

АЛЛЕЛОПАТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВТОРИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ (ОБЗОР)

М.Н. Кондратьев

д.б.н., профессор, кафедра физиологии растений РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (Москва)
E-mail: minikondr39@mail.ru

А.Н. Скороходова

аспирант, кафедра физиологии растений, РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (Москва)

Ю.С. Ларикова

к.б.н., доцент, кафедра физиологии растений, РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (Москва)

Д.П. Евдокимова

аспирант, кафедра физиологии растений, РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (Москва)

Представлен обзор природных растительных соединений – источников новых экологически безопасных гербицидов, так называемых биогербицидов, которые основаны на соединениях, образуемых живыми организмами. Согласно реестру CAS (Chemical Abstracts Service), среди 24 млн органических соединений выделяется большая группа вторичных метаболитов лекарственных и ароматических растений. Рассмотрены модели действия вторичных метаболитов на клеточном уровне. Проанализированы факторы, влияющие на образование вторичных метаболитов. Создание биогербицидов на основе аллелохимических веществ, содержащихся в лекарственных и ароматических растениях, дает возможность использовать природные соединения в борьбе с сорняками в посевах сельскохозяйственных культур.

Ключевые слова: лекарственные растения, вторичные метаболиты, аллелопатия, биогербициды, сорняки.

Для цитирования: Кондратьев М.Н., Скороходова А.Н., Ларикова Ю.С., Евдокимова Д.П. Аллелопатические свойства вторичных соединений лекарственных растений (обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(2):12–22. DOI: 10.29296/25877313-2018-02-02

В 1996 г. Международное общество аллелопатии под термином «аллелопатия» предложило считать любой физиологический процесс, в котором присутствуют аллелохимические вещества, аллелохимикалии – вторичные метаболиты (ВМ), образуемые растениями, микроорганизмами, вирусами и грибами, влияющие на рост и развитие сельскохозяйственных и биологических систем, включая положительные и отрицательные эффекты. Аллелохимические вещества из растений выделяются в окружающую среду путем экссудации корнями, выщелачивания из стеблей и листьев или разложения растительного материала. Растения, которые выделяют эти соединения, называются «виды-доноры», в то время как растения, воспринимающие воздействие вторичных соединений (вторичных метаболитов) «донора», – «растения-акцепторы» (целевые растения, «мишени»). Растения конкурируют друг с другом за свет, воду, пространство и питательные элементы. Образование ВМ, накопление и высвобождение этих соединений является основой одной из нескольких сложных стратегий выживания в мире растений.

Одна из функций структурно разнообразных вторичных метаболитов – средство защиты от травоядных и бактерий, грибов и вирусов [1, 2]. Некоторые ВМ также служат сигнальными соединениями для привлечения опыляющих и рассеивающих семена животных, а также являются антиоксидантами и защищают растения от УФ-облучения. С точки зрения эволюционной фармакологии, ВМ растений представляют собой огромный комплекс биологически активных соединений, отбираемых в ходе естественного отбора. Именно они и используются для лечения инфекций и расстройств здоровья, как специи, парфюмы, полезные яды, токсины, пестициды и гербициды [3–6].

Необходимо отметить, что растения не могут убежать или уклониться при нападении другого растения (например, паразита), фитофагов – моллюска, червя, насекомого или позвоночного. Тем не менее растения существуют на планете более 400 млн лет и выживают, используя специфические механизмы защиты от естественных врагов – травоядных животных и микроорганизмов [7].

Цель работы – исследование аллопатических свойств вторичных метаболитов и возможности их применения в качестве биогербицидов.

**МОДЕЛИ ДЕЙСТВИЯ
ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ
НА КЛЕТОЧНОМ И СУБКЛЕТОЧНОМ УРОВНЯХ**

Чаще всего ВМ лекарственных растений, обладающие аллелопатическими свойствами, представлены водорастворимыми соединениями: алкалоидами, фенолами, фенилпропаноидами, цианогенными глюкозидами, непротеиногенными аминокислотами, пептидами, которые выделяются в окружающую среду с корневыми выделениями видов-доноров. Некоторые селективные ВМ используются в качестве изолированных соединений в современной медицине как химические объекты с установленными способами применения [7]. Мишенями этих ВМ в растениях-реципиентах могут являться ферменты, ионные каналы, ионные насосы, элементы цитоскелета, внутренняя и внешняя мембрана клеток (табл. 1).

Водные экстракты из семян, надземных органов, а также корневые экссудаты нативных растений содержат десятки или даже сотни ВМ часто из нескольких химических классов. В большинстве случаев практически невозможно определить единственный ВМ, который мог бы объяснить биоактивность экстракта или его применение в качестве, например, пестицида или гербицида. Вполне вероятно, что активность экстракта может

быть обусловлена синергическими взаимодействиями нескольких ВМ, которые не могут быть обнаружены, когда химические компоненты оцениваются отдельно [10–12]. Растения, претендующие на роль потенциальных источников биогербицидов, должны быть богаты токсичными алкалоидами, цианогенными глюкозидами, граанотоксинами, глюкозинолатами, аминами, фенолами (фенилпропаноиды, кумарины, лигнаны флавоноидов, антрахиноны), небелковыми аминокислотами, пептидами, терпенами. В фитомедицинской литературе принято группировать ВМ (с точки зрения их биосинтеза) на не содержащие азот или содержащие азот в своих структурах (табл. 2).

Азотсодержащие ВМ. Алкалоиды являются одними из наиболее активных вторичных метаболитов и широко распространены в растительном царстве (особенно у покрытосеменных). Их структуры содержат один или несколько атомов азота либо в кольцевой структуре (истинные алкалоиды), либо в боковой цепи (псевдоалкалоиды). Они больше известны как животные токсины и безусловно служат главным образом в качестве защитных химических веществ у растений против хищников (травоядных, плотоядных) и в меньшей степени против других растений, бактерий, грибов и вирусов. Другие алкалоиды являются мутагенными в том, что они интеркалируют или алкилируют ДНК. Несколько алкалоидов, которые связываются с ДНК, мешают биосинтезу цитоскелета или белков, индуцируют апоптоз [13–15].

Таблица 1. Примеры биоактивности селективных вторичных метаболитов лекарственных растений [8]

Виды растений	Вторичные метаболиты	Объекты (мишени)
<i>Алкалоиды</i>		
<i>Aconitum napellus</i>	Аконитин	Na ⁺ -каналы
<i>Camptotheca acuminata</i>	Камптотецин	Ингибитор ДНК топомеразы
<i>Catharanthus roseus</i>	Димерные алкалоиды Винка	Ингибирование сборки микротрубочек
<i>Cinchona pubescens</i>	Хининдин	Na ⁺ -каналы
<i>Colchicum autumnale</i>	Колхицин	Ингибирование сборки микротрубочек
<i>Cytisus scoparius</i>	Спартеин	Ингибитор Na ⁺ -каналов
<i>Sanguinaria canadensis</i>	Сангуинарин	ДНК интеркалятор
<i>Taxus brevifolia</i>	Паклитаксел	Препятствует разборке микротрубочек
<i>Терпеноиды</i>		
<i>Digitalis lanata</i>	Дигоксин	Ингибитор Na ⁺ , K ⁺ - АТФаз
<i>Strophantus gratus</i>	Оубаин	Ингибитор Na ⁺ , K ⁺ -АТФаз

Таблица 2. Классы вторичных метаболитов лекарственных растений и их основные свойства (с изменениями) [8, 9]

Класс вторичных метаболитов		Число структур	Токсичность	Антимикробная активность
<i>С атомами азота в структуре</i>				
Алкалоиды		27000	++++	++
Небелковые аминокислоты		700	++++	+++
Цианогенные глюкозиды / HCN		60	++++	+
Глюкозинолаты		150	++++	++++
Амины		100	+++	+
Лектины, пептиды, AMPs		2000	+++	+++
<i>Без атомов азота в структуре</i>				
Терпены	Монотерпены	3000	++	+++
	Сесквитерпены	5000	+++	+++
	Дитерпены	2500	+++	+++
	Тритерпены, стероиды, сапонины	5000	+++	+++
	Тетратерпены	500	+	+
Фенолы	Фенилпропаноиды, кумарины, лигнаны	2000	+++	+++
	Флавоноиды, антоцианы, танины	4000	+++	+++
	Антрахиноны	800	++++	+++
Другие	Полиацетилены	1500	++++	++++
	Углеводы, органические кислоты	600	+	++

Примечание: + – мало активных ВМ; ++ – много активных ВМ; +++ – большинство ВМ активны; ++++ – все ВМ активны.

Стероидные алкалоиды содержатся преимущественно в четырёх неродственных семействах лекарственных и пищевых растений: *Aprocynaceae*, *Vixaceae*, *Liliaceae* и *Solanaceae*. Они особенно широко распространены в очень большом роде *Solanum*, представители которого образуют спиро-солановый, соладульцидиновый, томатидиновый и соланидановый типы алкалоидов с соланином и чаконином [9, 16]. Алкалоиды *Solanum* были использованы в сельском хозяйстве в качестве инсектицида. Растения рода *Vixis* содержат ряд свободных стероидных алкалоидов, таких как циклобуксин D, буксамин E, которые являются довольно токсичными [17].

Изохинолиновые алкалоиды распространены в растениях родов *Annonaceae*, *Berberidaceae*, *Magnoliaceae*, *Monimiaceae*, *Menispermaceae*, *Lauraceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae*, *Rutaceae* и других. Некоторые алкалоиды протоберберина и

бензофенантридина являются сильными ДНК-интеркаляторами. Интеркалирующие алкалоиды (берберин, сангвинарин) проявляют выраженные антибактериальные, противовирусные и цитотоксические свойства [16–18].

Хинолиновые алкалоиды, встречающиеся в *Acanthaceae*, *Rubiaceae*, *Rutaceae* включают в себя хинин, хинидин и цинхонидин. Хинидин ингибирует Na⁺-каналы. Большинство алкалоидов хинолина интеркалируют ДНК и таким образом вызывают хромосомные мутации [13, 17]. Фуранохинолины могут образовывать ковалентные связи с основаниями ДНК. Это объясняет их цитотоксичность, антибактериальные и противогрибковые свойства.

Небелковые (свободные) аминокислоты в значительных количествах содержатся в семенах, листьях и корнях бобовых (*Fabaceae*) и в некоторых однодольных (*Alliaceae*, *Iridaceae*, *Liliaceae*)

растениях, а также в *Cucurbitaceae*, *Cycadaceae*, *Euphorbiaceae*, *Resedaceae* и *Sapindaceae*. Свободные аминокислоты в семенах, помимо основной функции, заключающейся в участии во внутреннем круговороте азота при прорастании, предохраняют семена от уничтожения травоядными насекомыми [19]. Структура свободных аминокислот, из которых более 700 были идентифицированы, напоминают структуру 20 протеиногенных аминокислот, поэтому их можно рассматривать как структурные аналоги. Например, 3-цианоаланин представляет собой аналог L-аланина, каналин – аналог L-орнитина (предшественника синтеза L-аргинина), S-аминоэтилцистеин – аналог лизина, L-азетидин-2-карбоновая кислота – аналог L-пролина, олбиззин – аналог L-глутамина, Se-метилселеноцистеин – аналог L-метионина и L-канаванин или L-индоспицин – аналоги L-аргинина. Небелковые аминокислоты могут ингибировать поглощение и транспорт аминокислот или нарушать принцип биосинтетической обратной связи. Поскольку в процессе синтеза белков т-РНК не всегда отличают протеиногенные аминокислоты от их аналогов, некоторые небелковые аминокислоты могут включаться в белки, что приводит к нарушению структур белков высших порядков (вторичной, третичной, четвертичной), а это отражается на функциях белков [16, 17].

Особенно много в семенах, листьях и корнях растений *Caprifoliaceae*, *Euphorbiaceae*, *Fabaceae*, *Juncaginaceae*, *Linaceae*, *Passifloraceae*, *Poaceae*, *Rosaceae*, *Ranunculaceae* и *Sapindaceae* цианогенных глюкозидов, которые локализованы в вакуолях в виде комплекса защитных аллелохимикалий. В случае повреждения ткани травоядным насекомым или патогеном фермент β-глюкозидаза входит в контакт с цианогенными глюкозидами, которые последовательно расщепляются на сахар и нитрильную часть и далее гидролизуются до синильной кислоты (HCN) и альдегида. Синильная кислота является сильным ядом, так как она связывается с цитохромоксидазой в митохондриальной дыхательной цепи. Таким образом, HCN эффективно ингибирует митохондриальное дыхание и, как следствие, синтез аденозинтрифосфата (АТФ) [19].

Глюкозинолаты встречаются в семенах, листьях и корнях *Brassicales* (семейства *Brassicaceae*, *Capparaceae*, *Moringaceae*, *Resedaceae* и *Tropaeolaceae*). Глюкозинолаты хранятся, как и цианогенные глюкозиды, в вакуолях в виде комплекса неактивных аллелохимических соединений. Когда

они контактируют с мирозиназой, высвобождаются активные горчичные масла. Горчичные масла обладают высокой липофильностью, и, нарушая текучесть и проницаемость биомембран, связываются с различными ферментами, рецепторами или другими макромолекулами, такими как ДНК (тем самым проявляя существенный аллелопатический эффект). Кроме того, изотиоцианаты представляют собой реакционно способные соединения, которые могут образовывать ковалентные связи с SH-, NH₂-группами белков. Если большая часть белков подвергается подобному воздействию, клетки погибают [17].

Особое место среди аллелопатических химических соединений лекарственных растений занимают лектины и пептиды. Лектины представляют собой небольшие гликозилированные и протеазо-резистентные белки, которые распространены в семенах нескольких растений, таких как абрин в *Abrus precatorius*, фазин в *Phaseolus vulgaris*, рицин в *Ricinus communis* и робин в *Robinia pseudoacacia*. Менее токсичные лектины встречаются в семенах растений нескольких таксонов, в частности, бобовых и омелы (*Viscum album*), которые используются в фитомедицине. Лектины в семенах растений являются защитными соединениями против травоядных насекомых и азотсодержащими соединениями, участвующими во внутреннем круговороте азота во время прорастания семян [8]. В клетках лектины взаимодействуют с рибосомами, участвующими в синтезе белков. Один из эффекторов лектинов, который обладает N-гликозидазной активностью, может блокировать трансляцию рибосомного белка путем инактивации факторов удлинения полипептидной цепи. В связи с этим клетка, теряющая способность образовывать белки, погибает. Таким образом, лектины являются одними из наиболее токсичных пептидов, существующих в растительном мире. Кроме этого, во многих растениях присутствует несколько небольших пептидов, обладающих антимикробными свойствами, так как они могут нарушать функционирование мембран в бактериальных клетках [8, 20].

Безазотистые ВМ. Большинство терпеноидов являются липофильными. Они легко взаимодействуют с мембранными белками и биомембранами, увеличивая их текучесть и проницаемость, что сопровождается неконтролируемым оттоком ионов и метаболитов и последующей гибелью клеток [18]. Помимо этого, они могут модулировать активность мембранных белков и рецепторов

или ионных каналов. Терпены проявляют цитотоксическую активность против широкого круга организмов – от бактерий, грибов, растений до насекомых и позвоночных животных [21]. Терпеноиды широко присутствуют в экстрактах лекарственных растений (см. табл. 2). Сабинен и сабинол с циклопропановым кольцом в структуре молекул являются реакционноспособными монотерпенами, содержащимися в *Juniperus sabinus*. Монотерпены с экзоциклическими или концевыми метиленовыми группами (как в камфенах, пинокарвине или линалоиде) могут связываться с SH-группами белков и таким образом изменять их конформацию (фиксированное расположение атомов или групп атомов относительно друг друга в пространстве). Монотерпены с пероксидным мостиком, таким как аскариндол, представляют собой реакционноспособные соединения, которые могут алкилировать белки. Монотерпены с фенольными (гидроксильными) группами (такими как тимол и карвакрол) или с альдегидной группой (такими как цитраль и цитронеллал) способны связываться с белками и проявлять выраженные антисептические свойства. Они активны против многих бактерий и грибов [8, 22]. Сесквитерпеновые лактоны (цианарапикрин, геленалин, лактупикрин, партенолид), которые встречаются у *Asteraceae* и некоторых других семейств (*Apiaceae*, *Magnoliaceae*, *Menispermaceae*, *Lauraceae*, а также *Polypodiophyta*), могут связываться с SH-группами белков, тем самым изменяя их конфигурацию и активность. Как отмечалось ранее, алкилированные белки могут изменять свою конформацию и больше неспособны нормально взаимодействовать с субстратами, лигандами или другим белком. Как следствие, лактоны сесквитерпенов проявляют широкий спектр биологических активностей, включая цитотоксические, антибиотические, фитотоксические, инсектицидные и противогрибковые свойства [16].

Сапонины представляют собой гликозиды тритерпенов или стероидов. Некоторые сапонины хранятся в виде бидесмозидных соединений (содержат две сахарные цепи) в вакуоле, которые расщепляются на активные монодесмозидные соединения β -глюкозидазой или эстеразой при повреждении тонопласта. Монодесмозидные сапонины представляют собой амфифильные соединения, которые могут образовывать сложный холестерин в биомембранах с их липофильным терпеноидным фрагментом и благодаря этому связываться с поверхностными гликопротеинами и гликолипидами

своей боковой сахарной цепью, что приводит к сильному натяжению биомембраны и выходу метаболитов в цитозоль. Этот эффект на мембраны довольно неспецифичен, в связи с чем монодесмозидные сапонины воздействуют на широкий круг организмов – от бактерий до животных [23].

Фенолы ответственны за широкий набор аллелопатических свойств, в том числе противомикробную и противовирусную активность. Фенилпропаноиды с концевой метиленовой группой могут взаимодействовать с SH-группами белков. Основные липофильные и ароматические фенилпропаноиды содержат миристицин, сафрол, эугенол, эпиол, β -азарон, элемицин и эстрагол, которые содержатся в эфирных маслах *Apiaceae*, *Myristicaceae*, *Rosaceae* и некоторых других семейств [9, 19]. Фенилпропаноиды с концевой метиленовой группой могут взаимодействовать с SH-группами белков. Фенилпропаноиды с укороченной боковой цепью включают в себя салициловую кислоту, салигенин и соответствующий глюкозидный салицин, которые обладают чётко выраженным аллелопатическим эффектом. Эти соединения выделены из ив (*Salix purpurea* или *S. alba*), *Filipendula ulmaria*, *Populus spec.*, *Primula veris* и *Viola tricolor*. Кумарины и фуранокумарины, для которых известно более 700 структур, построены из блоков фенилпропаноидов [24]. Кумарины могут достигать концентраций в растениях до 2% и распространены в некоторых родах *Apiaceae* (большинство родов), *Fabaceae* (например, *Dipteryx odorata*, *Meli-lotus officinalis*), *Poaceae* (например, *Anthoxanthum odoratum*), *Rubiaceae* (например, *Galium odoratum*). Липофильные и плоские фуранокумарины могут интеркалировать ДНК и при воздействии УФ света образуют «сшивки» с основаниями ДНК и также с белками. Поэтому они являются мутагенными и, возможно, канцерогенными [17].

Катехины образуют особый класс флавоноидов, которые часто димеризуются или даже полимеризуются с процианидинами и олигомерными процианидинами. Конъюгаты (которые не могут быть гидролизованы, «негидролизующие танины») характеризуются большим количеством гидроксильных групп. Фенольные гидроксильные группы могут взаимодействовать с белками, с образованием водородных и ионных связей и, возможно, даже ковалентных связей. Если присутствует более 10 гидроксильных групп, эти соединения действуют как танины.

Другая важная группа – гидролизуемые танины. Они представляют собой сложные эфиры между галловой кислотой и сахарами. Кроме того, могут присутствовать несколько групп галловой кислоты, которые также связаны сложноэфирными связями. Эти галлотаннины широко распространены в растениях, часто в коре, листьях и плодах. Галлотаннины, которые могут дополнительно конденсироваться с катехинами, содержат большое количество фенольных гидроксильных групп, так что они могут образовывать стабильные комплексы белок-таннин и, таким образом, аллелопатически взаимодействовать с широким спектром белковых мишеней у бактерий, растений и растительноядных насекомых [9].

Хиноны содержат гидро-, нафто- и антрахиноны. Гидрохиноны (например, арбутин) типичны для *Ericaceae*, нафтохиноны (дросерон, курган, плюмагин) – для *Balsaminaceae*, *Bignoniaceae*, *Droseraceae*, *Iridaceae* и *Juglandaceae* [17]. Хиноны и нафтохиноны являются окислительно-восстановительными реагентами, которые могут связываться с ферментами или взаимодействовать с белками, содержащими Fe^{2+}/Fe^{3+} , такими как цитохромы, тем самым блокируя окислительное фосфорилирование.

С точки зрения эволюционной биохимии вторичные метаболиты представляют собой относительно слабо изученный комплекс предварительно выбранных биологически химических соединений с широкой активностью в отношении клеток бактерий, грибов, растений, животных. Некоторые ВМ, по-видимому, специфичны для одного или ограниченного числа молекулярных мишеней (таких как алкалоиды) (см. табл. 1), тогда как большинство ВМ, которые присутствуют в экстрактах лекарственных растений (различные фенолы, терпеноиды) (см. табл. 2), являются многоцелевыми агентами, модулирующими активность белков (ферментов), нуклеиновых кислот, АТФаз, переносчиков, ионных каналов, биомембран. По-видимому, некоторые ВМ экстрактов растений могут взаимодействовать в синергетическом режиме, что в значительной степени будет определять их биологическую активность. Вторичные метаболиты лекарственных растений могут обеспечить экономически эффективную и малорисковую альтернативу синтетическим химическим средствам (пестицидам, гербицидам, дефолиантам), которые часто проявляют широкий спектр серьезных побочных эффектов. Важно, чтобы фи-

тохимики не только изолировали ВМ и описывали их химические структуры, но и изучали биологическую активность каждого из идентифицированных химических соединений в одиночку или в комбинациях с другими природными или синтетическими веществами.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБРАЗОВАНИЕ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ

Количество вторичных соединений, образуемых растением-донором, является результатом взаимодействия генетической программы растений и окружающей среды. Климатические факторы оказывают особенно большое влияние на образование ВМ, обладающих аллелопатическими свойствами. На некоторые аллелохимические вещества влияют интенсивность и продолжительность света. Наибольшие количества ВМ образуются при воздействии ультрафиолетовых лучей и длительных фотопериодов. Концентрация ВМ в растениях существенно возрастает при воздействии высоких положительных температур. В условиях недостатка влаги существенно возрастает ингибирующая активность тканевых экстрактов и корневых экссудатов, например, у *Cyperus rotundus*, росших в естественных условиях. Аналогичный эффект недостатка влаги сказывался на аллелопатической активности сорго (*Sorghum* spp.) при нарушении в растениях обмена веществ.

Состав и концентрация аллелохимических веществ различаются в зависимости от возраста, органов растений и среди видов растений [25]. Место обитания может оказать значительное влияние на проявление аллелопатии. В природе аллелопатический потенциал растения, вероятно, будет меняться в зависимости от климатических и эдафических условий произрастания растений. Аллелопатия модифицируется сезонными условиями, такими как температура воздуха, почвы, а также влажностью почвы. Так, было выявлено, что аллелопатическое торможение прорастания и роста осины (*Populus tremula*) происходило наиболее значительно в мае, июне и сентябре [26].

Количественный и качественный состав аллелохимикалий, попадающих в почву вследствие выделения их корнями или выщелачивания из надземных органов, а также при разложении органических остатков лекарственных растений, в значительной степени зависит от физико-химических свойств почвы и почвенной биоты [27, 28]. Таким образом, почвенно-поглощающий комплекс и биота

почвы влияют на транспорт и метаболизм ВМ растений, а это, в свою очередь, отражается на аллелопатических свойствах растений. Кроме этого, содержание аллелопатических химических соединений в почве, их эффект на корневые системы растений зависят от обеспеченности почвы азотом и наличия доступных форм углерода, которые часто используют ВМ в качестве его источников.

Аллелохимические вещества должны непосредственно воздействовать на растение-мишень, чтобы оказывать прямой эффект. Они в основном поглощаются рецепторным растением через корни посредством активного или пассивного переноса, а аллелохимические вещества перемещаются по ксилеме растения с массовым потоком [28]. После поглощения аллелохимическое вещество негативно воздействует на различные физиологические процессы целевого растения. Однако в исследованиях сообщалось, что реакция на аллелохимические вещества может зависеть от их концентрации. Аллелохимикалии, которые ингибируют рост одних видов, при этой же концентрации стимулируют рост другого или других видов.

ЭКСТРАКТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОГЕРБИЦИДЫ

Вторжение сорных растений в посевы сельскохозяйственных культур приводит к огромным финансовым потерям в агроэкосистемах [29]. Во всем мире считается, что сорняки несут ответственность за потерю около 13,2% в восьми наиболее важных продуктовых и технических культурах, даже если они интенсивно контролируются [30]. Защита растений синтетическими химическими соединениями эффективна, но является

дорогостоящей и проблематичной из-за загрязнения окружающей среды, формирования небезопасной сельскохозяйственной продукции и проблем со здоровьем человека [29]. Появление устойчивых к гербицидам сорняков-биотипов создало дополнительные проблемы в использовании гербицидов.

Изучение аллелопатического потенциала видов лекарственных растений позволяет вводить альтернативные методы борьбы с сорняками. Например, экстракты из аллопатических растений могут применяться как листовые спреи. Помимо снижения затрат на применение гербицидов, этот метод также способствует повышению урожая и качества сельскохозяйственных культур [31]. Наиболее известными примерами природных био-гербицидов являются фитотоксические водные экстракты из органов сорго (*Sorghum bicolor* (L.) Moench.) – (sorgaab) и подсолнечника (*Helianthus annuus* L.) – (sunfaag), которые могут эффективно использоваться в защите растений без потерь урожая сельскохозяйственных культур.

Первым шагом, используемым для исследования возможного участия ВМ лекарственных растений в явлениях аллелопатии, является лабораторный биоанализ. Этот метод является полезным и необходимыми инструментом для изучения аллелопатического потенциала растительных или почвенных экстрактов и для оценки активности экстрактов при очистке и идентификации аллелопатических соединений. Почти все исследования по аллелопатии лекарственных и ароматических растений описывают метод биоанализа, используемый для демонстрации аллелопатической активности (табл. 3).

Таблица 3. Примерный перечень видов лекарственных растений – источников аллелохимикалий

Виды растений		Страна	Ссылки
Источник аллелохимикалий	Акцептор (получатель) аллелохимикалий		
1	2	3	4
<i>Achillea milifolium</i>	<i>Zea mays</i> , <i>Sorghum halepense</i> , <i>Chenopodium album</i> , <i>Amaranthus retroflexus</i>	Иран	Shima Alipour et al., 2012
<i>Achillea willhelmsi</i> , <i>Achillea milifolium</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Nepeta cataria</i> , <i>Tanacetum vulgare</i>	<i>Alyssum hirsutum</i> , <i>Amaranthus retroflexus</i>	Иран	Babaahmadi H. et al., 2013
<i>Leucas aspera</i>	<i>Lepidum sativum</i> , <i>Medicago sativa</i> , <i>Lolium multiflorum</i> Lam., <i>Echinochloa crusgalli</i> , <i>Echinochloa colonum</i> , <i>Phleum pratense</i>	Япония	Islam M., Kato-Noguchi H., 2012

Окончание табл. 3

1	2	3	4
<i>Boerhaavia diffusa</i> , <i>Aerva lanata</i> (Linn.) Juss., <i>Acalypha indica</i> , <i>Synedrella nodiflora</i> (L.) Gaertn.	<i>Raphanus sativus</i>	Индия	Patel D., Pandya N., 2013
<i>Azadirachta indica</i> A. Juss., <i>Murraya koenigii</i> (Linn.), <i>Paederia foetida</i> (Linn.)	<i>Vigna radiata</i> (L.) Wilczek.	Индия	Kakati B., Baurah A., 2013
<i>Colocynthis vulgaris</i> Schrad., <i>Retama retam</i> L., <i>Traganum nudatum</i> Del., <i>Pituranthos chloranthus</i> Benth. & Hook.	<i>Avena fatua</i> , <i>Polygonum convolvulus</i>	Алжир	Nesrine S. et al., 2011
<i>Hyptis suaveolens</i> Poit	<i>Lepidium sativum</i> , <i>Lactuca sativa</i> , <i>Medicago sativa</i> , <i>Brassica napus</i> , <i>Phleum pratense</i>	Япония Бангладеш	Mominul I., Hisashi K.-N., 2013
<i>Heliotropium bacciferum</i> Forssk.	<i>Oriza sativa</i> , <i>Teucrium polium</i>	Саудовская Аравия	Wafa'a. A. Al-Taisan., 2014
<i>Teucrium polium</i> , <i>Fagonia cretica</i> , <i>Peganum harmala</i> , <i>Tribulus terrestris</i> , <i>Chrozophora tinctoria</i> , <i>Ricinus communis</i>	<i>Lemna minor</i>	Пакистан	Dastagir G., Hussain F., 2013
<i>Thymus vulgaris</i> , <i>Salvia officinalis</i> , <i>Calendula officinalis</i>	<i>Triticum aestivum</i> , <i>Lolium multiflorum</i> , <i>Phalaris paradoxa</i>	Египет	Balah M., Latif Y., 2013
<i>Cryptocarya moschata</i> , <i>Ocotea odorifera</i>	<i>Lactuca sativa</i>	Бразилия	Franciele C. et al., 2013
<i>Artemisia herba alba</i> AS SO	<i>Anabasis setifera</i>	Иордания	Modallal N., Al-Charchafchi F., 2006
<i>Acropitilon repens</i> , <i>Nepeta preatervisa</i>	<i>Lemna aequinoctialis</i>	Кувейт	Nusrat J. et al., 2006
<i>Cymbopogon nardus</i> (L.) Rendle	<i>Medicago sativa</i> , <i>Lepidium sativum</i> , <i>Lactuca sativa</i> , <i>Brassica napus</i> , <i>Echinochloa crus-galli</i> , <i>Lolium multiflorum</i> Lam., <i>Echinochloa colonum</i> (L.) P. Beauv., <i>Phleum pratense</i>	Япония	Hisashi K.-N. et al., 2013
<i>Rhinacanthus nasutus</i> (L.) Kurz, <i>Clitoria ternatea</i> , <i>Mammea siamensis</i> Kosterm., <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban, <i>Thunbergia laurifolia</i> Linn., <i>Piper sarmentosum</i> Roxb., <i>Hibiscus sabdariffa</i> , <i>Moringa oleifera</i> Lam., <i>Tinospora tuberculata</i> Beume, <i>Tiliacora triandra</i> (Colebr.) Diels., <i>Amomum krervanh</i> Pierre ex. Gagnep.	<i>Lepidium sativum</i> , <i>Lactuca sativa</i> , <i>Medicago sativa</i> , <i>Phleum pratense</i> , <i>Digitaria sanguinalis</i>	Япония	Piyatida P., Kato-Noguchi I., 2010
<i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Tanacetum vulgare</i> , <i>Artemisia absinthium</i> , <i>Ricinus communis</i>	<i>Thlaspi arvense</i> , <i>Stellaria media</i> , <i>Chenopodium album</i> , <i>Amaranthus retroflexus</i>	Россия	Кондратьев М.Н. с соавт. 2016; 2017

В последние 15 лет исследуется возможность использования аллелопатических свойств лекарственных и ароматических растений в качестве жизнеспособного варианта альтернативного управления сорняками в условиях устойчивого сельского хозяйства [5, 6, 32–34]. Однако применение ароматических и лекарственных растений в качестве покровных культур, использование их массы в виде зелёного удобрения или мульчи для борьбы с сорняками ещё только начинается.

Выделенное и очищенное аллелопатически активное соединение может обладать большей или меньшей токсичностью для целевого растения по сравнению с действием самой вытяжки из растения-донора. Это связано с тем, что под действием микрорфлоры или химических процессов, происходящих в почве, выделенные растением аллелохимикалии могут подвергаться структурной модификации.

Рассмотрим примеры использования очищенных аллелохимических соединений, выделенных из лекарственных растений и используемых в качестве коммерческих биогербицидов.

Артемизинин. – сесквитерпеноидный лактон полыни однолетней (*Artemisia annua* L.). Он синтезируется и секвестрируется в железистых трихомах, расположенных на листьях и цветках [36]. В начале вегетационного периода артемизинин может выделяться корнями и корневыми волосками растений. Однако основным источником артемизинина в почвах являются опадающие листья [37]. Артемизинин также вымывается из полыни дождевыми осадками, но в незначительных количествах (<0,5%). На нескольких целевых растениях (*Ipomoea locunosa*, *Lactuca sativa*, *Ceanothus americanus*, *Amaranthus palmeri*, *Portulaca oleraceae*) выявлено, что действие артемизинина отражается на росте корней и содержании хлорофилла в листьях, а на субклеточном уровне – нарушается ход митотического цикла, вызываются структурные модификации хромосом, ингибируется работа фотосистемы II. В последнем случае предполагается, что негативный эффект на работу электрон-транспортной сети оказывает не сам артемизинин, а скорее неопознанный метаболит, образовавшийся в растении после применения артемизинина [38]. Помимо этого, в одном исследовании был выявлен более сильное фитотоксическое действие на прорастание семян и рост проростков *Amaranthus retroflexus* водной вытяжки из *Artemisia annua*, чем чистого артемизинина.

Лептоспермон – трикетон, выделенный из корней кустарника *Callistemon citrinus* Curtis., затем как аллелохимикалий испытывался на *Digitaria sanguinalis*, *Setaria glauca*, *Echinochloa crus-gallii*, *Avena sativa* L., *Amaranthus retroflexus*, *Brassica juncea* L., *Rumex crispus* L. Лептоспермон является сильным ингибитором *p*-гидроксифенилпируват диоксигеназы [51]. Ингибирование этого фермента приводит к нарушению биосинтеза каротиноидов и, соответственно, к разрушению хлорофилла. Однако аллелопатический эффект лептоспермона проявлялся при достаточно высоких концентрациях в рабочих растворах, что явилось причиной изъятия его из коммерческого развития. Структура этого аллелохимического вещества использовалась в качестве основы для разработки синтетических аналогов, в том числе мезотриона (торговое название Callisto), гербицид, полученный компанией «Syngenta AG» (Швейцария). Лептоспермон в последнее время был обнаружен в качестве основного гербицидного компонента масла мануки (*Leptospermum scoparium*) [51]. Масло мануки, применяемое в качестве послевсходового аэрозоля (1%), значительно уменьшало рост и сухую массу сорняков *Amaranthus retroflexus*, *Echinochloa crus-gallii*, *Abutilon theophrast*, *Setaria glauca*. Эффекты предвсходового воздействия масла мануки (0,17%) в дозе 0,2 л/га основном зависели от его стойкости в почве. Таким образом, это является иллюстрацией возможности использования лептоспермона в его естественной форме без химической модификации структуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание биогербицидов на основе аллелохимических веществ, содержащихся в лекарственных и ароматических растениях, дает возможность использовать природные соединения в борьбе с сорняками в посевах сельскохозяйственных культур. И хотя наши знания о химической структуре природных соединений весьма значительны, и мы можем синтезировать их аналоги, у нас все еще недостаточно данных, чтобы определить фитотоксический потенциал аллелопатических соединений, который исследуется преимущественно в лабораторных условиях. Такой подход позволяет распознавать лишь прямые эффекты аллелохимического действия. Крайне необходимо проверять лабораторные данные по физиологической роли ВМ в полевых условиях, что весьма затруднительно в связи с комплексным воздействием на изучаемые объекты факторов внешней среды.

Только новые инструменты молекулярной генетики, протеомики и метаболомического профилирования, а также современные и сложные методы химии и биохимии, возможно, приведут к созданию веществ, структурно сходных с соединениями, встречающимися в природе, которые могут быть использованы без каких-либо рисков в качестве избирательных и экологически безопасных гербицидов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wink M. Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective // *Phytochemistry*. 2003. № 64: P. 3–19.
2. Wink M. Plant secondary metabolism: Diversity, function and its evolution // *Nat. Prod. Commun.* 2008. № 3. P. 1205–1216.
3. Ratsch C. *The Encyclopedia of Psychoactive Plants: Ethnopharmacology and its Applications*; Park Street Press: South Paris, ME, USA, 2005. pp. 944.
4. Russo E. *Handbook of Psychotropic Herbs: A Scientific Analysis of Herbal Remedies for Psychiatric Conditions*. Haworth Press: Binghamton, NY, USA. 2001. P. 285.
5. Кондратьев М.Н., Ларикова Ю.С., Давыдова А.Н. Потенциальные биогербицидные свойства некоторых лекарственных растений // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2016. № 6 (Kondrat'ev M.N., Larikova Ju.S., Davydova A.N. Potencial'nye biogerbicidnye svojstva nekotoryh lekarstvennyh rastenij // *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2016. № 6).
6. Кондратьев М.Н., Ларикова Ю.С., Давыдова А.Н. Вторичные соединения лекарственных растений как потенциальная основа для создания биогербицидов // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2017. № 6 (Kondrat'ev M.N., Larikova Ju.S. Davydova A.N. Vtorichnye soedinenija lekarstvennyh rastenij kak potencial'naja osnova dlja sozdanija biogerbicidov // *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2017. № 6).
7. Wink M. Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites // *Medicines*. 2015. № 2. P. 251–286.
8. Van Wyk B.-E., Wink M. *Medicinal Plants of the World*; Timber Press: Portland, OR, USA. 2004. 480 p.
9. Van Wyk, B.-E., Wink C., Wink M. *Handbuch der Arzneipflanzen*, 3-rd ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, Germany. 2015. 520 p.
10. Aleinein R., Scäfer H., Wink M. Secretory ranalexin produced in recombinant *Pichia pastoris* exhibits additive bactericidal activity when used in combination with polymyxin B or linezolid against multi-drug resistant bacteria // *Biotechnol. J.* 2014. № 9. P. 110–119.
11. Hamoud R., Reichling J., Wink M. Synergistic antibacterial activity of the alkaloid sanguinarine with EDTA and the antibiotic streptomycin against multidrug resistant bacteria // *J. Pharm. Pharmacol.* 2015. № 67. P. 264–273.
12. Sun Y., Wink M. Tetrandrine and fangchinoline, bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Stephania tetrandra*, are can reverse multidrug resistance by inhibiting P-glycoprotein activity in multidrug resistant human cancer cells // *Phytomedicine*. 2014. № 21. P. 1110–1119.
13. Wink M., Schimmer O. Molecular modes of action of defensive secondary metabolites // *In Functions and Biotechnology of Plant Secondary Metabolites*. Annual Plant Reviews 39; M. Wink (Ed.) Wiley-Blackwell: London, UK, 2010. P. 21–161.
14. Wink M. Molecular modes of action of drugs used in phyto-medicine // *In Herbal Medicines: Development and Validation of Plant-derived Medicines for Human Health*; G. Bagetta, M. Cosentino, M. Corasaniti, S. Sakurada (Eds.) Taylor & Francis: London, UK. 2012. P. 161–172.
15. Fu Y., Li S., Zu Y., Yang G., Yang Z., Luo M., Jiang S., Wink M., Efferth T. Medicinal chemistry of paclitaxel and its analogues // *Curr. Med. Chem.* 2009. № 16. P. 3966–3985.
16. Teuscher E., Melzig M.F., Lindequist U. *Biogene Arzneimittel*. Ein Lehrbuch der Pharmazeutischen Biologie. 7-th ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, Germany. 2012. 839 p.
17. Wink M., van Wyk B.-E. *Mind-Altering and Poisonous Plants of the World*. Timber Press: Portland, OR, USA. 2010. 464 p.
18. Wink M. Molecular modes of action of cytotoxic alkaloids – From DNA intercalation, spindle poisoning, topoisomerase inhibition to apoptosis and multiple drug resistance // *In the Alkaloids*; G. Cordell (Ed.). Elsevier: Amsterdam, the Netherlands. 2007. V. 64. P. 1–48.
19. Van Wyk B.-E., Wink M. *Phytomedicines, Herbal drugs and Poisons*. Briza, Kew Publishing, Cambridge University Press: Cambridge, UK. 2015. 305 p.
20. Fan X., Schöfer H., Reichling J., Wink M. Antibacterial properties of the antimicrobial peptide Ib-AMP4 from *Impatiens balsamina* produced in *E. coli* // *Biotechnol. J.* 2013. № 8. P. 1213–1220.
21. Duke J.A. *Handbook of Medicinal Herbs*. 2-nd ed. CRC Press: Boca Raton, FL, USA. 2002. 896 p.
22. Teuscher E., Lindequist U. *Biogene Gifte – Biologie, Chemie, Pharmakologie, Toxikologie*. 3r-ded. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, Germany. 2010. 963 p.
23. Frenkel N., Sudji R., Wink M., Tanaka M. Mechanistic Investigation of Interactions between the Steroidal Saponin Digitonin and Cell Membrane Models // *J. Phys. Chem.* 2014. № 118. P. 14632–14639.
24. Dewick P.M. *Medicinal Natural Products*. Wiley: Chichester, UK. 2001. 514 p.
25. Qasem J., Foy C. Weed allelopathy, its ecological impacts and future prospects: a review // *Journal of Crop Production*. 2001. № 4. P. 43–92.
26. Dolling A., Zackrisson O., Nilsson M. Seasonal variation in phytotoxicity of bracken (*Pteridium aquilinum* L. Kuhn) // *Journal of Chemical Ecology*. 1994. № 20. P. 3163–3172.
27. Inderjit. Soil: environmental effects on allelochemical activity // *Agronomy Journal*. 2001. № 93. P. 79–84.
28. Inderjit. Soil microorganisms: an important determinant of allelopathic activity // *Plant and Soil*. 2005. № 21A. P. 227–236.
29. Batish D., Arora K., Singh H., Kohli R. Potential utilization of dried powder of *Tagetes minuta* as a natural herbicide for managing rice weed // *Crop Protection*. 2007. № 26. P. 566–571.
30. Oerke E.-C., Dehne H.-W., Schonbeck F. *Crop production and crop protection: Estimated losses in major food and cash crops* // Elsevier Science Publishers. 2012. B.V. Amsterdam. 829 p.
31. Soltys D., Krasuska U., Bogatek R., Gniazdowska A. Allelochemicals as Bioherbicides – Present and Perspectives // *In book: Herbicides – Current Research and Case Studies in Use*, Chapter: 20. Publisher: In Tech, Editors: A.J. Price, J.A. Kelton. 2013. P. 517–542.
32. Fujii Y. Screening and future exploitation of allelopathic plants as alternative herbicides with special reference to hairy vetch // *Journal of Crop Production*. 2001. № 4. P. 257–275.

33. Hong H., Xuan D., Tsuzuki E., Terao H., Matsuo M., Khanh D. Screening for allelopathic potential of higher plants from Southeast Asia // *Crop Protection*. 2003. № 22. P. 829–836.
 34. Singh P., Batish R., Kohli K. Allelopathic interactions and allelochemicals: new possibilities for sustainable weed management // *Plant Sciences*. 2003. № 22. P. 239–311.
 35. Мекку S. Allelopathic effects of blue gum (*Eucalyptus globules*), sweet basil (*Ocimum basilicum*), wormwood (*Artemisia annua*) and sweet potato (*Ipomoea batatas*) extracts on seeds germination and seedling development of some weed species // *Egyptian Journal of Applied Science*. 2008. № 23. P. 95–106.
 36. Nguyen K., Arseault P., Wethers P. Trichomes + roots + ROS = = artemisinin: regulating artemisinin biosynthesis in *Artemisia annua* L. *in vitro* cellular and developmental // *Biology-Plant*. 2011. № 47. P. 329–338.
 37. Jessing K., Cedergreen N., Mayer P., Libous-bailey L., Strobel W., Rimando A., Duke O. Loss of artemisinin produced by *Artemisia annua* L. to the soil environment // *Industrial Crops and Products*. 2013. P. 43–132.
 38. Bharati A., Kar M., Sabat S. Artemisinin inhibits chloroplast electron transport activity: mode of action // *PLOS ONE*. 2012. e38942. [www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2].
 39. Dayan F., Howell J., Marais J., Ferreira D., Koivunen M. Manuka oil, a natural herbicide with preemergence activity // *Weed Science*. 2011. № 59. P. 464–469.
- Поступила 11 сентября 2017 г.**

For citation: Kondratiev M.N., Skorokhodova A.N., Larikova Ju.S., Evdokimova D.P. The allelopathic properties of secondary connections of medicinal plants. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2018;21(2):12–22. DOI: 10.29296/25877313-2018-02-02

THE ALLELOPATHIC PROPERTIES OF SECONDARY CONNECTIONS OF MEDICINAL PLANTS (REVIEW)

© Authors, 2018

M.N. Kondratiev

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Department of Plant Physiology, Russian Timiryazev State Agrarian University (Moscow)
E-mail: minikondr39@mail.ru

A.N. Skorokhodova

Post-graduate Student, Department of Plant Physiology, Russian Timiryazev State Agrarian University (Moscow)

Ju.S. Larikova

Ph.D. (Biol.), Department of Plant Physiology, Russian Timiryazev State Agrarian University (Moscow)

D.P. Evdokimova

Post-graduate Student, Department of Plant Physiology, Russian Timiryazev State Agrarian University (Moscow)

The control of weed plants in agroecosystems forces scientists to search for new ways to solve this problem, as the economic losses caused by weeds may be higher than those caused by other pests. The studies carried out in the last 10–15 years have shown the prospects of using of secondary compounds formed by plants as biogerbicides and pesticides in agricultural production in different countries of the world. The advantage of their use in crop production practice is based on their ecological safety, both in terms of rapid decomposition in the environment, and the absence of a negative effect on the quality of crop production. Of particular interest as potential sources of biogerbicides are medicinal plants, which is proved by studies at the cellular, subcellular and molecular levels. The main classes of secondary metabolites are established and their properties are described, which depend on the complex of internal factors (type, age, physiological state of the plant) and external factors (temperature, intensity of light, nutritional regime) of environmental factors. However, the data obtained so far on the chemical structure of secondary metabolites do not make it possible to synthesize them by chemical means, and, therefore, limits the possibilities of testing their allelopathic potential.

Key words: medicinal plants, secondary metabolites, allelopathy, biogerbicides, weeds.