

УДК: 547.21:615.015.4

DOI 10.36305/2712-7788-2022-4-165-82-96

ПОЛИЦЕТИЛЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РАСТЕНИЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИЗУЧЕНИЯ

Дмитрий Алексеевич Коновалов

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России

357532, г. Пятигорск, Ставропольский край, проспект Калинина, 11

E-mail: d.a.kononov@pmedpharm.ru

В статье представлены современные данные по изучению полиацетиленовых соединений растительного происхождения. Полиацетилены формируют отчетливую специализированную группу природных соединений, которые обнаружены в 24 семействах высших растений, причём в наибольшем количестве и разнообразии в семействах Asteraceae, Apiaceae, Araliaceae, Campanulaceae, Olacaceae, Pittosporaceae и Santalaceae. Статья содержит информацию о структуре, физико-химических свойствах, особенностях накопления и локализации в органах и частях растений, биосинтезе, динамике накопления, обнаружении, выделении и идентификации, а также об основных фармакологических свойствах растительных полиацетиленов. Представленная информация может быть использована и для разработки методик установления подлинности и оценки качества лекарственного растительного сырья, содержащего полиацетилены в качестве основной группы действующих веществ. Обсуждаются перспективы дальнейшего изучения этих соединений как существенного резерва для поиска и разработки новых лекарственных средств. Отмечается необходимость направленных селекционных, генетических исследований по получению новых сортов лекарственных растений – источников новых видов лекарственного растительного сырья, содержащего полиацетиленовые соединения.

Ключевые слова: полиацетилены; методы анализа; фармакологические свойства

Природными полиацетиленами (ацетиленами, полиинами) называют низкомолекулярные соединения, содержащие в своей структуре две или более тройные связи. В широком смысле полиацетилены – соединения, имеющие хотя бы одну тройную связь, и биогенетически происходящие из полиацетиленовых предшественников (полиацетиленовых жирных кислот) (Dembitsky, 2006; Christensen, Jakobsen, 2008; Коновалов, 2014 а, б). Название данной группы природных соединений сложилось исторически и не связано с веществами полиацетиленовой структуры синтетического происхождения.

Полиацетилены являются относительно нестабильными, химически и биологически активными соединениями, которые обнаружены в растениях, грибах, микроорганизмах и морских беспозвоночных (Christensen, 1998).

Современные фармакологические исследования показали, что полиацетилены обладают полифункциональным действием на организм человека, включая антибактериальную, противогрибковую, гепатопротекторную, противоопухолевую, нейропротективную, гипополипидемическую, гипогликемическую, противовирусную и ренопротекторную активность. Установлено и иммуностимулирующее влияние, связанное с определённой аллергенностью некоторых из этих веществ. Поэтому без сомнения полиацетилены представляют интерес для фармации и медицины (Коновалов, 2014а; Christensen, 2020).

Распространение полиацетиленов в растительном мире. Полиацетилены формируют отчетливую специализированную группу природных соединений, которые обнаружены в 24 семействах высших растений.

Исторически первыми данными о растительных ацетилене, можно считать сведения об отравлении видами болиголова, омежника, поскольку именно ацетилены

источники высокой токсичности этих растений (Насухова, Коновалов, 2014). Первые научные данные по полиацетиленам были получены Ф.В. Землером, который в 1889 г. выделил ненасыщенное вещество из вида рода Колючник. Систематическое исследование этой группы природных соединений началось в 30-40-е гг. XX века и связано с именами отечественных и зарубежных исследователей, таких как В.В. Вильямс, В.П. Гольмов, Н.М. Афанасьев, Н.А. Сёренсен. С начала 60-ых до конца 80-ых гг. XX столетия благодаря появлению и интенсивному развитию новых физико-химических методов анализа активность в изучении природных ацетиленов существенно возросла. Кроме того, были разработаны методы органического синтеза, позволяющие получать эти соединения. Этот 25-летний всплеск активности исследований в области изучения биогенеза, выделения и синтеза природных ацетиленов связывают с исследованиями групп Джонса (E.R.H. Jones) (1911-2002) и Больмана (F.Bohlmann) (1921-1991) (Насухова, Коновалов, 2014).

В 24 семействах высших растений идентифицированы более 2500 различных ацетиленов и биогенетически связанных веществ. Большинство этих соединений обнаружены в семи семействах цветковых растений: Asteraceae, Apiaceae, Araliaceae, Campanulaceae, Olacaceae, Pittosporaceae и Santalaceae (Bohlmann *et al.*, 1973; Bohlmann, 1988). Большинство полиацетиленов характеризуются углеводородной цепью, состоящей из 9–42 атомов углерода. Они представляют собой алифатические, алициклические и ароматические структуры, содержащие, кроме углерода и водорода, кислород, а иногда также азот и серу. В зависимости от присутствия конкретных функциональностей их классифицируют, выделяя тиофены, тиарубрины, тиоэфиры, сульфоксиды, сульфоны, алкамиды, сложные эфиры спироацеталенола, фураны / пираны, тетрагидропираны и ароматические соединения (Коновалов, 2014а). У растений достаточно часто полиацетиленовые соединения присутствуют в гликозидной форме. При этом моносахаридный углеводный остаток, практически всегда представлен глюкопиранозой. Гликозиды полиацетиленов также чувствительными к кислороду, свету, теплу и pH, т.е. характеризуются низкой химической стабильностью (Santos *et al.*, 2022). Содержание ацетиленов в разных растениях, их органах и частях варьируют от 10^{-6} до 1% в пересчёте на свежее сырьё. Локализация этих веществ в специфических тканях согласуется с их функциями вторичных метаболитов. Их количественные характеристики в конкретных органах и тканях растений существенно варьируют. Это обусловлено тремя ведущими факторами:

- 1) сохранением в экзо- и эндогенных секреторных структурах (складирование), как потенциально токсичных защитных соединений;
- 2) перемещением мобильных видов ацетиленов локально при соответствующих стимулах;
- 3) пассивным, системным транспортом этих молекул в процессе их деградации после того, как потребность в них исчерпана.

Большое количество растений семейства Apiaceae, используемых для пищевых целей, таких как морковь, сельдерей, фенхель, петрушка и др., содержат биоактивные полиацетилены (Christensen, Brandt, 2006). В последние 25 лет произошли существенные изменения в объёме и направлении исследований природных ацетиленовых соединений. Существенное расширение изучения этих веществ обусловлено их уникальной химической структурой, а также их потенциальными физиологическими и фармакологическими свойствами. Современные исследования в области синтеза ацетиленов позволяют говорить о реальных перспективах разработки новых эффективных лекарственных средств на основе этого класса природных соединений.

Революция в области молекулярной биологии позволила интенсивно изучить

процессы биосинтеза этих соединений. Большое структурное разнообразие, наблюдаемое среди полиацетиленов, обусловлено различными путями их биосинтеза. В настоящее время уже не вызывает сомнения факт, что полиины, как правило, сопутствуют эфирным и жирным маслам в местах их локализации в растениях.

Сравнение структур полиацетиленов и ненасыщенных жирных кислот, таких как олеиновая, линолевая, крепениновая и дегидрокрепениновая (рис. 1) даёт возможность предположить, что большинство полиацетиленов биосинтезируется на их основе (Minto, Blacklock, 2008). Существуют также примеры некоторых полиацетиленов, являющихся производными каротиноидов и других терпеноидов. Биохимические эксперименты с введением ^{14}C - и ^3H -меченных предшественников подтвердили эти предположения (Коновалов, 2014а).

Главным источником синтеза жирных кислот, участвующих в ацетиленовом биосинтезе, является фосфатидилхолин, находящийся в мембранах эндоплазматического ретикулума. Именно здесь происходит образование ненасыщенных углерод-углеродных связей, локализация которых определяется участвующей в процессе дезатуразой (липоксигеназой). Первый шаг в биосинтезе полиацетиленов – дегидрирование олеиновой кислоты до линолевой и далее до крепениновой кислоты. Дегидрирование крепениновой кислоты приводит к ди- и трииновым C_{18} -кислотам (рис. 1). При последующем α - и β -окислении и других окислительных реакциях из них образуются предшественники полиацетиленов с различной длиной цепи, на основе которых биосинтезируется большое разнообразие соединений этого класса (рис. 1) (Коновалов, 2014а).

Полиацетилены синтезируются растениями *de novo* как фитоалексины в ответ на микробное воздействие, состояние болезни или абиотический стресс (например, УФ-излучение, соли металлов, детергенты и пр.), являясь частью их химической защиты (Ebel, 1986; Mullins *et al.*, 2021).

Локализация полиацетиленов в растениях. Полиацетилены обнаружены в различных органах растений. Во всей надземной части полиацетилены содержат василек синий (*Centaurea cyamus*), василек шероховатый (*C. scabiosa*), ромашка непахучая (*Matricaria inodora*), полынь эстрагон (*Artemisia dracuncululus*) и др. В подземных органах полиацетиленовые соединения локализуются в таких растениях, как пырей ползучий (*Agropyrum repens*), колючник бесстебельный (*Carlina acaulis*) и др.

Цветки астровых в наибольшем количестве накапливают циклические полиацетилены: ароматические (содержащие циклы бензола, фурана, тиюфена и кумарина) и неароматические (пираны, спирокетали). Некоторые виды этого семейства производят вещества (например, простые тиюфены), биогенетически происходящие из алкинов, но не содержащие ацетиленовых связей.

Исследование распределения фалькаринола и фалькариндиола в корнях моркови и американского женьшеня (*Panax quinquefolium*), показало, что они преимущественно сконцентрированы в смолосодержащих каналах в пределах тканей – перидерма / перициклическая паренхима, залегающих по всей длине корня (рис. 2) (Baranska *et al.* 2006; Garrud, Lewis, 1978; Garrud, Lewis, 1979). Более высокие концентрации фалькариндиола обнаруживались в верхней части корня (перидерме и флоэме), тогда как фалькаринол более однородно распределен по всему корнеплоду (Czera, Hofmann, 2004). В культурной моркови этот полиацетилен накапливался в молодой вторичной флоэме, а в дикой моркови (*Daucus carota* ssp. *maritimus*) преобладал фалькариндиол. Он однородно распределен по всей флоэме (Baranska *et al.*, 2005; Baranska, Schulz, 2005).

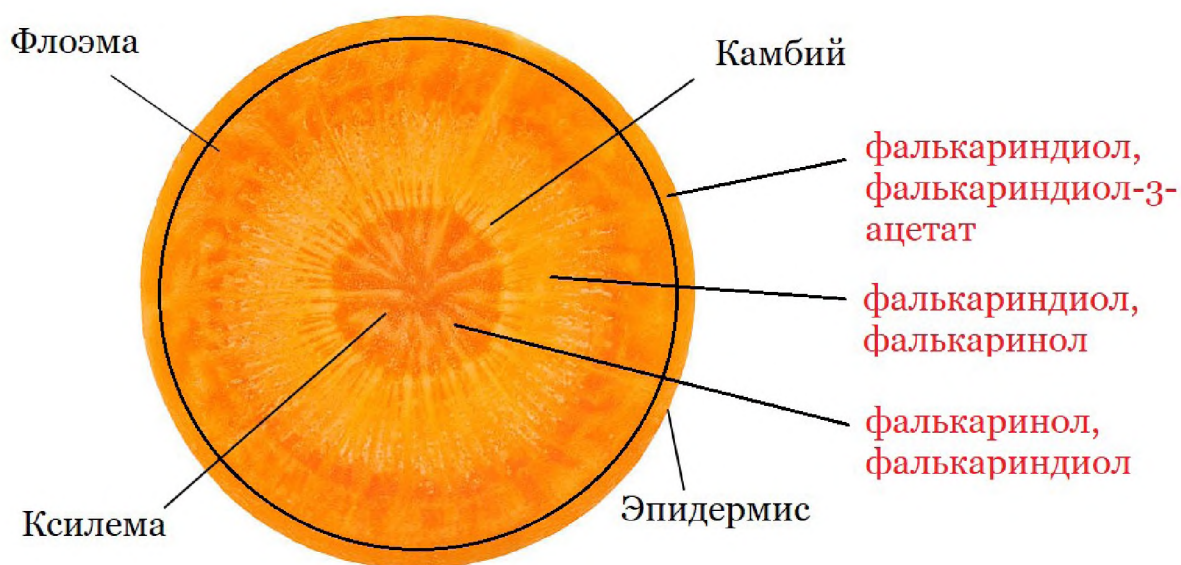


Рис. 2 Локализация основных полиацетиленов в корнеплодах *Daucus carota* L.

Fig. 2 Localization of the main polyacetylenes in the roots of *Daucus carota* L.

Основными компонентами эфирного масла полыни метельчатой являются ароматические полиацетиленовые соединения – капиллин, капиллен и капиллол (рис. 3, табл. 1).

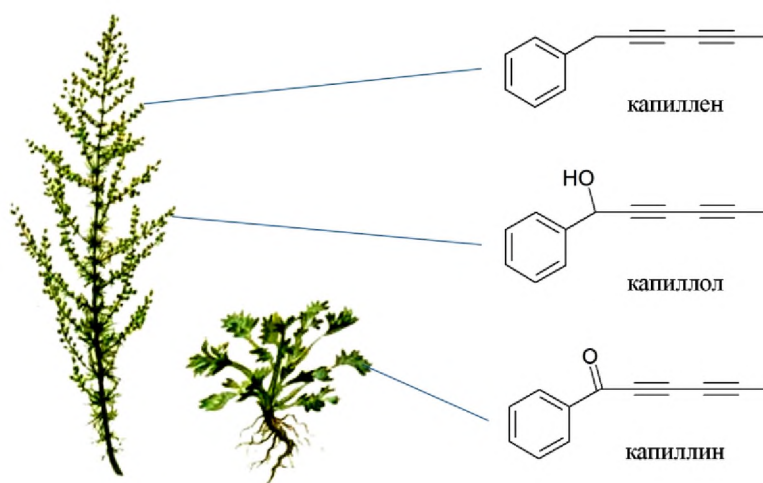


Рис. 3 Локализация ароматических полиацетиленов в надземной части *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.

Fig. 3 Localization of aromatic polyacetylenes in the aerial parts of *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.

Таблица 1

Динамика накопления полиацетиленов в надземной части полыни метельчатой

Table 1

Dynamics of accumulation of polyacetylenes in the aerial part of wormwood paniculata

Фаза развития Phase development	Содержание в эфирном масле (в об. %) Content in essential oil (in vol. %)								
	капиллен / capillen			капиллин / capillin			капиллол / capillol		
	листья leaves	соцветия inflorescence	стебли stems	листья leaves	соцветия inflorescence	стебли stems	листья leaves	соцветия inflorescence	стебли stems
Вегетативная: / Vegetative:									
розетка листьев rosette of leaves	42,0			45,0			0,2		
рост репродуктивных побегов growth of reproductive shoots	48,5		63,0	30,0		8,1	0,5		-
Бутонизация: / Budding:									
начало / beginning	60,1	-	70,0	10,7	-	9,0	0,7	-	0,1
массовая / mass	73,8	67,0	75,1	8,0	7,9	9,0	0,9	0,5	0,1
Цветение / Bloom									
начало / beginning	-	77,1	79,8	-	4,4	5,8	0,9	0,7	0,1
массовое / mass blooming	-	74,5	77,3	-	4,1	4,6	0,8	1,2	0,1
Плодоношение Fruiting	-	12,1	4,4	-	0,9	0,9	-	0,5	-

Изучение динамики накопления этих соединений в процессе роста и развития (в основные фазы вегетации) этого вида полыни показало определённую зависимость, которая, вероятно, обусловлена функциями этих компонентов в растении.

Как следует из представленных данных (Konovalov, Chelombit'ko, 1991; Коновалов, 2000), максимальное содержание капиллина обнаружено в розеточных листьях (45%). С развитием растения оно уменьшается до 8%. Содержание капиллена, напротив, возрастает и достигает максимума в период массовой бутонизации (73,8%). Наибольшее содержание капиллола отмечается в листьях и соцветиях в фазы бутонизации и цветения.

Обнаружение, выделение, разделение и идентификация полиацетиленов. Большинство полиацетиленов являются термически нестабильными и разлагаются при воздействии тепла, света, химических факторов и т.д. Поэтому при экстракции, обнаружении и выделении этих веществ используют щадящие методы. Полиацетилены обычно извлекают из свежего или воздушно-сухого растительного материала органическими растворителями, такими как гексан, диэтиловый эфир, этилацетат, метилхлорид (дихлорметан) или метанол. Затем, экстракты хроматографически делят на фракции, содержащие полиацетилены различной полярности.

Для разделения и выделения полиацетиленов используется несколько методов, из которых колоночная хроматография (КХ) или её оптимизированный вариант флэш-хроматография, тонкослойная хроматография (ТСХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с различными детекторами являются наиболее

используемыми.

Для идентификации и количественного определения полиацетиленов в растительном сырье применялись различные модификации тонкослойной хроматографии, УФ и рамановской спектроскопии, высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием УФ, диодно-матричного и масс-спектрометрического детектора (Коновалов и др., 1992; Singh *et al.*, 2020).

Наличие в полиацетиленах сопряженных ненасыщенных связей легко обнаруживается по интенсивности и характеру поглощения в УФ области спектра (рис. 4). УФ спектр этих соединений обычно характеризуется максимумами поглощения в диапазоне 200-410 нм (380 нм типичная полоса) с относительно высокими коэффициентами экстинкции (ϵ до 350×10^3) (Singh *et al.*, 2020). Поэтому присутствие большинства полиацетиленов легко определить в растительных экстрактах, отдельных фракциях, эфирных маслах УФ спектроскопией даже при очень низких концентрациях. Применение этого метода может не только предоставить полезную информацию о структуре полиацетиленов, но и использоваться для обнаружения и количественного определения этих веществ (Singh *et al.*, 2020).

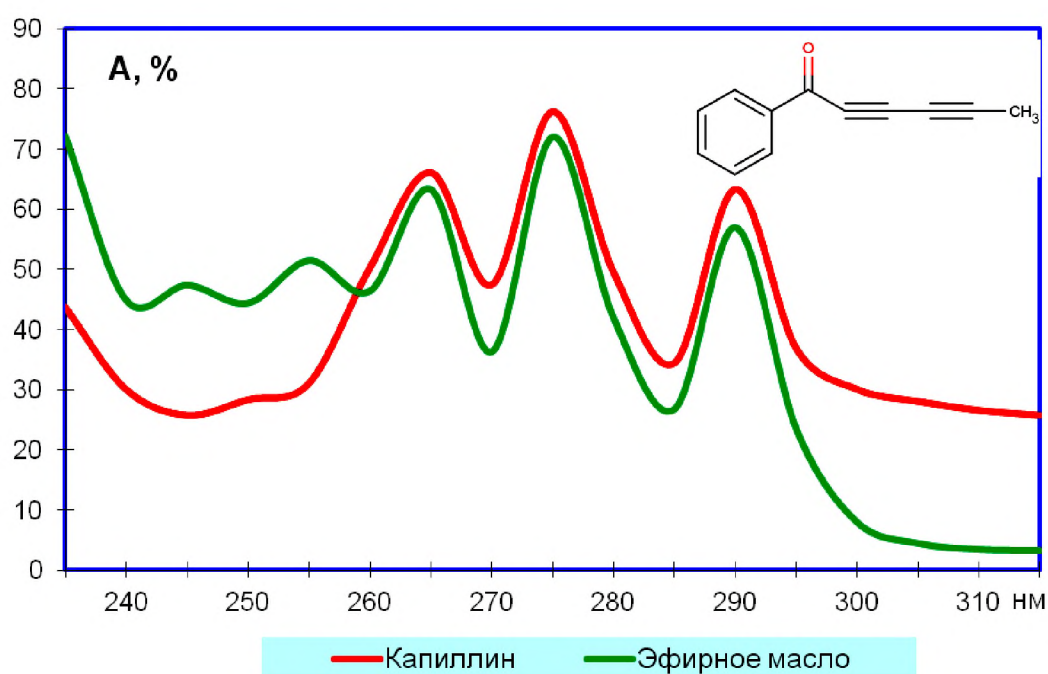


Рис. 4 УФ спектры капиллина и эфирного масла *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.
Fig. 4 UV spectra of capillin and essential oil of *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit.

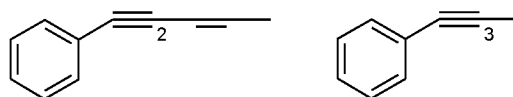
Хроматографическое разделение полиацетиленов обычно выполняется на силикагеле, причём наиболее часто используется силикагель с размером частиц 40-60 мкм (Природные ..., 2021). При элюировании этих веществ чаще всего используют растворители или системы растворителей с увеличивающейся полярностью, например, н-гексан или петролейный эфир с последующим добавлением диэтилового эфира, этилацетата или дихлорметана (Природные ..., 2021).

Для разделения более полярных полиацетиленов, таких как полиацетиленовые гликозиды, на ТСХ с силикагелем лучше использовать мобильные фазы с CH_2Cl_2 и метанолом (Природные ..., 2021). Очищенные вещества затем анализируют методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и другими спектроскопическими методами, для выяснения их химической структуры.

Лучшие результаты разделения для большинства природных полиацетиленов были получены на ТСХ пластинках с силикагелем. Однако, возможность использования алюминия оксида (Al_2O_3) для разделения этих веществ была также исследована (Природные ..., 2021). Высокая скорость разложения полиацетиленов на этом сорбенте не позволяет использовать его как в случае аналитической ТСХ, так и при КХ.

По данным некоторых исследователей использование пластин силикагеля, пропитанных кофеином, позволяет достаточно хорошо отделить полиацетиленовые углеводороды от других относительно полярных веществ. Кроме того, было установлено, что кофеин обеспечивает защиту этих соединений от разложения на пластинках (Природные ..., 2021).

Комплексообразующие свойства кофеина использовались, чтобы отделить полиацетиленовые углеводороды близкой структуры, отличающиеся незначительно числом или положением π -электронов. Электронная система молекулы кофеина способна взаимодействовать с π -электронами ненасыщенных веществ. Например, ароматические полиацетилены, которые часто встречаются в сложной смеси веществ в видах родов *Bidens* и *Dahlia* (Asteraceae) и не могут быть разделены препаративной ТСХ, но при обработке пластинок 10% раствором кофеина далее легко разделяются (Природные ..., 2021).



Однако, применение кофеина для разделения веществ ограничено полярностью используемых растворителей. Колонки и пластинки, обработанные кофеином, применяют при использовании неполярных и мало полярных растворителей. Кофеин растворяется в диэтиловом эфире, этилацетате и большинстве полярных растворителей. В таких растворителях кофеин перемещается по сорбенту на пластинке впереди полиацетиленов, поэтому его влияние на процесс разделения веществ незначительно. Как правило, элюирующая система растворителей не должна содержать более 10% диэтилового эфира в *n*-гексане или петролейном эфире. Множество полиацетиленовых веществ, встречающихся в природе, являются мало полярными веществами с небольшими различиями в их π -электронных системах, поэтому использование пропитанных кофеином пластинок для ТСХ является важным условием для разделения разных групп полиацетиленов, включая углеводороды, сложные эфиры, альдегиды, кетоны и серосодержащие вещества (Природные ..., 2021).

Многие из полиацетиленов являются фотоактивными веществами, поэтому облучение пластинок для ТСХ солнечным или УФ светом в течение нескольких минут легко их визуализирует.

Для визуализации разделенных на пластинках ТСХ веществ можно использовать нейтральный раствор калия перманганата (KMnO_4), распыляемого на пластинки. Этот реактив окисляет большинство органических веществ. Для очень ненасыщенных веществ, таких как полиацетилены, окисление происходит очень быстро, в отличие от насыщенных веществ. Это позволяет получить исходную важную информацию о типе присутствующих в экстрактах или фракциях веществ.

Для окраски зон адсорбции полиацетиленовых веществ на пластинках для ТСХ использовались также реактивы, содержащие ванилин, *n*-диметиламинобензальдегид или анисовый альдегид, в растворах этилового спирта и серной кислоты. Эти реактивы использовались при исследовании полиацетиленовых алкамидов в экстрактах из корней и надземных частей различных видов эхинацей (*Echinacea angustifolia*, *E.*

pallida и *E. purpurea*) на пластинках для ТСХ с диоксидом кремния в системе *n*-гексан - этилацетат (2:1). Несмотря на сложный состав смеси в каждом из экстрактов, эти виды растений можно легко отличить по составу содержащихся в них алкамидов. Алкамиды, полиеновые и полиацетиленовые кетоны обнаруживаются после проявления анисовым альдегидом в серной кислоте (Природные ..., 2021).

Как известно многие полиацетилены проявляют противогрибковые и антибактериальные свойства. Полиацетилены с такими свойствами могут быть идентифицированы в экстрактах/фракциях из растительного сырья с помощью тонкослойной биоавтографии.

Биоавтография на ТСХ пластинках включает проведение анализа в соответствующем растворителе и последующем их высушивании. Питательная среда с инокулированными в неё микроорганизмами распыляется на пластинах. При использовании, например, фитопатогенного гриба – *Cladosporium cuscumerinum* бело-окрашенные области ингибирования видимы на сером фоне грибковых спор после инкубации (Hostettmann, Marston, 2002). Эта методика позволила идентифицировать дегидрофалькаринол и дегидрофалькариндиол, как главные противогрибковые вещества *Artemisia borealis* (Wang *et al.*, 1990). Биоавтографическая ТСХ также использовалась при идентификации фалькаринола и фалькариндиола как главных антибактериальных веществ дихлорметанового экстракта *Chaerophyllum aureum* (Rollinger *et al.*, 2003).

Преимущество биоавтографического метода ТСХ состоит в возможности одновременного определения биологической активности отдельных пятен (веществ) на пластинке. Это облегчает обнаружение биологически активных компонентов и помогает разработке последующей стратегии их выделения с помощью препаративной ТСХ, КХ или ВЭЖХ. Пока биоавтографическая ТСХ применялась только для изоляции противогрибковых и антибактериальных полиацетиленов, но может также использоваться для идентификации полиацетиленов с другими биологическими активностями, что, несомненно, подразумевает использование других реактивов.

Развитие бесконтактных, неинвазивных технологий исследования – важный современный этап развития аналитических технологий. Рамановская спектроскопия и особенно 2D картирование являются мощным методом анализа соединений растительного происхождения. В настоящее время этот метод широко используется для идентификации различных классов химических компонентов растений, в том числе и полиацетиленов (Baranska, Schulz, 2005). Вещества могут быть идентифицированы этим методом *in situ* в образцах свежего растительного сырья без предварительной пробоподготовки. Отдельные полиацетилены, накапливающиеся в тканях растений, могут быть обнаружены даже при сравнительно низком содержании 0,01-0,1 г/100 г свежего сырья. Рамановские спектры диацетиленов характеризуются сильным поглощением в области 2200-2300 см⁻¹ ввиду валентных колебаний -C≡C-C≡C- группировки. Таким образом, данный метод позволяет визуализировать локализацию полиацетиленов в тканях растительного сырья.

Рамановский спектр, измеренный *in situ* (местно) в корне женьшеня (рис.5.), показывает характерное поглощение полиацетиленов при 2237 см⁻¹. Спектры соединений измерены непосредственно в растительной ткани поперечного среза свежего сырья женьшеня. Сигнал ацетиленов ярко выражен и хорошо отделяется от сигналов других групп, т.е. воздействие на спектр поглощения биологического матрикса ясно отличимо (Baranska *et al.*, 2006).

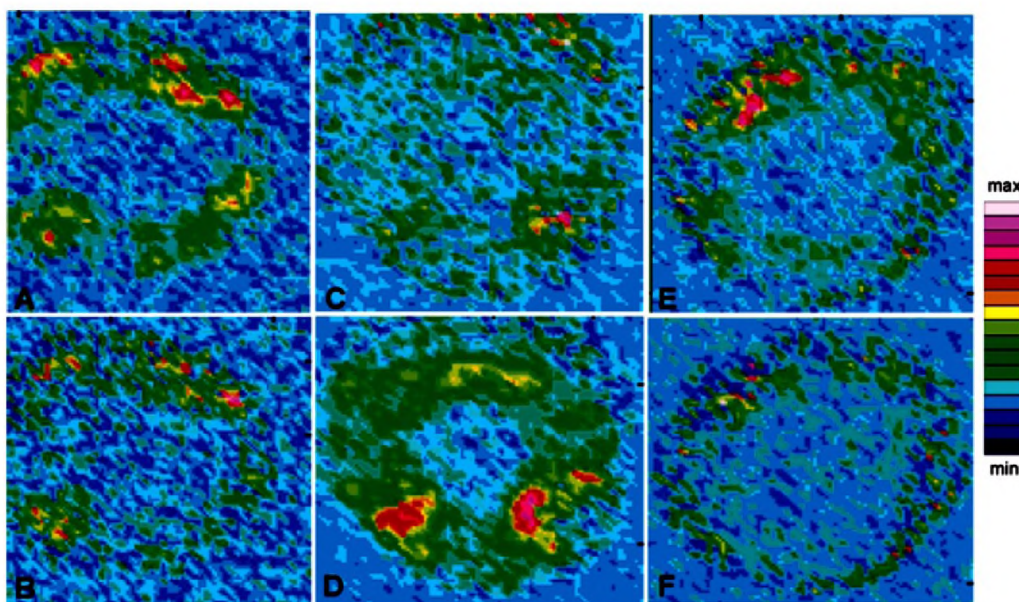


Рис. 5 Рамановская спектроскопия корня женьшеня *in situ* (Baranska *et al.*, 2006)

Fig. 5 Raman spectroscopy of ginseng root *in situ* (Baranska *et al.*, 2006)

Биологическая активность природных полиацетиленов. Полиацетиленовые соединения обладают высокой биологической активностью и участвуют в разнообразных взаимодействиях между растениями и связанной с ними биотой. Сюда можно отнести биохимическую адаптацию растений к растительноядным животным и биохимические аспекты отношений между растениями, растениями и микроорганизмами, растениями и насекомыми (Харборн, 1985).

При взаимоотношении с насекомыми полиацетилены растений могут выполнять как положительную, так и отрицательную роль. Так, например, ароматический полиацетилен, обнаруженный в *Coreopsis tinctoria* Nutt., является основным хромофором цветков, привлекающим определенную группу насекомых-опылителей (Коновалов, 1996). Однако, эти вещества могут быть использованы растением и для защиты от некоторых видов энтомофауны. Причем более специализированный способ защиты растений от насекомых состоит в образовании на поверхности листьев железистых волосков, или трихом, в которых концентрируются данные соединения. Токсины трихом могут освобождаться в тот момент, когда насекомое садится на растение или когда оно начинает его повреждать. В обоих случаях это предотвращает обгрызание растения насекомым (Харборн, 1985). Пример тому – инсектицидные свойства капиллена или капиллина (Коновалов, 1996). Эти вещества содержатся в эндогенных и экзогенных секреторных образованиях некоторых видов *Artemisia* L.

В ходе борьбы за существование высшие растения конкурируют между собой в экосистемах за влагу, свет и питательные вещества почвы. Из вторичных метаболитов применительно к аллелопатии рассматривали в основном терпены и фенольные соединения (Харборн, 1985). Современные исследования по этому вопросу показывают, что в аллелопатических взаимодействиях активную роль играют и полиацетилены. У некоторых кустарниковых и травянистых представителей сем. Asteraceae выделяются полиацетилены, которые, попадая в почву, подавляют рост соседних видов (Харборн, 1985). Так, ароматический полиацетиленовый углеводород – капиллен, полученный из корней *Artemisia capillaris* Thunb., ингибирует прорастание семян проса, капусты, моркови, *Viola tricolor* L. при концентрации в почве 1,23 мг/см² (Коновалов, 1996).

У биосинтетически близкого к ароматическим полиацетиленам изокумарина капиллярина установлена эстрогенная активность (Растительные ..., 1993).

Фармакологические свойства, токсичность, биодоступность. Современные исследования фармакологических свойств полиацетиленовых соединений показали, что они обладают широким спектром биологической активности, включая противовоспалительную, цитотоксическую, иммуномодулирующую, нейропротективную, антидепрессивную, гипогликемическую, противовирусную, антибактериальную, противогрибковую, гепатопротекторную и ренопротекторную активность. Растения, содержащие полиацетилены, рассматриваются в качестве ценных источников лекарственного растительного сырья, перспективная биоактивность которого доказана результатами многочисленных *in vitro* и *in vivo* исследований в отношении различных линий раковых клеток человека, хронических воспалительных реакций, центральной нервной системы, эндокринных нарушений и микробных инфекций (Коновалов и др., 2013; Коновалов, 2014; Christensen, 2020; Коновалов и др., 2022; Xie, Wang, 2022).

В отличие от других фитохимических веществ, мало что известно о пищеварении и метаболизме полиацетиленов в организме. Фармакокинетические исследования, выполненные на отдельных индивидуальных соединениях, фракциях и извлечениях пока немногочисленны. Низкое содержание полиацетиленовых соединений, их структурное разнообразие, высокая реакционная способность и матричные помехи, в основном, затрудняют обнаружение этих веществ и их гликозидов при подобных исследованиях.

Исследования некоторых полиацетиленов *in vivo* показали, что, например, панакситриол при введении крысам (перорально в дозе 1 мг/кг) обнаруживается в плазме через 25 минут в концентрации 50 нг/мл (Saita *et al.*, 1994). После употребления добровольцами 800 мл морковного сока, содержащего 28 мг фалькаринола, с хлебом и маслом, в их плазме крови концентрации фалкаринола составляли 6-15 нг/мл в плазме крови (Hansen-Møller *et al.*, 2002). В подобном испытании с 14 добровольцами, получавшими морковный сок в количестве 300, 600 и 900 мл (с содержанием фалкаринола 4, 8 и 12 мг соответственно), фалкаринол обнаруживался уже через 30 минут, достигая максимальных (от 1 до 2,5 нг/мл) концентраций через 2 часа и возвращаясь к исходному уровню через 8 часов (Haralddóttir *et al.*, 2002).

Однако до сих пор судьба полиацетиленовых соединений после их обнаружения в плазме крови не изучена настолько, чтобы понимать в каких тканях организма они накапливаются, как метаболизируются и как выделяются.

Из данных Warner S.R. (Warner *et al.*, 2016) следует, что полиацетилены (фалькаринол и фалькариндиол-3-ацетат) обнаруживаются в крови добровольцев после употребления цельной (сваренной) моркови. При этом использовались достаточно очищенные стандарты фалкаринола и фалькариндиол-3-ацетата. Отмечая определённые расхождения в полученных результатах между участниками в этом исследовании, которые могут быть обусловлены различиями в эффективности пищеварения, микрофлоре кишечника и способности к абсорбции, авторы указывают, что количество обнаруживаемого фалькариндиол-3-ацетата по сравнению с фалькаринолом было намного выше (в 2,5 раза). По мнению авторов, это может быть связано с возможным превращением фалкаринола в фалькариндиол-3-ацетат во время пищеварения.

Исследование низкополярного экстракта, полученного из лекарственного средства традиционной китайской медицины – порошка Хиаоуао показало, что его основные ингредиенты включали, в том числе и полиацетиленовые соединения: лигустилид, (2Z,8Z,10E)-пентадекатриен-4,6-диин-1-ол (1), (2Z,8E,10E)-пентадекатриен-4,6-диин-1-ол (2), (2Z,8Z,10E)-гептадекатриен-4,6-диин-1-ол (3) и

буплеуринол (4) (Gao *et al.*, 2019). Фармакокинетический анализ показал, что полиацетилены 2 и 4 быстро и широко распределялись в тканях и легко преодолевали гематоэнцефалический барьер.

Небольшое количество исследований биодоступности и фармакокинетики, проведенных ранее, позволяют предположить, что полиацетилены быстро удаляются из плазмы крови (Warner *et al.*, 2016). Было показано, что фалькаринол выводится из организма человека в течение 8 часов (Haraldsdóttir *et al.*, 2002), а панакситриол, родственный полиацетилен, имеет средний период альфа-полужизни в сыворотке крови (начальный клиренс из крови в ткани) 5 минут, а β -период (элиминация за счет метаболизма и выведения) составляет 51,1 минуты (Saita *et al.*, 1994).

Некоторые полиацетилены считаются нейротоксичными в высоких концентрациях. Так, обнаруженные в вилах рода *Bupleurum* семейства *Ariaceae* ацетилбуплевротоксин, буплеуротоксин и энантотоксин, обладают сильным нейротоксическим действием (Lin *et al.*, 2016). В большинстве случаев проявляемую ацетиленами токсичность связывают с их влиянием на рецепторы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

Исследования безопасности и побочных эффектов полиацетиленов всё ещё немногочисленны, что также является сдерживающим фактором для применения содержащего их растительного сырья в терапевтических и клинических целях.

Заключение

Как следует из представленного обзора, природные полиацетиленовые соединения проявляют целый спектр биологических и фармакологических эффектов. Практически все они возникли в процессе эволюционных преобразований конкретных видов растений при их взаимодействии с окружающей биотой, а также в результате воздействия разнообразных эколого-географических, климатических и других абиотических факторов.

Полиацетиленовые соединения растительного происхождения могут оказывать благоприятное воздействие на здоровье и рассматриваются в качестве перспективных ведущих соединений для разработки новых лекарственных средств. Механизмы действия этих веществ требуют дальнейшего более глубокого изучения, включая доклинические и клинические испытания. Интересно также исследование вероятного профилактического эффекта этих соединений, поскольку они в значительных концентрациях обнаружены в частях растений, которые традиционно используются в питании.

Полиацетилены следует рассматривать как ведущую группу биологически активных соединений, определяющую конкретный фармакологический эффект многих видов сырья, которые уже используются в качестве лекарственного.

Диацетилены достаточно стабильные вещества, которые можно применять в качестве стандартных образцов в анализе растительных ацетиленов.

Многие растительные полиацетилены являются фотоактивными соединениями, что может быть использовано при стандартизации сырья и разработке лекарственной формы.

Полиацетиленовые соединения наиболее устойчивы при хранении в естественных природных смесях липофильных веществ (например, эфирные масла, жирные масла).

Разнообразие обнаруженных природных полиацетиленов представляет без сомнения существенный резерв для поиска и разработки новых лекарственных средств. Важным условием для этого являются направленные селекционные, генетические исследования по получению новых сортов растений – источников новых видов лекарственного растительного сырья, характеризующегося стабильно высоким

накоплением полиацетиленов.

Литература / References

Коновалов Д.А. Ароматические полиацетиленовые соединения сем. Asteraceae и их хемотаксономическое значение // Растительные ресурсы. 1996. Т. 32, вып. 4. С. 84–98.

[Konovalov D.A. Aromatic polyacetylene compounds of the family. Asteraceae and their chemotaxonomic significance. *Plant Resources*. 1996. 32 (4): 84–98.]

Коновалов Д.А. Полиацетиленовые соединения растений семейства Asteraceae (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2014б. Т. 48. № 9. С. 36–53.

[Konovalov D.A. Polyacetylene compounds of plants of the Asteraceae family (review). *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2014b. 48 (9): 36–53]

Коновалов Д.А. Природные полиацетиленовые соединения // Фармация и фармакология. 2014а. № 4 (5). С. 23–48.

[Konovalov D.A. Natural polyacetylene compounds. *Pharmacy and pharmacology*. 2014a. 4 (5): 23–48]

Коновалов Д.А., Коновалова О.А., Челомбитко В.А. Спектрофотометрический метод количественного определения капиллина в эфирном масле *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. // Химико-фармацевтический журнал. 1992. Т. 26. № 3. С. 73–75.

[Konovalov D.A., Konovalova O.A., Chelombitko V.A. Spectrophotometric method for the quantitative determination of capillin in the essential oil of *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. *Chemical Pharmaceutical Journal*. 1992. 26 (3): 73–75]

Коновалов Д.А., Насухова А.М., Оробинская В.Н. Биологические и фармакологические свойства полиацетиленовых соединений высших растений // Современная наука и инновации. 2017. № 3 (19). С. 177–191.

[Konovalov D.A., Nasukhova A.M., Orobinskaya V.N. Biological and pharmacological properties of polyacetylene compounds of higher plants. *Modern Science and Innovations*. 2017. 3 (19): 177–19]

Коновалов Д.А., Оробинская В.Н., Писаренко О.Н. Антиоксиданты плодов и овощей // Современная наука и инновации. 2013. № 4 (4). С. 76–83.

[Konovalov D.A., Orobinskaya V.N., Pisarenko O.N. Antioxidants of fruits and vegetables. *Modern science and innovations*. 2013. 4 (4): 76–83.]

Коновалов Д.А. Цитотоксические свойства полиацетиленовых соединений растений. II // Растительные ресурсы. 2014. Т. 50. № 2. С. 279–296.

[Konovalov D.A. Cytotoxic properties of plant polyacetylene compounds. II. *Plant resources*. 2014. 50 (2): 279–296]

Коновалов Д.А. Разработка методов хемотаксономического прогнозирования поиска биологически активных веществ в растениях сем. астровые (роды Тысячелистник, Полынь и др.) // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук. Пятигорская государственная фармацевтическая академия. Пятигорск, 2000. 46 с.

[Konovalov D.A. Development of methods of chemotaxonomic prediction of the search for biologically active substances in plants of the family Asteraceae (genera Achillaea, Artemisia, etc.). *Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences*. Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy. Pyatigorsk, 2000: 46 p.]

Насухова А.М., Коновалов Д.А. Природные полиацетиленовые соединения. Обзор начального этапа исследований // Фармация и фармакология. 2014. №1. С. 3–8.

[Nasukhova A.M., Konovalov D.A. Natural polyacetylene compounds. Review of the initial stage of research. *Pharmacy and Pharmacology*. 2014. 1: 3–8]

Природные полиацетиленовые соединения (классификация, биогенез, идентификация, распространение): монография / Д. А. Коновалов. Москва: Знание-М, 2021. 190 с.

[Natural polyacetylene compounds (classification, biogenesis, identification, distribution): monograph. Edds. D.A. Konovalov. Moscow: Znanie-M, 2021. 190 p.]

Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae). СПб.: Наука, 1993. 352 с.

[Plant resources of the USSR: Flowering plants, their chemical composition, use; Family Asteraceae (Compositae). St. Petersburg: Nauka, 1993. 352 p.]

Харборн Дж. Введение в экологическую биохимию. М.: Наука, 1985. 189 с.

[Harborn J. Introduction to ecological biochemistry. M.: Nauka, 1985. 189 p.]

Baranska M., Schulz H. Spatial tissue distribution of polyacetylenes in carrot root. Analyst. 2005. Vol. 130(6). P. 855–859.

Baranska M., Schulz H., Christensen L.P. Structural changes of polyacetylenes in American ginseng root can be observed in situ by using Raman spectroscopy // Journal of agricultural and food chemistry. 2006. Vol. 54 (10). P. 3629–3635.

Baranska M., Schulz H., Baranski R., Nothnagel T., Christensen L.P. In situ simultaneous analysis of polyacetylenes, carotenoids and polysaccharides in carrot roots // Journal of Agricultural and food Chemistry 2005. Vol. 53 (17). P. 6565–6571.

Bohlmann F. Naturally-occurring acetylenes, in Lam. Chemistry and Biology of Naturally-Occurring Acetylenes and Related Compounds (NOARC) // Bioactive Molecules. 1988. Vol. 7. P. 1–19.

Bohlmann F., Burkhardt T., Zdero C. Naturally Occurring Acetylenes. London, 1973. 547 p.

Christensen L.P. Biological activities of naturally occurring acetylenes and related compounds from higher plants // Recent Res. Devel. Phytochem. 1998. Vol. 2. P. 227–257.

Christensen L.P., Jakobsen H.B. Polyacetylenes: Distribution in higher plants, pharmacological effects and analysis // Chromatographic Science Series. 2008. Vol. 99. P. 757–816.

Christensen L.P. Bioactive C17 and C18 acetylenic oxylipins from terrestrial plants as potential lead compounds for anticancer drug development // Molecules. 2020). Vol. 25(11). Art. 2568.

Christensen L.P., Brandt K. Bioactive polyacetylenes in food plants of the Apiaceae family: occurrence, bioactivity and analysis // J. Pharm. Biomed. Anal. 2006. Vol. 41. P. 683–693.

Czepa A., Hofmann T. Quantitative studies and sensory analyses on the influence of cultivar, spatial tissue distribution, and industrial processing on the bitter off-taste of carrots (*Daucus carota* L) and carrot products // J Agric Food Chem. 2004. Vol. 52. P. 4508–4514.

Dembitsky V.M. Anticancer activity of natural and synthetic acetylenic lipids // Lipids. 2006. Vol. 41, N.10. P. 883–924.

Ebel J. Phytoalexin synthesis: the biochemical analysis of the induction process // Ann Rev Phytopathol. 1986. Vol. 24. P.235–264.

Gao X., Wang P., Wu L., Liu J., Fang Y., Tian J., Zhou Y., Du G. & Qin X. Pharmacokinetics-pharmacodynamics and tissue distribution analysis of Low Polar extract of Xiaoyao Powder combined with rat model of chronic unpredictable mild stress // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. 2019. Vol. 42. P. 7–8.

Garrod B., Lewis B.G. Cis-heptadeca-1,9-diene-4,6-diyne-3,8-diol, an antifungal polyacetylene from carrot root tissue // *Physiol Plant Pathol*. 1978. Vol. 13. P. 241–246.

Garrod B., Lewis B.G. Location of the antifungal compound faltarindiol in carrot root tissue // Trans Br Mycol Soc. 1979. Vol. 72. P. 515–517.

Hansen-Møller J., Hansen S.L., Christensen L.P., Jespersen L., Brandt K., Haraldsdóttir J. Quantification of polyacetylenes by LC–MS in human plasma after intake of fresh carrot juice (*Daucus carota* L.) // DIAS report Horticulture. 2002. Vol. 29. P. 137–138.

Haraldsdóttir J., Jespersen L., Hansen-Møller J., Hansen S.L., Christensen L.P., Brandt K. Recent developments in bioavailability of falcarinol // DIAS report Horticulture. 2002. Vol. 29. P. 24–28.

Hostettmann K., Marston, A. Twenty years of research into medicinal plants: results and perspectives // *Phytochem. Rev.* 2002. Vol. 1. P. 275.

Konovalov D.A., Chelombit'ko V.A. The composition of essential oil of *Artemisia scoparia* Waldst et Kit. during growth // *Rastitelnye Resursy*. 1991. Vol. 27. Vol. 1. P. 135–139;

Lin M., Zhang W., Su J. Toxic polyacetylenes in the genus *Bupleurum* (Apiaceae) distribution, toxicity, molecular mechanism and analysis. *J. Ethnopharmacol.* 2016. Vol. 193. P. 566–573.

Minto R.E., Blacklock B.J. Biosynthesis and Function of Polyacetylenes and Allied Natural Products // *Prog. Lipid Res.* 2008. Vol. 47, Is.4. P. 233–306.

Mullins A.J., Webster G., Kim H.J., Zhao J., Petrova Y.D., Ramming C.E., Jenner M., Murray J., Connor T.R., Hertweck C., Challis G.L., Mahenthiralingam E. Discovery of the pseudomonas polyynne protegencin by a phylogeny-guided study of polyynne biosynthetic gene cluster diversity // *MBio*. 2021. Vol. 12. Art. 71521.

Rollinger J.M. Lignans, phenylpropanoids and polyacetylenes from *Chaerophyllum aureum* L. (Apiaceae) // *Z. Naturforsch.* 2003. Vol. 553. P. 58.

Saita T., Matsunaga, H., Yamamoto, H., Nagumo, F., Fujito, H., Mori, M. and Katano, M. (1994). A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for antitumor polyacetylenic alcohol, panaxytriol // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 17(6), pp. 798–802.

Santos J.A., Santos C.L., Freitas F., Menezes P.H., Freitas, J.C. Polyacetylene Glycosides: Isolation, Biological Activities and Synthesis // *Chem. Rec.* 2022. Vol. 22. Art. e202100176.

Singh R., Tiwari P., Sharma B., Guerrero-Perilla C., Coy-Barrera E. Analysis of polyacetylenes // *In Recent Advances in Natural Products Analysis*. 2020. P. 707–722)

Wang Y. Polyacetylenes from *Artemisia borealis* and their biological activities // *Phytochemistry*. 1990. Vol. 29. P. 3101.

Warner S. Database of polyacetylene-containing foods for estimation of population intake // *Proceedings of the Nutrition Society*. 2016. Vol. 75. №. OCE3. E93.

Xie Q., Wang C. Polyacetylenes in herbal medicine: A comprehensive review of its occurrence, pharmacology, toxicology, and pharmacokinetics (2014–2021) // *Phytochemistry*. 2022. Vol. 201. Art. 113288.

Статья поступила в редакцию 5.12.2022 г.

Konovalov D.A. Plant polycethylen compounds and prospects for their study // *Plant Biology and Horticulture: theory, innovation*. 2022. № 4 (165). P. 82–96.

The article presents modern data on the study of polyacetylene compounds of plant origin. Polyacetylenes form a distinct specialized group of natural compounds that are found in 24 families of higher plants, with the highest abundance and diversity in the families Asteraceae, Apiaceae, Araliaceae, Campanulaceae, Olacaceae, Pittosporaceae, and Santalaceae. The article contains information about the structure, physicochemical properties, features of accumulation and localization in organs and parts of plants, biosynthesis, dynamics of accumulation, detection, isolation and identification, as well as the main pharmacological properties of plant polyacetylenes. The presented information can also be used to develop methods for establishing the authenticity and assessing the quality of medicinal plant raw materials containing polyacetylenes as the main group of active substances. The prospects for further study of these compounds as a significant reserve for the search and development of new drugs are discussed. The necessity of targeted selection and genetic research is noted to obtain new varieties of medicinal plants - sources of new types of medicinal plant materials containing polyacetylene compounds.

Key words: *polyacetylenes; methods of analysis; pharmacological properties*