

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ РАСТЕНИЙ РОДА БОРЩЕВИК (*HERACLEUM* L.): ОБЗОР ПУБЛИКАЦИЙ

Т.Б. Танирбергенов

к.б.н., вед. науч. сотрудник,
Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов (Москва)
E-mail: ttanirbergenov@vgnki.ru

А.Е. Бабушкина

зам. начальника, Управление внутреннего ветеринарного надзора Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору Россельхознадзора (Москва)
E-mail: anna_eva99@mail.ru

Н.С. Васюкова

специалист,
Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов (Москва)
E-mail: n.vasukova@vgnki.ru

Проведен поиск и анализ публикаций по изучению растений рода борщевик (*Heracleum*). Представлены обобщающие данные по их химическому составу, фитотоксичности, фототоксичности, доклиническим (фармакологические и токсикологические) исследованиям, использованию в традиционной, официальной медицине и ветеринарии, сельском хозяйстве. Сделан вывод о перспективности дальнейшего экспериментального изучения растений рода *Heracleum* для получения биологически активных веществ, обладающих спазмолитической, гепатопротективной, гипогликемической и антиоксидантной активностью.

Ключевые слова: борщевик, *Heracleum*, фототоксичность, генотоксичность, канцерогенность, фурукумарины.

Для цитирования: Танирбергенов Т.Б., Бабушкина А.Е., Васюкова Н.С. Некоторые аспекты доклинического изучения растений рода борщевик (*Heracleum* L.): обзор публикаций. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(10):104–111. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-10-20>

Род борщевик (*Heracleum* L.) насчитывает примерно 70 видов. В пределах бывшего СССР в природных условиях произрастает 39 видов, большинство из них на Кавказе. В природных экосистемах Белоруссии и европейской части России встречаются аборигенные виды – борщевик сибирский (*H. sibiricum* L.), борщевик обыкновенный (*H. sphondylium* L.), а также вторгшиеся инвазивные чужеродные виды, которые ранее прошли испытания с целью их интродукции: борщевик Сосновского (*H. sosnowskyi* Manden.), борщевик Мантегацци (*H. mantegazzianum* Somm. et Levier), борщевик Лемана (*H. lehmannianum* Bunge), борщевик шероховато-окаймленный (*H. trachylo-ma* Fisch. et Mey), борщевик персидский (*H. persicum* Desf.) [1].

Растения рода *Heracleum* опасны для человека, они вызывают контактный дерматит *bullosa pratensis* (фитофотодерматит), который представляет собой острую фототоксическую реакцию, вызванную фотосенсибилизирующими веществами, присутствующими в разных видах растений, акти-

вированными ультрафиолетовым излучением. Несмотря на то, что растения рода *Heracleum* рассматривались как высокопродуктивный корм для сельскохозяйственных животных, в настоящее время есть данные, свидетельствующие о том, что, например, борщевик Сосновского также может быть вреден для сельскохозяйственных животных, и в случае поедания вызывает, среди прочего, внутреннее кровотечение и диарею. Отмечены случаи достаточно серьезной интоксикации борщевиками крупного рогатого скота при поедании зеленого корма. А специфический запах свежекошеного борщевика сохраняется в мясе и молоке животных. Согласно письму Минсельхоза России от 25 сентября 2017 г. №19-Е-4338/ог, борщевик Сосновского исключен из Государственного реестра селекционных достижений, допущенных к использованию, как утративший хозяйственную полезность. По инициативе Минсельхоза России Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии приказом от 22 октября 2014 г. № 1388-ст исключило коды борщевика

Сосновского из раздела «Продукция растениеводства сельского и лесного хозяйства» Общероссийского классификатора продукции ОК 005-93. На основании изложенного борщевик Сосновского утратил статус сельскохозяйственной культуры. В 2015 г. в отраслевой классификатор сорных растений внесено дополнение № 384021310, согласно которому в него включен борщевик Сосновского.

Благодаря высокой семенной продуктивности и холодоустойчивости, некоторые представители рода *Heracleum* неконтролируемо распространяются по всей Европе, а появление в районах борщевика Сосновского вызывает обеднение видового состава окружающей растительности. Например, согласно данным официального сайта правительства Московской области, этим сорняком заражено более 16 тысяч гектаров [2]. В связи с массивной инвазией борщевика Сосновского Минсельхоз рекомендовал администрациям муниципальных образований субъектов страны предусматривать в своих бюджетах средства для борьбы с борщевиком в местах его массового произрастания. В соответствии с Законом Московской области от 12 апреля 2018 г. № 37/2018-ОЗ «О внесении изменений в Закон Московской области «О бюджете Московской области на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов» предписывается постановить, что после утверждения «распределения Правительством Московской области субсидий из бюджета Московской области на 2018 г., осуществляется предоставление бюджетам муниципальных образований Московской области субсидий на комплексную борьбу с борщевиком Сосновского в соответствии с государственной программой Московской области «Сельское хозяйство Подмосковья» на 2014–2020 гг.»

Несмотря на все негативные составляющие, род *Heracleum* остается ценным объектом для научных исследований, в том числе в биологии, медицине и ветеринарии. Растения рода *Heracleum* – источник большого количества биологически активных веществ (БАВ), изучение влияния которых на организм человека и животных является перспективным научным направлением.

В соответствии с современными требованиями, для широкого внедрения любого биологически активного вещества в современную медицинскую практику, регистрации лекарственного препарата для медицинского и ветеринарного применения необходим ряд широкомасштабных и полноцен-

ных доклинических, в том числе токсикологических исследований.

Цель исследования – систематизация опубликованных данных о доклиническом и в том числе токсикологическом изучении растений рода *Heracleum* и их биологически активных действующих веществ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в формате систематического обзора, объектом которого явились публикации по классификации, распространенности, химическому составу, фитотоксичности, фототоксичности, доклиническим исследованиям, использованию в традиционной, официальной и научной медицине и ветеринарии, в сельском хозяйстве и другие аспекты применения растений рода *Heracleum* и биологически активных веществ, выделяемых из них. Систематический обзор представляет собой форму научного исследования со специальной, структурированной методологией, поэтому в рамках исследования был проведен информационный поиск по заданной теме, отбор описательной и количественной информации, суммирование, анализ и интерпретация результатов.

Информационный поиск источников осуществлялся с использованием ключевых слов и комбинаций в электронных англо- и русскоязычных открытых базах данных и научных изданиях (PubMed, Национальная медицинская библиотека США; Yandex поиск; Google поиск и др.). Все данные получены из общедоступных и официальных ресурсов.

В соответствии с целью исследования применялась следующая стратегия поиска.

1. *Heracleum* ИЛИ борщевик И/ ИЛИ Сосновского [MAJR]
2. Фототоксичность ИЛИ фитотоксичность ИЛИ токсичность (#1 И #2)
3. Исследование ИЛИ study ИЛИ research (#1 И #3)
4. Кумарин ИЛИ фурукумарин ИЛИ псорален (#1 И #4)
5. Доклиническое ИЛИ токсикологическое ИЛИ мутагенность ИЛИ репротоксичность ИЛИ канцерогенность ИЛИ toxicology ИЛИ preclinical (#1 И #3 И #5); (#1 И #4 И #5);
Поиск выполнен с 01.02.2018 по 29.06.2018.

В соответствии с целью исследования рассматривались и систематизировались доступные открытые данные по роду *Heracleum*. Отсев исследований и публикаций производился только в отношении публикаций, в которых на запрос была получена информация, не касающаяся темы исследования. Исследования, на которые не было полнотекстовых статей, не исключались. Статьи, не относящиеся к области медицины, фармации, биологии, ветеринарии, экологии, сельского и лесного хозяйства, исключались из исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск в базах данных на момент закрытия сбора данных выявил 514 научных статей, касающихся различных аспектов изучения растений рода *Heracleum*. Первые публикации относятся к 1928 г. Начиная с 1930-х гг., интерес к различным видам борщевиков не угасает. Так, за 2017 г. выявлено 83 публикации, а за первую половину 2018 г. – 24 публикации. Следует отметить, что если большинство ранних публикаций касались вопросов интродукции борщевиков, в том числе борщевика Сосновского, то публикации последних лет посвящены изучению распространения, инвазии борщевика как вида-трансформера и методам борьбы с ним. Одновременно интерес научной общественности все больше обращается к возможности применения растений рода *Heracleum* и выделенных из него БАВ, в том числе в медицине и ветеринарии. В рамках исследования была выявлена 31 публикация, отнесенная к тематике доклинических исследований, включая токсикологические исследования основных БАВ в составе растений рода *Heracleum*.

Известно, что фармакологические свойства борщевика определяются его химическим составом. Так, исследованиями, проведенными в годы массового введения борщевика Сосновского в культуру, показано, что по содержанию питательных веществ его зеленая масса не уступает многим известным кормовым растениям, включая наличие большого количества сахаров, благодаря чему его зеленая масса хорошо силосуется. Исследования химического состава борщевиков, выполненные в Центральном ботаническом саду АН БССР, позволили установить, что зеленая масса растений борщевика Сосновского 3-го года жизни содержит: протеина – 11,5–17,1%, водорастворимых сахаров – 10,8–17,4%, жира – 3,15–4,2%, клетчатки – 15,7–20,1%, безазотистых экстрактивных веществ –

51,7–52,1%. Результаты изучения количественного и качественного состава кумаринов борщевиков показали, что в листьях обнаруживается до 15 кумаринов, из них 3 – оксикумарины, остальные фурукумарины, в том числе псорален, ксантотоксин, бергаптен, ангелицин. Кроме кумаринов, растения рода *Heracleum* содержат большие количества эфирных масел. По имеющимся в литературе данным, в фазу стеблевания содержание эфирного масла в листьях составляет 0,65–0,77%, к концу созревания семян содержание масла в листьях снижается. В свежесобранных цветках содержание эфирного масла составляет от 0,52 до 0,94%. Больше всего накапливаются эфирные масла в семенах – от 1 до 10% от воздушно-сухой массы в зависимости от вида борщевика. Качественный состав эфирного масла семян сильно отличается от такового листьев и цветков. Одним из главных компонентов эфирного масла семян является восьмиуглеродный тяжелый спирт октанол и его сложные эфиры, например, с уксусной кислотой – октилацетат. В эфирном масле всех изученных видов борщевика октилацетат составляет от 29 до 85% [1].

Выделяемые из борщевика фурукумарины признаны официальной медициной. Согласно Государственному реестру лекарственных средств 2009 г., была введена типовая клинико-фармакологическая (ТКФ) статья на комбинированный препарат растительного происхождения Бергаптен + Псорален (Bergapten + Psoralen). Согласно ТКФ, фармакологическое действие препарата обусловлено входящими в его состав компонентами, он оказывает фотосенсибилизирующее действие. Показаниями к применению препарата являлись: витилиго, гнездная и тотальная алопеция; грибовидный микоз, псориаз. Согласно данным Государственного реестра лекарственных средств для медицинского применения (<http://grls.rosminzdrav.ru>) и Государственного реестра лекарственных средств для ветеринарного применения (<https://galen.vetrif.ru>), данная комбинация не зарегистрирована в Российской Федерации.

Относительно механизма действия фурукумаринов, известно, что плоские молекулы фурукумаринов (рис. 1) способны располагаться между парами азотистых оснований молекулы ДНК. Механизм генотоксического действия фурукумаринов соединений: активация под воздействием длинноволнового УФ-облучения и образование ковалентных связей с пиримидиновыми основаниями в молекуле ДНК.

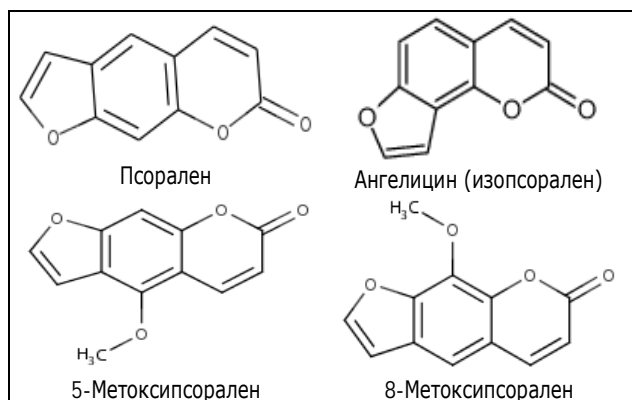


Рис. 1. Структурные формулы некоторых производных кумарина

Было установлено, что 8-метоксипсорален sensibilizes бактерии к летальному действию длинноволнового УФ-излучения [3]. 8-Метоксипсорален и 5-метоксипсорален в результате фотосенсибилизированной реакции реагируют с тимином, индуцируя образование ДНК-моноаддуктов [4, 5]. При повторном облучении часть моноаддуктов может вступать в реакцию с остатком тимина в комплементарной нити ДНК с образованием межнитевой сшивки [5]. Последняя реакция

возможна только для производных псоралена, но не ангелицина [4].

В тест-системах на клетках бактерий, животных и человека изучены фотобиологические эффекты некоторых фурукумаринов [6]. Сравнивали летальное действие и индукцию генетических повреждений при действии ангелицина, псоралена, 8-метоксипсоралена и 5-метоксипсоралена в условиях фотосенсибилизации. Наибольшую активность в использованных биологических системах продемонстрировал псорален. Степень фототоксичности снижалась в ряду: псорален > 8-метоксипсорален > 5-метоксипсорален > ангелицин. 8-Метоксипсорален и 5-метоксипсорален показали практически одинаковую эффективность в тестах на индукцию хромосомных aberrations в клетках человека *in vitro*.

Производные кумарина при УФ-облучении индуцируют генные мутации у бактерий [4], бактериофагов [7], в клетках дрожжей [8] и млекопитающих [9], хромосомные aberrations [6] и сестринские обмены [10] в клетках млекопитающих *in vitro*.

Показано также, что фурукумарины способны индуцировать мутации типа сдвига рамки считывания в темноте [11, 12].

Таблица. Канцерогенность кумарина, производных псоралена и ангелицина (по данным Международного агентства по изучению рака)

Название	Номер CAS	Классификация МАИР*
Ангелицин плюс УФ-А облучение	523-50-2	Группа 3. Не классифицируемый в отношении канцерогенности для человека
4,4'- Диметилангелицин плюс УФ-А облучение	22975-76-4	
4,5'-Диметилангелицин плюс УФ-А облучение	4063-41-6	
3-Карбетоксипсорален	20073-24-9	
Кумарин	91-64-5	
5-Метилангелицин плюс УФ-А облучение	73459-03-7	
7-Метилпиридо[3,4-с]псорален	85878-63-3	
5-Метоксипсорален	484-20-8	Группа 2А. Вероятно канцерогенный для человека
8-Метоксипсорален плюс УФ-терапия	298-81-7	Группа 1. Канцерогенный для человека
Пиридо[3,4-с]псорален	85878-62-2	Группа 3. Не классифицируемый в отношении канцерогенности для человека
4,4',6'-Триметилангелицин плюс УФ-А облучение	90370-29-9	
4,5',8'-Триметилпсорален	3902-71-4	

Примечание: * – IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php S7> (1987).

Экспериментальные данные по канцерогенности и генотоксичности кумарина и некоторых фурукумаринов (производных псоралена и ангелицина) были проанализированы и классифицированы Международным агентством по изучению рака. Из этих соединений 8-метоксипсорален (в сочетании с длинноволновым УФ-облучением) признан канцерогеном для человека (уровень доказанности для человека – достаточный; уровень доказанности для животных – достаточный). 5-Ме-токсипсорален классифицирован как вероятно канцерогенный для человека (уровень доказанности для человека – недостаточный; уровень доказанности для животных – достаточный). В отношении остальных производных кумарина принято решение рассматривать их как не классифицируемых в отношении канцерогенности для человека (таблица).

8-Метоксипсорален в сочетании с УФ-терапией и 5-метоксипсорален включены в список канцерогенных факторов при использовании в качестве лекарственных средств, а также для медицинского персонала в случае попадания на кожу (СанПиН 1.2.2353-08 «Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности»).

Однократное введение водного извлечения из *H. sosnowskyi* и *H. moellendorffii* в желудок в дозе 15 мл/кг (0,3 мл/20 г массы тела мыши) не вызывало гибели мышей. Но у них через 30–60 мин после введения препарата наблюдали нарушение координации, гиподинамию, боковое положение в течение 5–10 ч. Через сутки физиологическое состояние животных нормализовалось. Проведенные исследования показали, что введение в желудок водного извлечения из *H. sosnowskyi* в дозе 1 мл/20 г массы тела мыши (в пересчете на сухой остаток соответствует 1338 мг/кг) вызвало гибель белых мышей в 50% случаев. При внутрижелудочном введении водного извлечения из *H. moellendorffii* в дозе 1,83 мл/20 г массы тела мыши (в пересчете на сухой остаток соответствует 2288 мг/кг) вызвало гибель белых мышей в 50% случаев. Таким образом, результаты определения острой токсичности при внутрижелудочном введении животным позволяют отнести водные извлечения из *H. sosnowskyi* и *H. moellendorffii* к малотоксичным веществам [13].

Токсичность и мутагенность водного экстракта борщевика Сосновского исследована в цитогенетическом теста на *Allium cepa* [14]. Показано, что экстракт из листьев и черешков борщевика

зависимым от дозы образом ингибирует рост корешков луковиц. Достоверный токсический эффект зафиксирован при концентрации экстракта 0,5%. При концентрации 1% наблюдалось существенное (на 40%) ингибирование митотической активности в корневой меристеме лука. При этом деление клеток останавливалось на стадии профазы. С помощью ана-телофазного метода показано дозозависимое, начиная с концентрации 0,5%, увеличение частоты хромосомных aberrаций и отставаний.

Угнетение роста корней под действием водной вытяжки из семян борщевика Сосновского показано также в экспериментах с использованием огурцов, кукурузы и кабачков [цит. по: 14].

Введение водного извлечения из борщевика Сосновского неполовозрелым самцам и самкам мышей в течение 10 дней подкожно в дозе 0,34 мл приводит к увеличению массы семенных пузырьков на 10% и массы семенников на 54% [13].

Борщевик персидский (*H. persicum*) в виде водно-спиртового экстракта снижает количество примордиальных и первичных фолликулов в яичниках самок крыс, при одновременном снижении количества преантральных и антральных фолликулов [15]. Подобное ингибирующее влияние на фолликулогенез может приводить к снижению фертильности самок.

У самцов мышей борщевик персидский усиливает подвижность сперматозоидов, а также оказывает влияние на степень конденсации хроматина в сперматозоидах [16].

Псорален, содержащийся в псоралее косянковой и борщевиках, в суточной дозе 50 мг/кг и длительности экспозиции 30 дней увеличивал продолжительность полового цикла у крыс, а также обладал эмбриотоксическим действием, вызывая гибель 62–90% плодов [цит. по: 13].

Бергаптен, выделенный из дихлорметанового экстракта плодов *H. leskovii* Grossh обладал спазмолитической активностью и вызывал миорелаксацию в эксперименте на изолированном кишечнике крыс в диапазоне концентраций 0,0001–1 мкМ. В более высоких дозах бергаптен вызывал либо расслабление, либо сокращение гладкой мускулатуры [17].

Изучение антиоксидантных свойств и защитных эффектов экстракта *H. persicum* у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом свидетельствует, что иммуногистохимические и гистопатологические изменения могут быть предотвра-

щены данным экстрактом, вероятно, благодаря влиянию на регенерацию β -клеток поджелудочной железы [18].

Изучение концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) активности фермента *альфа*-глюкозидазы (частично очищенного, удельная активность 59,1 ед./мг) показало, что для метанольного экстракта *H. persicum* в эксперименте на крысах IC_{50} составляла 258 мкг/мл, в сравнении с IC_{50} акарбозы, которая составляла 104 мкг/мл соответственно, что позволяет предложить данное растение для дальнейшего изучения для лечения пациентов с диабетом [19].

В экспериментальном исследовании применения метанольного экстракта *H. persicum* при циклофосфамид-индуцированном поражении печени у самцов крыс-альбиносов Wistar было показано, что введение циклофосфамида в разовой дозе (0,5 мг/кг) через зонд каждые 24 ч в течение 21-дневного периода индуцировало повреждение печени, сопровождающееся значительным увеличением в сыворотке активности трансаминаз – аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также щелочной фосфатазы по сравнению с контролем ($p < 0,05$), вызывало значительное снижение ($p < 0,05$) активности каталазы и супероксиддисмутазы. При введении метанольных экстрактов борщевика персидского (0,5, 1 и 2 мг/кг) через зонд каждые 24 ч в течение 21-дневного периода одновременно с циклофосфамидом, данные изменения были менее выражены, в связи с чем был сделан вывод, что метанольный экстракт *H. persicum* обладает гепатопротекторным действием, выявленным на модели патологии печени, индуцированной циклофосфамидом у крыс [20].

ВЫВОДЫ

1. Результаты определения острой токсичности при внутрижелудочном введении животным позволяют отнести водные извлечения из *H. sosnowskyi* и *H. moellendorffii* к малотоксичным веществам.
2. Содержащиеся в разных видах борщевиков БАВ способны влиять на репродуктивную функцию самцов и самок млекопитающих, а также проявлять мутагенные и эмбриотоксические свойства.
3. Дальнейшее доклиническое исследование растений рода борщевик является перспективным для разработки новых медицинских и ветеринарных препаратов, обладающих спаз-

молитической, гепатопротективной, антиоксидантной и гипогликемической активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ламан Н.А., Прохоров В.Н., Масловский О.М. Гигантские борщевики – опасные инвазивные виды для природных комплексов и населения Беларуси // Институт экспериментальной ботаники им. В.Ф. Купревича НАН Беларуси. Минск. 2009. 40 с.
2. <http://mosreg.ru/sobytiya/novosti/news-submoscow/borba-s-borshchevikom-v-podmoskove-kak-budut-izbavlyatsya-ot-sornyaka>.
3. Mathews M.M. Comparative study of the lethal photosensitization of *Sarcina lutea* by 8-methoxypsoralen and toluidine blue // J. Bacteriol. 1963. № 85. P. 322–328.
4. Ashwood-Smith M.J., Grant E. Conversion of psoralen DNA monoadducts in *E. coli* to interstrand DNA crosslinks by near-ultraviolet light (320–360 nm). Inability of angelicin to form crosslinks *in vivo* // Experientia. 1977. № 33. P. 384–386.
5. Peckler S., Graves B., Kanne D., Rapoport H., Hearst J.E., Kim S.-H. Structure of a psoralen-thymine monoadduct formed in photoreaction with DNA // J. Mol. Biol. 1982. V. 162. № 1. P. 157–172.
6. Ashwood-Smith M.J., Natarajan A.T., Poulton G.A. Comparative photobiology of psoralens // J. Natl. Cancer Inst. 1982. V. 69. № 1. P. 189–197.
7. Belogurov A.A., Zavlilgelsky G.B. Mutagenic effect of furocoumarin monoadducts and cross-links on bacteriophage lambda // Mutat. Res. 1981. V. 84. № 1. P. 11–15.
8. Averbek D., Moustacchi E. Decreased photo-induced mutagenicity of mono-functional as opposed to bi-functional furocoumarins in yeast // Photochem. Photobiol. 1980. № 31. P. 475–478.
9. Scheney R.L., Hsie A.W. Interaction of 8-methoxypsoralen and near u.v. light causes mutation and cytotoxicity in mammalian cells // Photochem. Photobiol. 1981. V. 33. № 2. P. 179–185.
10. Sahar E., Kittrel C., Pulghum S., Peld M., Latt S.A. Sister-chromatid exchange induction in Chinese hamster ovary cells by 8-methoxypsoralen and brief pulses of laser light. Assessment of the relative importance of 8-methoxypsoralen-DNA monoadducts and crosslinks // Mutat. Res. 1981. V. 83. № 1. P. 91–105.
11. Ashwood-Smith M.J. Frameshift mutations in bacteria produced in the dark by several furocoumarins: absence of activity of 4,5,8-trimethylpsoralen // Mutat. Res. 1978. V. 58. № 1. P. 23–27.
12. Quinto I., Averbek D., Moustacchi E., Hrisoho Z., Moron J. Frameshift mutagenicity in *Salmonella typhimurium* of furocoumarins in the dark // Mutat. Res. 1981. V. 136. № 1. P. 49–54.
13. Черняк Д. М. Борщевик Сосновского (*Heracleum Sosnowskyi* Manden.) и Борщевик Меллендорфа (*Heracleum Moellendorffii* Hance) на юге приморского края (биологические особенности, перспективы использования и биологическая активность): Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Владивосток. 2013. 200 с.
14. Песня Д.С., Серов Д.А., Вакорин С.А., Прохорова И.М. Исследование токсического, митозмодифицирующего и мутагенного действия борщевика Сосновского // Ярославский пед. вестник. 2011. Т. III. № 4. С. 93–98.

15. Hemati A., Azarnia M., Nabiyuni M., Mirabolghasemi G., Iri-an S. Effect of the hydroalcoholic extract of *Heracleum persicum* (Golpar) on folliculogenesis in female Wistar rats // Cell J. 2012. V. 14. № 1. P. 47–52.
16. Taghizabet N., Mangoli E., Anbari F., Masoodi S.A., Talebi A.R., Mazrooei M. The effect of heracleum persicum (Golpar) oil and alcoholic extracts on sperm parameters and chromatin quality in mice // Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd). 2016. V. 14. № 6. P. 365–370.
17. Skalicka-Woźniak K., Mendel M., Chłopecka M., Dziekan N. Isolation and evaluation of the myorelaxant effect of bergapten on isolated rat jejunum // Pharm Biol. 2016. V. 54. № 1. P. 48–54.
18. Yaman T., Uyar A., Celik I., Alkan E. E., Keles O. F., Yener Z. Histopathological and immunohistochemical study of antidiabetic effects of *Heracleum persicum* extract in experimentally diabetic rats // Ind. J. Pharm. Educ. Res. 2017. V. 51. № 3. P. S450–S457.
19. Afrisham R., Aberomand M., Ghaffari M.A., Siahpoosh A., Jamalan M. Inhibitory effect of *Ziziphus jujuba* and *Heracleum persicum* on the activity of partial purified rat intestinal alpha-glucosidase enzyme // J. Mazandaran. Univ. Med. Sci. 2016. V. 26. № 134. P. 135–146 (Persian).
20. Rostampur S., Hosseinpour Feizi M.A., Banan Khojasteh S.M., Daluchi F. *Heracleum persicum* extract improves cyclophosphamide-induced liver toxicity and oxidative stress in male rats // Adv. Herb. Med. 2016. V. 2. № 2. P. 29–35.

Поступила 13 августа 2018 г.

SOME ASPECTS OF PRE-CLINICAL STUDIES OF *HERACLEUM* L. SPECIES: REVIEW OF PUBLICATIONS

© Authors, 2018

T.B. Tanirbergenov

Ph.D. (Biol), Leading Research Scientist,
All-Russian State Center for the Quality and Standardization of Medicines for Animals and Feeds (Moscow)
E-mail: ttanirbergenov@vgnki.ru

A.E. Babushkina

Deputy Head of the Department of Internal Veterinary Oversight,
Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Supervision (Rosselkhoz nadzor)
E-mail: anna_eva99@mail.ru

N.S. Vasyukova

Specialist, All-Russian State Center for the Quality and Standardization of Medicines for Animals and Feeds (Moscow)
E-mail: n.vasukova@vgnki.ru

Objectives: The objectives of the study were to systematize published data on preclinical, including toxicology, studies of *Heracleum* species and biologically active substances (BAS's) isolated from it.

Methods: Information search on subject-matter, selection of descriptive and quantitative information, summarization, analysis and interpretation of results.

Results: At the data closing point it had been revealed 514 published sources in databases, concerning various aspects of exploring of *Heracleum* species. It had been found out 31 publications related to preclinical, including toxicology, studies of the main BAS's in plants of *Heracleum* genus. The results of original experimental studies of safety and pharmacological activity of water and water-alcohol extracts of different species of *Heracleum* genus had been analyzed.

Conclusions: The results of acute toxicity studies of intragastric administration of water extracts from *H. sosnowskyi* and *H. moellendorffii* to experimental animals allow to consider them as low-toxic substances. BAS's from different *Heracleum* species can influence on reproductive function of male and female mammals, show mutagenic and embryotoxic properties. Plants of *Heracleum* genus may be a promising source of substances for development of new drugs for human and veterinary use with spasmolytic, hepatoprotective, antioxidant and hypoglycemic activities.

Key words: *Heracleum*, phototoxicity, genotoxicity, carcinogenicity, furocoumarins.

For citation: Tanirbergenov T.B., Babushkina A.E., Vasyukova N.S. Some aspects of pre-clinical studies of *Heracleum* L. species: review of publications. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(10):104–111. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-10-20>

REFERENCES

1. Ламан Н.А., Прохоров В.Н., Масловский О.М. Гигантские борщевики – опасные инвазивные виды для природных комплексов и населения Беларуси // Институт экспериментальной ботаники им. В.Ф. Купревича НАН Беларуси. Минск. 2009. 40 с.
2. <http://mosreg.ru/sobytiya/novosti/news-submoscow/borba-s-borshchevikom-v-podmoskove-kak-budut-izbavlyatsya-ot-sornyaka>.
3. Mathews M.M. Comparative study of the lethal photosensitization of *Sarcina lutea* by 8-methoxy psoralen and toluidene blue // J. Bacteriol. 1963. № 85. P. 322–328.

4. Ashwood-Smith M.J., Grant E. Conversion of psoralen DNA monoadducts in E.coli to interstrand DNA crosslinks by near-ultraviolet light (320-360 nm). Inability of angelicin to form crosslinks in vivo // *Experientia*. 1977. № 33. P. 384-386.
5. Peckler S., Graves B., Kanne D., Rapoport H., Hearst J.E., Kim S.-H. Structure of a psoralen-thymine monoadduct formed in photoreaction with DNA // *J. Mol. Biol.* 1982. V. 162. № 1. P. 157-172.
6. Ashwood-Smith M.J., Natarajan A.T., Poulton G.A. Comparative photobiology of psoralens // *J. Natl. Cancer Inst.* 1982. V. 69. № 1. P. 189-197.
7. Belogurov A.A., Zavilgelsky G.B. Mutagenic effect of furocoumarin monoadducts and cross-links on bacteriophage lambda // *Mutat. Res.* 1981. V. 84. № 1. P. 11-15.
8. Averbeck D., Moustacchi E. Decreased photo-induced mutagenicity of mono-functional as opposed to bi-functional furocoumarins in yeast // *Photochem. Photobiol.* 1980. № 31. P. 475-478.
9. Scheney R.L., Hsie A.W. Interaction of 8-methoxypsoralen and near u.v. light causes mutation and cytotoxicity in mammalian cells // *Photochem. Photobiol.* 1981. V. 33. № 2. P. 179-185.
10. Sahar E., Kittrel C., Pulghum S., Peld M., Latt S.A. Sister-chromatid exchange induction in Chinese hamster ovary cells by 8-methoxypsoralen and brief pulses of laser light. Assessment of the relative importance of 8-methoxypsoralen-DNA monoadducts and crosslinks // *Mutat. Res.* 1981. V. 83. № 1. P. 91-105.
11. Ashwood-Smith M.J. Frameshift mutations in bacteria produced in the dark by several furocoumarins: absence of activity of 4,5,8-trimethylpsoralen // *Mutat. Res.* 1978. V. 58. № 1. P. 23-27.
12. Quinto I., Averbeck D., Moustacchi E., Hrisoho Z., Moron J. Frameshift mutagenicity in Salmonella typhimurium of furocoumarins in the dark // *Mutat. Res.* 198. V. 136. № 1. P. 49-54.
13. Черняк Д. М. Борщевик Сосновского (*Heracleum Sosnowskyi* Manden.) и Борщевик Меллендорфа (*Heracleum Moellendorffii* Hance) на юге приморского края (биологические особенности, перспективы использования и биологическая активность): Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Владивосток. 2013. 200 с.
14. Песня Д.С., Серов Д.А., Вакорин С.А., Прохорова И.М. Исследование токсического, митозмодифицирующего и мутагенного действия борщевика Сосновского // *Ярославский пед. вестник*. 2011. Т. III. № 4. С. 93-98.
15. Hemati A., Azarnia M., Nabiuni M., Mirabolghasemi G., Irian S. Effect of the hydroalcoholic extract of *Heracleum persicum* (Golpar) on folliculogenesis in female Wistar rats // *Cell J.* 2012. V. 14. № 1. P. 47-52.
16. Taghizabet N., Mangoli E., Anbari F., Masoodi S.A., Talebi A.R., Mazrooei M. The effect of heracleum persicum (Golpar) oil and alcoholic extracts on sperm parameters and chromatin quality in mice // *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd)*. 2016. V. 14. № 6. P. 365-370.
17. Skalicka-Woźniak K., Mendel M., Chłopecka M., Dziekan N. Isolation and evaluation of the myorelaxant effect of bergapten on isolated rat jejunum // *Pharm Biol.* 2016. V. 54. № 1. P. 48-54.
18. Yaman T., Uyar A., Celik I., Alkan E. E., Keles O. F., Yener Z. Histopathological and immunohistochemical study of antidiabetic effects of *Heracleum persicum* extract in experimentally diabetic rats // *Ind. J. Pharm. Educ. Res.* 2017. V. 51. № 3. P. S450-S457.
19. Afrisham R., Aberomand M., Ghaffari M.A., Siahpoosh A., Jamalan M.. Inhibitory effect of *Ziziphus jujuba* and *Heracleum persicum* on the activity of partial purified rat intestinal alpha-glucosidase enzyme // *J. Mazandaran. Univ. Med. Sci.* 2016. V. 26. № 134. P. 135-146 (Persian).
20. Rostampur S., Hosseinpour Feizi M.A., Banan Khojasteh S.M., Daluchi F. *Heracleum persicum* extract improves cyclophosphamide-induced liver toxicity and oxidative stress in male rats // *Adv. Herb. Med.* 2016. V. 2. № 2. P. 29-35.



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Элеутерококк (сухой экстракт, таблетки, покрытые оболочкой) (рег. № № 92/210/3; 92/210/7) – общетонизирующее средство, получаемое из корневищ и корней элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.).

Сабельник болотный (*Comarum palustre*) (экстракт сухой, таблетки, гель) – оказывает противовоспалительное, анальгезирующие действие. Применяется в комплексной терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Флакозид (таблетки) (рег. №№ 90/248/3; 90/248/7) – противовирусное и антигепатотоксическое средство, получаемое из листьев бархата амурского и бархата Лавалля (*Phellodendron amurense* и *Phellodendron amurense* var. *Lavallei* Sraque). Применяется для лечения вирусных гепатитов.

Эвкалимин (раствор, суппозитории для детей и взрослых) (рег. №№ 90/249/2; 91/194/13; 91/194/12) – антибактериальное и противовоспалительное средство, получаемое из эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru