

ФУРОКУМАРИНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

П.В. Крутов¹, Е.В. Ферубко², Т.Д. Даргаева², К.А. Пупыкина³, Р.Р. Шакирова³

¹Фармцентр ВИЛАР (г. Москва),

²ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (г. Москва),

³ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ (г. Уфа)

Furocoumarins as potential sources of new medicines

P.V. Krutov¹, E.V. Ferubko², T.D. Dargaeva², K.A. Pupykina³, R.R. Shakirova³

¹Farmcenter VILAR (Moscow, Russia),

²All-Russian scientific research Institute of Medicinal and Aromatic plants (Moscow, Russia),

³Federal state-funded educational institution of the higher education «The Bashkir state medical university» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Ufa, Russia)

РЕЗЮМЕ

В статье приводится обзор биологической активности группы веществ растительного происхождения – фурукумаринов. Это фенольные соединения производные кумарина, характерные в основном для представителей семейств сельдерейные (Apiaceae) и рутовые (Rutaceae). Фурукумарины синтезируются растениями в ответ на стресс и для защиты от вредителей (грибы, бактерии и насекомые). С середины 70-х годов XX века фурукумарины используются в медицине как фотосенсибилизирующие препараты для лечения заболеваний кожи. В настоящее время широко исследуется их противовоспалительная, противомикробная, противоопухолевая и другие виды активности. Перспективным источником фурукумаринов является пастернак посевной (*Pastinaca sativa* L.). Это растение широко распространено во флоре России, а также культивируется. Богатый химический состав плодов пастернака позволяет рассматривать их как потенциальный источник новых лекарственных средств.

Ключевые слова: фурукумарины, бергаптен, императорин, фармакологическая активность, *Pastinaca sativa* L.

RESUME

The article is an overview of the biological activity of a group of substances of plant origin - furocoumarins. These are phenolic compounds derived from coumarin, which are characteristic mainly for Apiaceae and Rutaceae families. Furocoumarins are synthesized by plants in response to stress and for protection against pests (fungi, bacteria and insects). Since the 70s of the XX-th century, furocoumarins have been used in medicine as photosensitizing drugs for the treatment of skin diseases. At present, their anti-inflammatory, antimicrobial, anti-cancer and other activities are widely studied. A promising source of furocoumarins is a *Pastinaca sativa* L. This plant is growing widely in the flora of Russia, and also is cultivated. The rich chemical composition of the fruit of *Pastinaca sativa* L. allows to consider them as a potential source of new medicines.

Keywords: furocoumarins, bergapten, imperatorine, pharmacological activity, *Pastinaca sativa* L.

ВВЕДЕНИЕ

Фуранокумарины (фурукумарины) – это фенольные соединения, являющиеся производными кумаринов. Они образуются в результате конденсации молекулы кумарина с фурановым кольцом. Фурукумарины делятся на два типа: линейные, известные как псоралены, к которым относятся псорален (рис. 1а), ксантотоксин и бергаптен, и ангулярные, известные как ангелицины, которые включают ангелицин (рис.1б), сфондин и пимпинеллин.

Линейные фуранокумарины были обнаружены в большом количестве у представителей семейств сельдерейные (Apiaceae), рутовые (Rutaceae), бобовые (Fabaceae) и тутовые (Moraceae). Ангулярные фуранокумарины распространены менее широко и в основном встречаются в представителях семейств Apiaceae и Fabaceae [1].

Фурукумарины синтезируются растениями в ответ на стресс и для защиты от вредителей (грибы, бактерии и насекомые). Фурукумари-

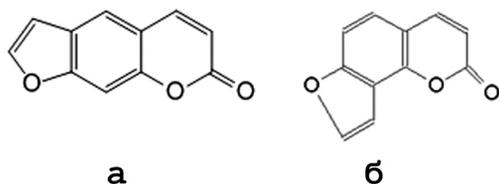


Рис. 1. Структурная формула фурукумаринов: а – псорален, б – ангелицин (изопсорален).

ны реагируют с ДНК этих организмов и под воздействием ультрафиолетового света нарушают ее репликацию. Таким образом, они тормозят микробный рост и вызывают гибель насекомых, поэтому, фурукумарины рассматриваются как природные пестициды [2].

Воздействие фурукумаринов на организм человека носит комплексный характер, но остается много вопросов относительно безопасности их использования в медицине и в качестве пищевых продуктов [3, 8]. Так, фурукумарины хорошо известны как ингибиторы цитохрома Р450 (СУР), с участием которого осуществляется метаболизм целого ряда лекарственных препаратов в организме человека. Фурукумарины в большей степени ингибируют активность изоформы фермента Р450 – СУР3А4. Поэтому совместное употребление в пищу продуктов, богатых фурукумарином, и лекарственных средств, метаболизм которых связан с СУР3А4, может привести к резкому увеличению концентрации этих препаратов в плазме крови и вызвать передозировку («эффект грейпфрута») [1, 3]. К таким ЛС, например, относятся статины (аторвастатин, ловастатин), нифедипин, амиодарон, циклоспорин, некоторые антигистаминные препараты, ингибиторы протонной помпы и ретровирусной протеазы, блокаторы кальциевых каналов и другие.

Поиск и выявление перспективных растительных источников получения фурукумаринов является актуальной задачей медицины и фармации. Неотъемлемым условием создания и производства фитопрепаратов служит наличие достаточной сырьевой базы дикорастущих растений и/или наличие отработанных агротехнологических приемов для культивируемых видов. В этой связи, заслуживают внимания растения рода Пастернак (*Pastinaca*), относящиеся к семейству зонтичных (сельдерейных) – Ариасеае [4].

Целью настоящего информационно-аналитического исследования является анализ и обобщение информации об основных видах

биологической активности фурукумаринов и возможностях использования пастернака посевного как перспективного источника их получения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Результаты исследования фармакологической активности фурукумаринов

Фотосенсибилизирующая активность

Начиная с 70-х годов XX века, широко изучались фотосенсибилизирующие свойства фурукумаринов. Псорален в комбинации с длинноволновым УФ-облучением (ПУФА-терапия) использовался для лечения таких кожных заболеваний, как псориаз и витилиго. В основе терапевтического эффекта лежит способность фурукумаринов возбуждаться под воздействием длинноволнового облучения и образовывать аддукты (продукты прямого присоединения молекул друг к другу без отщепления каких-либо фрагментов) фотоциклоприсоединения с тиминовыми основаниями ДНК [5]. Однако данная терапия позволяет получить улучшение симптомов только в краткосрочной перспективе, а также связана с высоким риском развития рака кожи, даже через несколько лет после прекращения терапии [1].

В настоящее время в ряду фурукумаринов проводятся активные исследования по синтезу новых производных и созданию фотосенсибилизаторов для ПУФА-терапии, лишенных указанного недостатка [6, 7]. Кроме того, фотосенсибилизирующие свойства фурукумаринов обуславливают возможность их использования для экстракорпорального фотофореза в терапии не только кожных заболеваний, но и аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, болезнь Крона, сахарный диабет 1 типа или рассеянный склероз), а также кожной Т-клеточной лимфомы и при отторжении органов трансплантатов. Важно отметить, что фурукумарины как индивидуальные соединения, так и в сочетании с другими препаратами, являются перспективными кандидатами при разработке новых методов лечения или совершенствовании существующих [7].

Противоопухолевая активность

Способность фурукумаринов взаимодействовать с ДНК и нарушать ее репликацию вызывает большой интерес при разработке противоопухолевых средств. Экстракорпо-

ральный фотофорез в настоящее время является перспективным методом лечения кожной Т-клеточной лимфомы. В ходе данного лечения Т-лимфоциты *ex vivo* облучаются УФ-светом в присутствии псоралена и переливаются пациенту [8].

Исследования *in vitro* показали, что фурукумарины могут ингибировать рост различных типов раковых клеток, включая рак молочной железы и крупноклеточный рак легких [9].

В эксперименте показано, что фурукумарин бергаптен и его комбинация с УФ-облучением значительно влияют на пролиферации в линиях клеток рака молочной железы MCF-7, ZR-75 и SKBR-3. Бергаптен ингибировал сигнальный путь PI3K/AKT в клетках MCF-7 даже при стимуляции инсулиноподобным фактором роста (IGF-I). Кроме того, бергаптен, а в большей степени его комбинация с УФ-облучением повышали активность мРНК p53 и содержание белка. Полученные результаты подтверждают, что как бергаптен, так и его фотоактивированное соединение оказывают антипролиферативное воздействие и вызывают апоптотические реакции в клетках рака молочной железы [9].

Изучение противоопухолевой активности бергаптена при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) показало его взаимодействие с ядерными рецепторами LXR α и LXR β . Активация LXR α коррелирует с модификацией сигнального пути PI3K/Akt. Установлено также, что эти рецепторы играют важную роль в поддержании липидного гомеостаза, регулируя ABCA1, IDOL, SREBP1, LDLR, а также некоторые липогенные гены, такие как FASN и SCD1. Молекулярный анализ взаимодействия бергаптена с LXR α и LXR β проводился с использованием системы Maestro и сравнивался с эталонными лигандами. Далее проводилась оценка противоопухолевой активности бергаптена *in vitro* с использованием клеточных линий HepG2 и *in vivo* на модели индуцированной ГЦК у крыс-альбиносов линии Wistar. Полученные результаты показали наличие полярных и гидрофобных взаимодействий бергаптена с LXR α и LXR β . Исследования *in vitro* выявили потенциальную способность бергаптена снижать накопление липидов в клетках HepG2, что коррелировало с увеличением экспрессии белка LXR α и LXR β . В исследованиях *in vivo* на фоне приема бергаптена улучшались показатели массы тела, массы печени, и наблюдалось значительное восстановление изменений мРНК и экспрессии белка за счет регуляции LXR

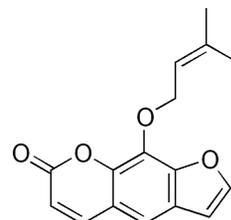


Рис. 2. Структурная формула императорина.

(α и β), ABCA1, IDOL, SREBP1 и LDLR. Бергаптен также модулировал экспрессию сигнального пути PI3K/Akt и некоторых липогенных генов, таких как FASN и SCD1, и снижал уровень липидных капель в раковых клетках печени. Описанные результаты доказывают роль бергаптена в поддержании липидного гомеостаза и обосновывают его противоопухолевый потенциал при ГЦК [10].

Влияние на нервную систему

Было проведено сравнение противосудорожной активности четырех природных фуранокумаринов (бергаптена, императорина, оксипеucedанина и ксантоксина). Противосудорожный эффект фуранокумаринов оценивали через 15, 30, 60 и 120 мин. после их внутрибрюшинного введения. Тоническое расширение задней конечности (судорожная активность) вызывалось у взрослых мышей-альбиносов током (синусоида, 25 мА, 500 В, 50 Гц, длительность стимула 0,2 с), подаваемым через аурикулярные электроды. Полученные результаты показали, что императорин и ксантоксин в дозе 300 мг/кг оказывают сильное противосудорожное действие, в то время как бергаптен и оксипеucedанин в той же дозировке не показали в этой модели какой-либо противосудорожной активности [2].

Императорин (9-(3-метилбут-2-енокси)-7-фуоро[3,2-]хроменон) – фурукумарин, содержащийся в некоторых растениях семейства сельдерейных (рис. 2), способен улучшать когнитивные способности мышей и защищать клетки гиппокампа и коры от повреждающих факторов в эксперименте с использованием модели никотин-индуцированного окислительного стресса [11].

В настоящее время обсуждается взаимодействие фурукумаринов с бензодиазепиновыми рецепторами, их дофаминергическое и серотонинергическое сродство, а также их способность ингибировать ферменты холинэстеразы и моноаминоксидазу (MAO). Природные или синтетические кумарины рассматриваются как потенциальные препараты для лече-

ния психиатрических и нейродегенеративных расстройств, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона, шизофрению, эпилепсию, депрессию и тревогу [12,13].

Исследования *in vitro* показали, что большинство этих соединений проявляют значительную активность как избирательные ингибиторы МАО и самоиндуцированной агрегации Аβ1-42 [14]. В частности, синтетически полученные производные 3 – кумарона (бензофуран-3(2H)-он), а также псорален и изопсорален, выделенные из *Psoralea corylifolia* L. [33], умбеллиферон и ксантотоксин, выделенные из наземной части *Dictamnus albus* L. [34].

Антибактериальная активность

Возросший в последние годы уровень резистентности микроорганизмов к лекарственным препаратам является серьезной проблемой клинической медицины и обуславливает необходимость поиска и разработки новых методов противомикробной и противогрибковой терапии.

Проведено исследование летального воздействия на штамм золотистого стафилококка УФ-света и его сочетания с различными концентрациями фурукумаринов: 8-метоксипсоралена (МОП), 4,5,8-триметилпсоралена (ТМП) и 3-карбэтоксипсоралена (КЭП). Облучения УФ-светом в присутствии МОП и ТМП имело более сильный бактерицидный эффект, чем только облучение УФ-светом. При увеличении концентрации МОП наблюдалось усиление бактерицидного действия, с увеличением концентрации ТМП, напротив, наблюдалось снижение активности. Добавление КЭП защищает бактерии от повреждений, вызванных УФ-лучами, что можно объяснить угнетением образования циклобутил-пиримидиновых димеров. Различное влияние испытанных фурукумаринов в сочетании с УФ-облучением на летальность микроорганизмов может быть связано с различными химическими характеристиками каждой молекулы, которые влияют на количество и типы образующихся аддуктов, способствуя наблюдаемым фотосенсибилизирующим или фотозащитным эффектам [15].

Исследована также антибактериальная активность некоторых фурукумаринов по отношению к мультирезистентным штаммам золотистого стафилококка, таких как бергаптен, ксантотоксин, изопимпинеллин и императорин, выделенных из представителей семейства рутовых (*Metrodorea mollis* и *Pilocarpus spicatus*).

Антимикробная активность оценивалась по показателю минимальной ингибирующей концентрации (МИС), используя метод микродиффузии. Для всех испытуемых кумаринов МИС составила > 256 г/мл. Анализ влияния на резистентность штаммов к препаратам показал, что обработка изопимпинеллином уменьшала МИС эритромицина в 4 раза, наилучший результат показал императорин, который сокращал МИС тетрациклина в 2 раза, эритромицина и норфлоксацина – в 4 раза [16].

Противогрибковая активность фурукумаринов (8-метоксипсоралена (8-МОП), изопимпинеллина и смеси двух кумаринов – 7-метоксикумарина и цитроптена – в сочетании с УФ-облучением была изучена *in vitro* на штаммах фитопатогенных грибов *Colletotrichum acutatum* и *Aspergillus nidulans*. УФ-облучение в сочетании с 8-МОП (50 мкМ) приводило к снижению выживаемости конидий обоих видов в 4 раза, а в сочетании со смесью двух кумаринов (12,5 мг / л) – в 4 раза для *A. nidulans* и в 3 раза для *C. acutatum*. Изопимпинеллин (50 мкМ) снижал выживаемость *A. nidulans* в 4 раза, но менее чем в 2 раза *C. acutatum*. Промывка конидий для удаления несвязанных фотосенсибилизаторов перед воздействием света значительно уменьшала фотодинамическую инактивацию *C. acutatum* как с 8-МОП, так и со смесью двух кумаринов, в случае с *A. nidulans* значимого уменьшения не наблюдалось [17].

Противовоспалительная активность

Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что бергаптен (5-метоксипсорален) обладает противовоспалительными свойствами. Механизм действия бергаптена был изучен на модели липополисахарид (LPS)-стимулированной воспалительной реакции. По результатам эксперимента установлено, что бергаптен ингибирует LPS-стимулированную выработку TNF-α, IL-1β, IL-6, PGE2 и NO, а также экспрессию ферментов iNOS и COX-2, и в то же время увеличивает LPS-индуцированное высвобождение IL-10 дозозависимым образом в клеточной линии RAW264.7 [18, 19]. Бергаптен также подавляет активацию сигнального пути JAK/STAT, но не влияет на активность MAPKs и NF-κB. Кроме того, бергаптен, как антиоксидант, предотвращает накопление активных форм кислорода, что также обуславливает противовоспалительный эффект. Исследования *in vivo* показали, что бергаптен снижает смертность мышей, вызванную введением LPS [18, 19].

В настоящее время фурукумарины исследуются на другие виды активности, в том числе как потенциальные терапевтические средства при остеопорозе [20], муковисцидозе [7] и герпесной инфекции [21].

2. Пастернак посевной (*Pastinaca sativa* L.) как перспективный источник фурукумаринов

Характеристика производящего растения

Растения рода Пастернак (*Pastinaca*) относятся к семейству зонтичные – Umbelliferae или сельдерейные – Apiaceae, к порядку Зонтикоцветные – Apiales, подклассу Розиды – Rosidae в классе Двудольных – Magnoliopsida (Dicotyledones) отдела Покрытосеменные растения – Magnoliophyta (Angiospermae) [22].

Данный род растений включает 15 видов: *Pastinaca argyrophylla* (Delip., 1990), *P. armena* (Fisch. & C.A.Mey., 1838), *P. aurantiaca* ((Albov) Kolak., 1948), *P. austriaca* (Calest., 1905), *P. clausii* (Calest., 1905), *P. glandulosa* (Boiss. & Hausskn., 1872), *P. hirsuta* (Pančić, 1874), *P. latifolia* (DC., 1830), *P. lucida* L., 1767, *P. pimpinellifolia* (M.Bieb., 1798), *P. sativa* (L., 1753), *P. trysia* (Stapf & Wettst., 1886), *P. yildizii* (Dirmenci, 2008), *P. zozimoides* (Fenzl, 1860) и два подвида *P. sativa* L.: *P. sylvestris* (Mill., 1768), *P. umbrosa* (Steven ex DC., 1830) [23].

На территории Российской Федерации растение распространено в ее европейской части, в Западной Сибири и на Северном Кавказе. В диком виде встречается в Европе, в Алтайском крае и на юге Урала, на Кавказе, в Турции, Северной Америке. Из дикорастущих видов наиболее распространен пастернак дикий (*Pastinaca sylvestris* Mill.), двулетнее растение с веретеновидным корнем, растет как сорное растение, его можно увидеть по травянистым местам, лугам, просекам, вдоль дорог [24]. Культурное растение вида Пастернак посевной (*Pastinaca sativa* L.) получено селекцией от широко распространённого пастернака дикого. Культурная форма растения культивируется на небольших площадях в качестве пищевого и лекарственного растения практически во всем мире [25].

Первое упоминание о пастернаке относят к I веку до н.э. При археологических раскопках поселений эпохи неолита найдены семена данного растения. Древнеримские ученые Диоскорид и Плиний упоминали о целебных свойствах растения в своих трактатах. Диоскорид применял пастернак как диуретическое средство [25].

Это растение культивировали индейцы племени Кечуа. Ценный биологически активными веществами корнеплод растения использовали как афродизиак, болеутоляющее, стимулирующее обменные процессы, отхаркивающее средство [25].

В качестве культурного овощного и кормового растения пастернак стал известен с конца XII века, а до появления картофеля имел важную пищевую ценность в Европе. И только с XVII века пастернак, известный под названием «полевой борщ», стали активно выращивать в России на приусадебных участках и огородах как ценную сельскохозяйственную культуру, богатую витаминами и минералами [25].

Другие русские названия или синонимы пастернака – пастернак луговой, веретенный корень, белая морковь, борец полевой, баранья морковь, козелец, трава оленья, пастерняк, постернак, олений корм [26].

Пастернак посевной (*Pastinaca sativa* L.) – двухлетнее травянистое растение с мясистым, сочным корнем. Стебель прямостоячий, угловато-бороздчатый, опушенный, до 1,5–2 м в высоту. Листья пастернака – перисторасчеченные, длинночерешковые, блестящие сверху, снизу же покрыты мягкими, густыми волосками, доли листовой пластинки имеют острые зубцы и глубокие надрезы. Листья в жаркую погоду выделяют эфирные масла. Цветение пастернака начинается в июле и продолжается до сентября. Цветки обоеполые, правильные, мелкие, желтого окраса, собраны в сложные зонтики, которые имеют 8–12 лучей. Чашечка пятизубчатая, с нижней двугнездной завязью, лепестков – пять, тычинок – также пять. Плоды (семена) пастернака созревают в начале осени. Плоскосжатые – вислоплодни, округло-эллиптической формы, обычно распадающиеся на два полуплодика – мерикарпия. Мерикарпии со стороны спинки слабо выпуклые с тремя нитевидными и двумя краевыми крыловидными ребрами. В ложбинках между ребрами проходят четыре темно-коричневых секреторных канала, на брюшной стороне таких каналов два. Длина плодов – 4–8 мм, ширина – 3–6 мм. Цвет от зеленовато-соломенного до темно-бурого. Запах приятный, своеобразный. Вкус пряный, слегка жгучий [27].

В первый год жизни образует розетку листьев, а также веретеновидный или конусовидный, мясистый корнеплод, белого с желтовато-кремовым оттенком цвета. Масса корнеплода конусовидной формы достигает 300 грамм, а

длина – 300 мм (сорт Студент). Цветение происходит на второй год [28].

Размножают пастернак посевом семян. Всходы выдерживают заморозки до -5°C . Растение практически не повреждается болезнями и вредителями, а также неприхотливо в выращивании. Более всего распространены следующие сорта пастернака посевного [23]:

Белый аист – среднеспелый урожайный сорт. Корнеплоды конусовидные, белые, гладкие, с белой и сочной мякотью массой до 100 г. Они выровненные и хорошо хранятся зимой.

Гернсейский – позднеспелый сорт. Корнеплоды конической формы, длиной до 25 см, массой до 200 г. Мякоть белая, сладкая, ароматная, хорошего вкуса.

Гладиатор – среднеспелый урожайный сорт. Корнеплоды конусовидные, гладкие, с белой кожицей. Мякоть белая, ароматная, сахаристая.

Деликатес – среднеранний сорт. Корнеплоды округлые, длиной до 8 см, массой 200–350 г. Мякоть белая, с желтоватыми пятнами. Вкус хороший, с сильным ароматом.

Круглый – самый скороспелый и урожайный сорт с периодом вегетации 105–110 дней. Корнеплод округло-сплюснутый, резко сужающийся к основанию, длиной 10–15 см, диаметром до 10 см, массой до 150 г. Наружная окраска корнеплодов серовато-белая, мякоть белая, плотная, отличается очень резким ароматом, посредственного вкуса.

Кулинар – сорт среднеранний. Период от полных всходов до начала технической спелости 80–85 дней. Розетка листьев прямостоячая. Корнеплод конусовидно-сбористой формы, у основания округло-сплюснутый, белый, поверхность неровная, головка средняя. Корнеплод полностью погружен в почву. Масса корнеплода 130–160 г.

Лучший из всех – среднеспелый сорт пастернака с периодом вегетации 115–120 дней. Корнеплод массой до 200 г, конический, с расширенной верхней частью и сбегом вниз, длиной 15–20 см. Наружная окраска и цвет мякоти белый, обладает хорошим ароматом. Сорт отличается высокой урожайностью и легко приспособляется к различным условиям произрастания.

Петрик – среднеспелый сорт с периодом вегетации до 125–130 дней. Сорт очень урожайный. Корнеплоды конические, длиной до 30 см.

Сердечко – среднеспелый урожайный сорт. Корнеплоды конусовидные, бело-кремовые,

гладкие, массой до 100 г, с белой мякотью, хорошо хранятся зимой.

Студент – позднеспелый сорт с периодом вегетации 150–160 дней. Корнеплод массой до 300 г и длиной до 30 см с постепенным сбегом вниз. Поверхность корнеплода белая, мякоть чистая, плотная, белая, душистая. Сорт отличается высокой урожайностью.

Агротехника выращивания пастернака во многом схожа с агротехникой выращивания моркови или петрушки. Посев чаще однострочный с междурядьями 30–50 см, семена закладывают на глубину 1,5–2 см, а на легких почвах – до 3,5 см. Можно применять и ленточный посев с расстоянием между лентами 50 см, а между строчками – 25 см. После посева почву надо прикатать или прихлопнуть, чтобы всходы были дружными. Всходы прореживают в фазе 2–3 настоящих листьев, оставляя 5 см между растениями. Следующее прореживание проводят уже при 5–7 листьях, оставляя расстояние в 10–15 см между растениями. При этом молодые корнеплоды можно использовать в пищу [23].

Уход за посевами заключается в прополке, рыхлении, поливах по мере необходимости; как правило, частые поливы пастернаку не требуются. Что же касается удобрения почвы, то лучше вносить их в жидком виде. Обычно используют равные количества аммиачной селитры, суперфосфата и калийной соли и растворяют 1 г смеси на 1 л воды. Можно применять и комплексные удобрения в тех же дозах. На небольших площадях вносят 5–10 г аммиачной селитры и по 10–15 г суперфосфата и калийной соли на 1 м². Удобрят обычно после прореживания, сочетая с рыхлением [23].

Урожай пастернака убирают поздно осенью до наступления морозов. Хранят корнеплоды подобно другим пряным корнеплодам семейства сельдерейные в погребе, овощехранилище, подвалах, холодильных камерах при температуре 1–3 °C. Чтобы избежать увядания, хранить их лучше в пленочных перфорированных мешках или прикопанными в песке. Корнеплоды прекрасно хранятся до весны. Можно и просто оставить их зимовать в почве, выкопав для употребления рано весной. При этом обрезают листья и корнеплоды на зиму слегка окучивают. Для контроля можно слегка укрыть пастернак, присыпав соломой или хвоей там, где зимы холодные. На Северо-Западе он зимует хорошо [23].

Семеноводство пастернака в районах с мягкими зимами ведут, оставляя корнепло-

ды зимовать в почве. Для этого способа сеют пастернак с междурядьями 70 см. Там же, где зимы суровые, семенные корнеплоды убирают осенью. Отбирают типичные для сорта корнеплоды и обрезают листья так, чтобы не повредить точку роста. Весной их высаживают с междурядьями 70 см.

Поскольку пастернак – перекрестное растение, пространственная изоляция между разными сортами должна быть не меньше 2 км. Уход за семенниками включает прополки, борьбу с болезнями и вредителями. Семена убирают, когда зонтики станут коричневыми. Обычно выборочно срезают сначала самые зрелые зонтики. Созревают семена в августе [23].

Химический состав пастернака посевного

Учеными Барралем и Коревиндерром определены в свежих корнях пастернака посевного от 17 до 20 % сухого вещества. По данным исследования, в сухом веществе содержатся азотистые соединения до 8 %, жиры до 1,8 %, крахмал и экстрактивные вещества до 65 %, сахар до 11,6 %, клетчатка около 9 % и зола общая до 5 % [29].

Корень пастернака посевного богат белковыми соединениями, в свежих корнях пастернака белковых веществ содержится около 0,378 %, тогда как в других корнеплодах в пределах только от 0,161 до 0,24 9%. А также свежие корнеплоды содержат пектины (примерно 7 %), пантотеновую и никотиновую кислоты, рибофлавин, каротин, тиамин, аскорбиновую кислоту, витамины РР, В2, минералы (кальций, калий, фосфор, магний, цинк и др.) [29].

Плоды пастернака (*Fructus Pastinacae sativae*) содержат эфирное масло. Содержание эфирного масла в разных районах произрастания колеблется от 1,1 до 3,6 %. В состав эфирного масла входят гептиловый, гексиловый и октилбутиловый эфиры масляной кислоты. Кроме того, в плодах найдены флавоноидные гликозиды (гиперин, рутин, пастерназид) [27, 28].

В плодах пастернака идентифицировано тринадцать фуранокумаринов (до 2,6 %). Содержание различных фуранокумариновых компонентов варьирует в разных сортах пастернака. Основными являются бергаптен, пимпинеллин, метоксален, изопимпилленин, ксантотоксин, сфондин, императорин и феллоптерин. С помощью полупрепаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии также были выделены биангеликол, геракленин, изобергаптен, биакангелицин, геракле-

нол, псорален и изобиакангелицин. Последнее соединение является новым соединением, обнаруженным в представителе семейства Ариасеae. Сфондин во всех сортах содержится в незначительных количествах, преобладают в основном ксантотоксин и бергаптен [29, 30].

В плодах пастернака содержится до 10 % жирного масла. Из незрелых плодов выделены нестойкие ацетиленовые соединения (полиины). Так же в плодах обнаружены макроэлементы (мг/г): К – 18,70; Са – 10,20; Mg – 3,00; Fe – 0,10 и микроэлементы (PPM): Mn – 0,12; Cu – 0,66; Zn – 0,58; Cr – 0,10; Al – 0,01; V – 0,01; Se – 27,50; Ni – 0,56; Sr – 0,13 и т.д. [8, 12].

Трава пастернака посевного содержит эфирное масло, витамин С, каротин, рибофлавин, тиамин, фолиевую кислоту, фурукумарины [27, 28].

Из-за высокой пищевой ценности и богатого разнообразия биологически активных компонентов в своем составе растение пастернак посевной применяется во многих сферах народного хозяйства [25; 26; 28; 29]:

В кулинарии. Пастернак популярен в кулинарии и в кондитерском производстве, где применяются все части растения (плоды, корень, трава). Корнеплоды растения имеют пряный, сладковатый вкус и слабый аромат. Пастернак употребляют в пищу в свежем, жареном, тушеном и сушеном виде. Свежий и сушеный, измельченный в порошок корень пастернака добавляют в первые блюда, салаты, соусы. Пастернак используют как приправу к мясным и рыбным блюдам. Плоды (семена) добавляют в маринады и соленья. Свежие листья пастернака придают салатам пикантный пряный вкус. Нередко пастернак встречается в овощных консервах и смесях для супов в сухом и замороженном виде [27, 28].

В сельском хозяйстве. Пастернак посевной выращивают в качестве корма для животных, в частности для коров, поскольку такой продукт повышает качество молока, а также откармливаемым волам и свиньям и даже лошадям, которым, как известно, корнеплоды за исключением моркови задаются редко. Пастернак посевной может сохраняться зимой в поле, несмотря на промерзание почвы, и быстро выгонять весной сильную листву, употребляемую в виде зеленого корма. Это же растение во время цветения является отличным медоносом. Мед из пастернака светлый и высокого качества [27, 28].

В косметологии. Благодаря богатому минеральному комплексу и наличию в составе рас-

тения аскорбиновой кислоты, пастернак нашел широкое применение в косметологии. Эфирное масло растения используется при целлюлите, устраняет угревую сыпь и другие воспаления кожи, способствует разглаживанию мелких морщин, обладая антиоксидантными свойствами. Маски на основе корня пастернака оказывают отбеливающий эффект и хорошо питают кожу [27, 28].

В народной медицине. В народной медицине используют корни, семена (плоды) и листья пастернака. Водный настой и отвар корней пастернака, свойства которого представляют лечебную ценность для организма, пьют в качестве отхаркивающего средства для отделения мокроты при бронхитах, плевритах, пневмонии и туберкулезе, применяют в качестве спазмолитического средства при болях различного происхождения, желудочных, почечных и печеночных коликах, подагре. Тертый свежий корнеплод также утоляет приступы боли, используется при желчнокаменной болезни. В средневековой Европе считалось, что «он возбуждает любовь, если щедро его принимают» (Одо из Мена). Пастернак используют при болезнях печени, селезенки, болях в пояснице. Корень растения применяют как диуретическое средство при мочекаменной болезни и водянке. Настой из корня пастернака действует успокаивающее, укрепляет стенки капилляров, снимает спазмы кровеносных сосудов. Пастернак применяют при мышечных судорогах, неврозах, стенокардии, гипертонии, бессоннице. Растение принимают как общеукрепляющее, иммуномодулирующее средство. Спиртовая настойка травы и корней растения помогает избавиться от галлюцинаций и плохого настроения. В народной косметологии отвар корня пастернака или сок сырого корнеплода помогает при облысении, активизирует рост волосных луковиц. Отваром семян (плодов) смазывают пятна от лишая, лечат витилиго.

В официальной медицине. Пастернак посевной является фармакопейным растением Белоруссии. В Индии корень пастернака используется в гомеопатии. В России плоды пастернака посевного (*Fructus Pastinacae sativae*) используются как фотосенсибилизирующее, спазмолитическое средство [27, 28].

В соответствии с отечественной нормативной документацией в плодах контролируются следующие показатели качества: содержание влаги – не более 10 %, содержание суммы фурукумаринов – не менее 1 %, содержание золы общей – не более 6 %, содержание органиче-

ской примеси – не более 2 %, содержание минеральной примеси – не более 1 % [35]. Плоды пастернака посевного используются для получения лекарственных препаратов Бероксан и Пастинацин [29, 31, 32].

Бероксан представляет собой сумму фурукумаринов (ксантотоксин и бергаптен), полученную из плодов пастернака посевного (*Pastinaca sativa* L.). Является фотосенсибилизирующим лекарственным средством. Бероксан показан для лечения витилиго, псориаза, гнездового выпадения волос (гнездовой плешивости) [29].

Пастинацин представляет собой сумму фурукумаринов полученную из плодов пастернака посевного (*Pastinaca sativa* L.) сорта «Студент». Является спазмолитическим лекарственным средством. Пастинацин применяют при коронаро-кардиосклерозах, коронаро-неврозах, при спазмах коронарных сосудов, бронхов, желчевыводящих и мочевыводящих путей [29].

Заготовка сырья

Для пищевых и профилактических целей используется корень пастернака посевного и стебли с листьями, а для лекарственных – его плоды. Для пищевых целей заготавливают только пастернак посевной, дикорастущий пастернак – токсичен, его не используют в кулинарных целях. Качественный корнеплод должен быть белым (чем белее, тем он слаще), твердым (мягкость – это признак начала процесса гниения), без трещин, повреждений и темных пятен [23].

Собирают пастернак поздней осенью, при этом соблюдая меры предосторожности: в жаркую погоду выделяемое из листьев эфирное масло может спровоцировать ожоги на коже. Корнеплоды не моют, а очищают от земли. Срезанная верхушка продлит срок хранения пастернака. Хранят корнеплоды пастернака, присыпав влажным песком в темном, прохладном помещении. Для сушки корнеплоды нарезают соломкой (толщиной около 3 мм), затем сушат в калориферной сушилке при температуре не более 50 °С, периодически помешивая. Полученное сырье сохраняют в закрытых стеклянных банках или в полиэтиленовых пакетах под вакуумом [23].

Плоды пастернака достигают уборочной спелости, когда зонтики из ярко-зеленых становятся бурыми. Созревание плодов и побурение зонтиков в соцветии происходит неодновременно. Перезревшие плоды легко осыплются, поэтому уборку проводят в 2 приема. Сначала срезают первые побуревшие зонти-

ки (около 50 %), а через 1,5–2 недели, когда побуреют все оставшиеся зонтики, растения скашивают целиком и связывают в снопики. Собранные соцветия просушивают и обмолачивают. Обмолоченные плоды перетирают, чтобы освободить их от других частей соцветий, отвеивают и сортируют. Средняя урожайность плодов пастернака 10 ц/га. Плоды хранят в сухих помещениях в мешках. Плоды сохраняют всхожесть 2–3 года [23].

Особенности сбора, сушки и хранения сырья, содержащего кумарины

Заготовку сырья, содержащего кумарины, проводят с соблюдением определенных правил техники безопасности. Кумарины обладают способностью повышать чувствительность кожи к действию УФ-лучей. В солнечную погоду даже незначительное прикосновение к содержащим кумарины растениям может вызвать ожоги. Поэтому в целях соблюдения техники безопасности сбор сырья проводят в сухую, но не солнечную погоду с использованием рукавиц [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имея богатый фурукумарины химический состав, и обладая обеспеченной сырьевой базой, пастернак посевной может считаться перспективным источником фурукумаринов – биологически активных соединений, проявляющих широкий спектр фармакологической активности. Проведение углубленных исследований химического состава пастернака и способов получения из него как индивидуальных соединений, так и экстрактивных препаратов является актуальным и позволит расширить ассортимент лекарственных средств растительного происхождения.

ВЫВОДЫ:

1. Фуранокумарины – производные кумарина, характерные в основном для представителей семейств сельдерейные (Ariaceae) и рутовые (Rutaceae). В настоящее время широко используются для проведения ПУФА-терапии при кожных заболеваниях.

2. В последние годы ведутся многочисленные исследования фуранокумаринов как потенциальных лекарственных средств, обладающих противовоспалительной, противомикробной, фотосенсибилизирующей, противоопухолевой и другими видами активности.

3. Перспективным источником фурукумаринов является пастернак посевной (*Pastinaca*

sativa L.). Это растение широко распространено во флоре России, а также культивируется. Богатый химический состав плодов пастернака позволяет рассматривать их как потенциальный источник новых лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Furanocoumarins: biomolecules of therapeutic interest, studies in natural products / Antonio Del Río, Licio Díaz, David García-Bernal, Miguel Blanquer, Ana Ortuño, Enrique Correal, José María Moraleda // Chemistry. – 2014. – Vol. 43. – P.145–195.
2. Anticonvulsant effects of four linear furanocoumarins, bergapten, imperatorin, oxypeucedanin, and xanthotoxin, in the mouse maximal electroshock-induced seizure model: a comparative study / Jarogniew J. Łuszczki, Marta Andres-Mach, Michał Gleńsk, Krystyna Skalicka-Woźniak // Pharmacological Reports. – 2010. – Vol. 62. – P.1231–1236.
3. Melougha M. Melissa. Dietary furocoumarins and skin cancer: A review of current biological evidence / Melissa M.Melougha, Ock K.Chun // Food and Chemical Toxicology. – 2018. – Vol. 122. – P.163–171.
4. Evaluation of furanocoumarins from seeds of the wild parsnip (*Pastinaca sativa* L. s.l.) / Jorens Kviesis Igrs Kļimenkovs Lauris Arbidans Anton Podjava Māris Kļaviņš Edvards Liepiņš // Journal of Chromatography B. – 2019. – Vol. 1105. – P.54–66.
5. Synthesis of 1H-1,2,3-triazole linked aryl (arylamidomethyl) – dihydrofurocoumarin hybrids and analysis of their cytotoxicity / A. V. Lipeeva, M. A. Pokrovsky, D. S. Baev, M. M. Shakirov, I. Y. Bagryanskaya, T. G. Tolstikova, A. G. Pokrovsky, E. E. Shults // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – Vol.100. – P.119–128).
6. Липеева А. В. Синтетические трансформации пепецидина: диссер. ... к.х.н. – Новосибирск, 2011. – 167 с.
7. Development of a novel furocoumarin derivative inhibiting NF-κB dependent biological functions: Design, synthesis and biological effects / Monica Borgatti, Adriana Chilin, Laura Piccagli, Ilaria Lampronti, Nicoletta Bianchi, Irene Mancini, Giovanni Marzaro, Francesco dall'Acqua, Adriano Guiotto, Roberto Gambari // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 46. – P.4870–4877.
8. Melougha M. Melissa. Furocoumarins: A review of biochemical activities, dietary sources and intake, and potential health risks / Melissa M. Melougha, Eunyong Chob, Ock K. Chuna // Food and Chemical Toxicology – 2018. – Vol. 113. – P.99–107.
9. Breast cancer cell survival signal is affected by bergapten combined with an ultraviolet irradiation / Maria Luisa Panno, Francesca Giordano, Fabrizia Mastroianni, M. Grazia Palma, Viviana Bartella, Amalia Carpio, Saveria Aquila, Sebastiano Andò // FEBS Letters. – 2010. – Vol. 584. – P.2321–2326.
10. Bergapten inhibits liver carcinogenesis by modulating LXR/PI3K/Akt and IDOL/LDLR pathways / Shakti Prasad Pattanayaka, Pritha Bosea, Priyashree Sunitab, Mohd Usman Mohd Siddiquec, Antonio Lapenna // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 108. – P.297–308.

11. Effects of imperatorin on nicotine-induced anxiety- and memory-related responses and oxidative stress in mice / Barbara Budzynska, Anna Boguszewska-Czubara, Marta Kruk-Slomka, Krystyna Skalicka-Wozniak, Agnieszka Michalak, Irena Musik, Grazyna Biala, Kazimierz Glowinski // *Physiology & Behavior*. – 2013. – Volume 122. – P.46–55.
12. A comprehensive review on synthesis and designing aspects of coumarin derivatives as monoamine oxidase inhibitors for depression and Alzheimer's disease / Pravin O. Patil, Sanjay B. Bari, Sandip D. Firke, Prashant K. Deshmukh, Shailesh T. Donda, Dilip A. Patil // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – Volume 21. – P.2434–2450.
13. Implication of coumarins towards central nervous system disorders / Krystyna Skalicka-Wozniak, Erdogan Orhan, Geoffrey A., Cordell, Seyed, Mohammad Nabavi, Barbara Budzynska // *Pharmacological Research*. – 2016. – Vol. 103. – P.188–203.
14. Multifunctional coumarin derivatives: Monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition, anti- β -amyloid (A β) aggregation and metal chelation properties against Alzheimer's disease / Ming Huang Sai-Sai Xie Neng Jiang Jin-Shuai Lan Ling-Yi Kong Xiao-Bing Wang // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – Vol. 25. – P.508–513.
15. Modulation of the UVB-induced lethality by furcoumarins in *Staphylococcus aureus* / Emanuelle B.F. Silva, Ideltônio F. Barbosa, Humberto M. Barreto, José P. Siqueira-Júnior // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2014. – Vol. 130. – P.260–263.
16. Modulation of the antibiotic activity against multidrug resistant strains of coumarins isolated from Rutaceae species / Sara A.L. Madeiro, Nathalie H.P.B. Borges, Augusto L. Souto, Pedro T.R. de Figueiredo, Jose P. Siqueira-Junior, Josean F. Tavares // *Microbial Pathogenesis*. – 2017. – Vol. 104. – P.151–154.
17. Furocoumarins and coumarins photoinactivate *Colletotrichum acutatum* and *Aspergillus nidulans* fungi under solar radiation / Henrique D. de Menezes, Ana Pereira, Guilherme T.P. Brancini, Helton Carlos de Leão, Nelson S. Massola Júnior, Luciano Bachmanne, Mark Wainwright, Jairo Kenupp Bastos, Gilberto U.L. Braga // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2014. – Vol. 131. – P.74–83.
18. Anti-inflammatory and proresolution activities of bergapten isolated from the roots of *Ficus hirta* in an in vivo zebrafish model / Yi Yanga, Kangdi Zheng, Wenjie Mei, Yandong Wang, Chuqin Yua, Bangwei Yud, Shanbin Deng, Jinhua Hu // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2018. – Vol. 496. – P.763–769.
19. Bergapten prevents lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 cells through suppressing JAK/STAT activation and ROS production and increases the survival rate of mice after LPS challenge / Yi Zhoua Jing Wanga Weidong Yanga Xiaowen Qia Lei Lana Lan Luob Zhimin Yin // *International Immunopharmacology*. – 2017. – Vol. 48. – P.159–168.
20. Bergapten suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis and ovariectomy-induced osteoporosis via suppression of NF- κ B and JNK signaling pathways / Guiping Chena, Qiang Xua, Min Daia, Xuqiang Liu // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2019. – Vol. 509. – P.329–334.
21. Antiviral effect of compounds derived from *Angelica archangelica* L. on Herpes simplex virus-1 and Coxsackie virus B3 infections / Barbara Rajtar, Krystyna Skalicka-Wozniak, Łukasz Świątek, Agnieszka Steca, Anastazja Boguszewska, Małgorzata Polz-Dacewicz // *Food and Chemical Toxicology*. – 2017. – Vol. 109. – P.1026–103.
22. Все о лекарственных растениях на ваших грядках / под ред. Раделова С. Ю. – СПб: «СЗКЭО», 2010. – С.183. – 224 с.
23. Атлас лекарственных растений России / под ред. профессора Быкова В.А. – М.: ВИЛАР, 2006. – С.345.
24. Атлас основных видов сорных растений России / В. Н. Шептухов, Р. М. Гафуров, Т. В. Папаскири [и др.] – М.: Колос С, 2009. – 192 с.
25. Биологически активные вещества растительного происхождения // Российская Академия наук. – М.: Наука, 2001. – С.337.
26. Гизатулин А.Н. Лекарственные растения в народной и народной медицине / Гизатулин А.Н., Гизатулина Ф.Т. – Троицк, 1999. – С.117–119.
27. *Pastinaca sativa* L. (*P. sylvestris* Mill.) — Пастернак посевной / И. А. Губанов [и др.] // Иллюстрированный определитель растений Средней России. В 3 т. – М.: И-во науч. изд. КМК, Ин-т технолог. иссл., 2003. – Т. 2. Покрывтосеменные (двудольные: раздельнолепестные). – С. 639.
28. Пастернак луговой (пастернак обыкновенный) – *Pastinaca sativa* L. / В. Н. Шептухов, Р. М. Гафуров, Т. В. Папаскири [и др.] // Атлас основных видов сорных растений России. – М.: Колос, 2009. – С.125. – 192 с.
29. Лекарственные средства из растений (опыт ВИЛАР): научное издание / С.А. Вичканова, В.К. Колхир, Т.А. Сокольская [и др.]. – М.: Адрис, 2009. – 432 с.
30. Косман В.М. Информационное обеспечение для идентификации фенольных соединений растительного происхождения. Кумарины и фурукумарины / Косман В.М., Зенкевич И.Г., Комисаренко Н.Ф. // Растительные ресурсы. – 1997. – Т. 39. – Вып. 3. – С.32–37.
31. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
32. Авторское свидетельство. 226099 СССР. Способ получения бероксана / Максютин Н.П., Колесников Д.Г., Зайченко В.М. – опубл. 1968. – № 28. – С. 64.
33. Inhibition of rat brain monoamine oxidase activities by psoralen and isopsoralen: implications for the treatment of affective disorders / L.D. Kong, R.X. Tan, A.Y. Woo, C.H. Cheng // *Pharmacol Toxicol*. – 2001. – Vol. 88(2). – P.75–80.
34. Monoamine oxidase inhibitory coumarins from the aerial parts of *Dictamnus albus* / Seon Hwa Jeong, Xiang Hua Han, Seong Su Hong, Ji Sang Hwang, Ji Hye Hwang, Dongho Lee, Myung Koo Lee, Jai Seup Ro, Bang Yeon Hwang // *Archives of Pharmacol Research*. – 2006. – Vol. 29. – P.1119.
35. ФС 42-2548-88 Плод пастернака посевного.

Адрес автора

К.м.н. Ферубко Е.В., заведующая отделом экспериментальной и клинической фармакологии eferubko@yandex.ru