *Agastache rugosa* inhibits LPS-induced by RAW264.7 cellular inflammation and ameliorates oesophageal tissue damage from acute reflux esophagitis in rats. — *Food Biosci.* 50(B): 102187.
<https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.102187>
49. Gong H., Li S., He L., Kasimu R. 2017. Microscopic identification and *in vitro* activity of *Agastache rugosa* (Fisch. et Mey) from Xinjiang, China. — *BMC Complement Altern. Med.* 17: 95.
<https://doi.org/10.1186/s12906-017-1605-7>
50. Moon H., Kim M. J., Son H. J., Kweon H.-J., Kim J. T., Kim Y., Shim J., Suh B.-C., Rhyu M.-R. 2015. Five hTRPA1 agonists found in indigenous Korean mint, *Agastache rugosa*. — *PLoS One*. 10(5): e0127060.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127060>

51. Oh Y., Lim H.-W., Huang Y.-H., Kwon H.-S., Jin C. D., Kim K., Lim C.-J. 2016. Attenuating properties of *Agastache rugosa* leaf extract against ultraviolet-B-induced photoaging via up-regulating glutathione and superoxide dismutase in a human keratinocyte cell line. — J. Photochem. Photobiol. B. 163: 170—176.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.08.026>
52. Shin D., Lee Y., Huang Y.-H., Lim H.-W., Jang K., Kim D.-D., Lim C.-J. 2018. Probiotic fermentation augments the skin anti-photoaging properties of *Agastache rugosa* through up-regulating antioxidant components in UV-B-irradiated HaCaT keratinocytes. — BMC Complement Altern. Med. 18(1): 196.
<https://doi.org/10.1186/s12906-018-2194-9>
53. Yun M.-S., Kim Ch., Hwang J.-K. 2019. *Agastache rugosa* Kuntze attenuates UVB-induced photoaging in hairless mice through the regulation of MAPK/AP-1 and TGF- β / Smad pathways. — J. Microbiol. Biotechnol. 29(9): 1349—1360.
<https://doi.org/10.4014/jmb.1908.08020>
54. Seo H., Kim Ch., Kim M.-B., Hwang J.-K. 2019. Anti-photoaging effect of Korean mint (*Agastache rugosa* Kuntze) extract on UVB-irradiated human dermal fibroblasts. — Prev. Nutr. Food Sci. 24(4): 442—448.
<https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.4.442>
55. Lee Y., Lim H. W., Ryu I. W., Huang Y. H., Park M., Chi Y. M., Lim C. J. 2020. Anti-inflammatory, barrier-protective, and antiwrinkle properties of *Agastache rugosa* Kuntze in human epidermal keratinocytes. — Biomed. Res. Int. 2020: 1759067.
<https://doi.org/10.1155/2020/1759067>
56. Park C. H., Yeo H. J., Baskar T. B., Park Y. E., Park J. S., Lee S. Y., Park S. U. 2019. *In vitro* antioxidant and antimicrobial properties of flower, leaf, and stem extracts of Korean mint. — Antioxidants. 8(3): 75.
<https://doi.org/10.3390/antiox8030075>
57. Haiyan G., Lijuan H., Shaoyu L., Chen Z., Ashraf M. A. 2016. Antimicrobial, antibiofilm and antitumor activities of essential oil of *Agastache rugosa* from Xinjiang, China. — Saudi J. Biol. Sci. 23(4): 524—530.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.02.020>
58. Yeo H. J., Kwon M. J., Han S. Y., Jeong J. C., Kim C. Y., Park S. U., Park C. H. 2023. Effects of carbohydrates on rosmarinic acid production and *in vitro* antimicrobial activities in hairy root cultures of *Agastache rugosa*. — Plants (Basel). 12(4): 797.
<https://doi.org/10.3390/plants12040797>
59. Pan Y.-N., Zhao Y., Zhao R.-J., Yang X.-R., Li T.-C., Hu T.-T., Yang Y., Zhao J.-H. 2018. [Effects of five Chinese herbs on human demodicid mites *in vitro*]. — Chin. J. Schisto. Control. 31(3): 301—304.
<https://www.zgxfz.com/EN/Y2019/V31/I3/301>
60. Sun J., Sun P., Kang C., Zhang L., Guo L., Kou Y. 2022. Chemical composition and biological activities of essential oils from six Lamiaceae folk medicinal plants. — Front. Plant Sci. 13: 919294.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2022.919294>
61. Hong M., Jang H., Bo S., Kim M., Deepa P., Park J., Sowndhararajan K., Kim S. 2022. Changes in human electroencephalographic activity in response to *Agastache rugosa* essential oil exposure. — Behav. Sci. 12(7): 238.
<https://doi.org/10.3390/bs12070238>
62. Desta K. T., Kim G.-S., Kim Y.-H., Lee W. S., Lee S. J., Jin J. S., El-Aty A. M. A., Shin H.-C., Shim J.-H., Shin S. C. 2016. The polyphenolic profiles and antioxidant effects of *Agastache rugosa* Kuntze (Banga) flower, leaf, stem and root. — Biomed. Chromatogr. 30(2): 225—231.
<https://doi.org/10.1002/bmc.3539>
63. Lee H. W., Ryu H. W., Baek S. C., Kang M.-G., Park D., Han H.-Y., An J. H., Oh S.-R., Kim H. 2017. Potent inhibitions of monoamine oxidase A and B by acacetin and its 7-*O*-(6-*O*-malonylglucoside) derivative from *Agastache rugosa*. — Int. J. Biol. Macromol. 104(Pt A): 547—553.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.06.076>
64. Yuk H. J., Ryu H. W., Kim D.-S. 2023. Potent xanthine oxidase inhibitory activity of constituents of *Agastache rugosa* (Fisch. et C. A. Mey.) Kuntze. — Foods. 12(3): 573.
<https://doi.org/10.3390/foods12030573>
65. Kim N. Y., Kwon H. S., Lee H. Y. 2017. Effect of inhibition on tyrosinase and melanogenesis of *Agastache rugosa* Kuntze by lactic acid bacteria fermentation. — J. Cosmet. Dermatol. 16(3): 407—415.
<https://doi.org/10.1111/jocd.12264>

66. Kwon E.-B., Kang M.-J., Ryu H. W., Lee S., Lee J.-W., Lee M. K., Lee H.-S., Lee S. U., Oh S.-R., Kim M.-O. 2020. Acacetin enhances glucose uptake through insulin-independent GLUT4 translocation in L6 myotubes. — *Phyto-medicine*. 68: 153178.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153178>
67. Wang X., Perumalsamy H., Kwon H. W., Na Y.-E., Ahn Y.-J. 2015. Effects and possible mechanisms of action of acacetin on the behavior and eye morphology of *Drosophila* models of Alzheimer's disease. — *Sci. Rep.* 5: 16127.
<https://doi.org/10.1038/srep16127>
68. Cho H.-I., Park J.-H., Choi H.-S., Kwak J. H., Lee D.-U., Lee S. K., Lee S.-M. 2014. Protective mechanisms of acacetin against D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice. — *J. Nat. Prod.* 77(11): 2497—2503.
<https://doi.org/10.1021/np500537x>
69. Cho H.-I., Hong J.-M., Choi J.-W., Choi H.-S., Kwak J. H., Lee D.-U., Lee S. K., Lee S.-M. 2015. β -Caryophyllene alleviates D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced hepatic injury through suppression of the TLR4 and RAGE signaling pathways. — *Eur. J. Pharmacol.* 764: 613—621.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.001>
70. Park S.-J., Lee K., Kang M.-A., Kim T.-H., Jang H.-J., Ryu H. W., Oh S.-R., Lee H.-J. 2021. Tilianin attenuates HDM-induced allergic asthma by suppressing Th2-immune responses via downregulation of IRF4 in dendritic cells. — *Phytomedicine*. 80: 153392.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153392>
71. Sarheed M. M., Rajabi F., Kunert M., Boland W., Wetters S., Miadowitz K., Kaźmierczak A., Sahi V. P., Nick P. 2020. Cellular base of mint allelopathy: menthone affects plant microtubules. — *Front. Plant Sci.* 11: 546345.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2020.546345>