

УДК 581.1

ФУРАНОКУМАРИНЫ ЗОНТИЧНЫХ: ИСТОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ, РАЗНООБРАЗИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИНТЕЗА, ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В РАСТЕНИИ И ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

© 2023 г. В. Ю. Штратникова*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

“Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова”

Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, Москва, Россия

*e-mail: vtosha@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.09.2023 г.

После доработки 05.10.2023 г.

Принята к публикации 15.10.2023 г.

Обзор посвящен фуранокумаринам — классу веществ, представляющих собой совмещение пиронного, бензольного и фуранового колец, обладающих системой сопряженных двойных связей (которая в ряде случаев может нарушаться). Эта группа соединений широко изучается в настоящее время благодаря своим фототоксическим и лекарственным свойствам. В работе рассмотрены фуранокумарины естественного происхождения, выявленные в семействе Umbelliferae (Зонтичные), или Apiaceae (Сельдерейные), структурировано их многообразие, описана история исследования, известные к настоящему времени этапы их биосинтеза, а также некоторые примеры их биологической активности в растении, в культуре клеток и при медицинском использовании.

Ключевые слова: биологическая активность, биосинтетические пути, фуранокумарины, Apiaceae, Umbelliferae

DOI: 10.31857/S0015330323600729, **EDN:** CWIPAN

ВВЕДЕНИЕ

Фуранокумариновые соединения — это класс химических веществ естественного происхождения, известный, прежде всего, фототоксичностью ряда своих представителей (бергаптен, псорален, ксантотоксин). Они вызывают ожоги на коже под действием ультрафиолетового излуче-

ния. По химической структуре фуранокумарины представляют собой кумариновое двухкольцевое ядро с присоединенным фурановым кольцом (рис. 1).

Основной пик “моды” на исследования фуранокумаринов пришелся на 1960–70-е гг., когда были открыты большая часть известных ныне структур и установлены их химические свойства. В настоящее время фуранокумарины (бергаптен, псорален, императорин, сфондин, ангелицин и др.) широко исследуют как лекарственные вещества (лечение раковых и кожных заболеваний, использование их антисептических, нейротекторных, остеопротекторных и антиоксидантных свойств).

Монографии и справочники, систематизирующие и классифицирующие сведения о фуранокумариновых соединениях, активно издавали в 1970-х и 1990-х гг. (примеры отечественных справочников — [1–3]). Последняя крупная зарубежная работа, систематизирующая информацию по природным кумариновым соединениям, включая фуранокумарины, опубликована в 2002 г. [4]. С развитием интернета и электронных технологий информация стала собираться в элек-

Сокращения: 4CL — 4-кумарат-коА-лигаза; 5-OH-XS — 5-OH-ксантотоксинсинтаза; AkPT1 — пренилтрансфераза *Angelica keiskei*; AS — ангелицинсинтаза; BMT — бергаптол-О-метилтрансфераза; C2'H — *p*-кумароил-коА-2'гидроксилаза; C4H — циннамат C-4-гидроксилаза; Cox-2 — циклооксигеназа 2; CrPT1 — пренилтрансфераза *Citrus paradisi*; CS — колумбианетинсинтаза; FDA — Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, США; MS — мармезинсинтаза; NF-κB — Nuclear Factor Kappa of activated B cells; P5M — псорален-5-монооксигеназа; PAL — фенилаланинаммиакилаза; PI3/Akt — фосфатидилинозитол-3-киназа; PS — псораленсинтаза; P-UVA — псорален-ультрафиолетовая терапия; TNF — фактор некроза опухоли; U6(8)DT (PT) — диметилаллил дифосфат:умбеллиферон пренилтрансферазы по 6 или 8 положению; XMT — ксантотоксол-О-метилтрансфераза; XS — ксантотоксолсинтаза; ВИЛАР — Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений; БИН РАН — Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН.

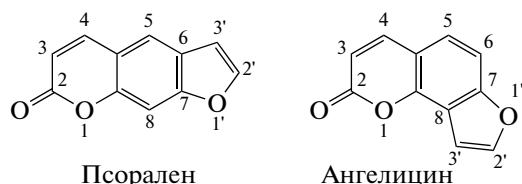


Рис. 1. Базовая структура линейного (псораленовая структура) и углового (ангелициновая или изо-псораленовая структура) фуранокумаринов.

тронные специализированные химические базы. В них включены данные о структурах, спектрах, наименованиях, биологической активности и других свойствах веществ. Однако в избытке информации кроется проблема: исчезает системность, общий взгляд на представленность фуранокумаринов и их многообразие. Существующие базы не дают представления о том, сколько фуранокумариновых структур встречается в природе, какие из них могут синтезироваться растениями самостоятельно, а какие получают только искусственно. Отдельные же обзоры посвящены узким тематикам: конкретным веществам или растениям с лекарственными свойствами. К недавним обзорам, посвященным природным кумаринам (в том числе фуранокумарином), можно отнести обзоры [5, 6], которые содержат много полезной информации о методах выделения фуранокумаринов, их разнообразии и биологической активности, однако они не сосредоточены на привязке фуранокумаринов к таксономическому положению вида.

Наибольшее количество видов растений, у которых обнаружены фуранокумарины, принадлежит к семейству Зонтичных, хотя они встречаются и у других семейств растений. Эта публикация ограничена теми структурами, которые встречаются именно у Зонтичных растений. Одним из представителей семейства Зонтичных является борщевик Сосновского. Это растение отличается очень высокой инвазивностью, выживаемостью и биомассой. Именно фуранокумарины обеспечивают его способность вызывать опасные ожоги на коже. Однако при всей опасности этого растения фуранокумарины, которые в нем содержатся (бергаптен, псорален, ксантотоксин, императорин, пимпинеллин), широко применяются и изучаются в фармацевтике, например, для лечения кожных или нейродегенеративных заболеваний (см. раздел 7). Поэтому борщевик Сосновского может быть не только опасным инвазивным растением, но также и источником лекарственных соединений.

Достижения современных геномных и метаболических технологий позволяют исследовать процесс синтеза фуранокумаринов на геномном уровне (поиск и аннотация генов синтеза в раз-

личных видах). Объем знаний о фуранокумариновых структурах, представленных в определенных таксонах растений, позволяет перейти к вопросам синтеза и связать метаболомные и генетические данные.

Цель обзора – представление исторических и новейших данных о фуранокумариновых естественного происхождения; систематизирование сведений о многообразии структур, синтезирующихся в семействе Umbelliferae, и описание известных к настоящему времени этапов и ферментов их биосинтеза, а также характеристика биологической активности фуранокумаринов и способов их применения в медицине.

1. ИСТОРИЯ И ГЕОГРАФИЯ ИЗУЧЕНИЯ ФУРАНОКУМАРИНОВ

История изучения фуранокумаринов берет начало еще в XIX в. Первым фуранокумарином, открытым в 1833 г., стал пейцеданин [7], за ним в 1839 г. бергаптен [8]. Первым угловым фуранокумарином, открытым в 1844 г., был атамантин [9] (рис. 2).

До 1930-х гг. исследования фуранокумаринов проводили в немецких лабораториях, и они были посвящены установлению химических свойств и структур этих веществ. С 1930-х гг. к исследованиям фуранокумаринов в лекарственных растениях присоединились японские исследователи. Основной пик изучения фуранокумаринов пришелся на 1960–70-е гг. с развитием методов ЯМР и масс-спектрометрии, позволяющих установить точную структуру вещества. В этот период широкомасштабные исследования проводились в СССР, Индии, Египте, Скандинавии, Канаде, Испании, Франции, Италии, Египте, Иране, Болгарии, США, Польше и Чехословакии. Исследования в Советском Союзе осуществлялись в ВИЛАР, БИН РАН, Харьковском фармацевтическом институте, в институтах Узбекистана и республик Закавказья. В этих странах интерес к теме связан с исследованием растений как источников фармацевтического сырья. В те годы было выпущено множество справочников по фуранокумариновым и справочных публикаций [1, 2] и установлено большинство структур фуранокумаринов.

В 1970–80-е гг. в канадской (работы Steck W., Brown S.A. и др.) и итальянской лабораториях (работы Caporale G., Dall'Aqua F. и др.) (см. ссылки в разделе 5) заложены парадигмальные представления о пути биосинтеза фуранокумаринов: от общего предшественника умбеллиферона через его пренилирование и образование фуранового кольца в деметилсуберозин и остенол, затем через окисление фуранового кольца – к структурам псоралена и ангелицина (раздел 5). Однако, в отличие от многих других путей биосинтеза, про-

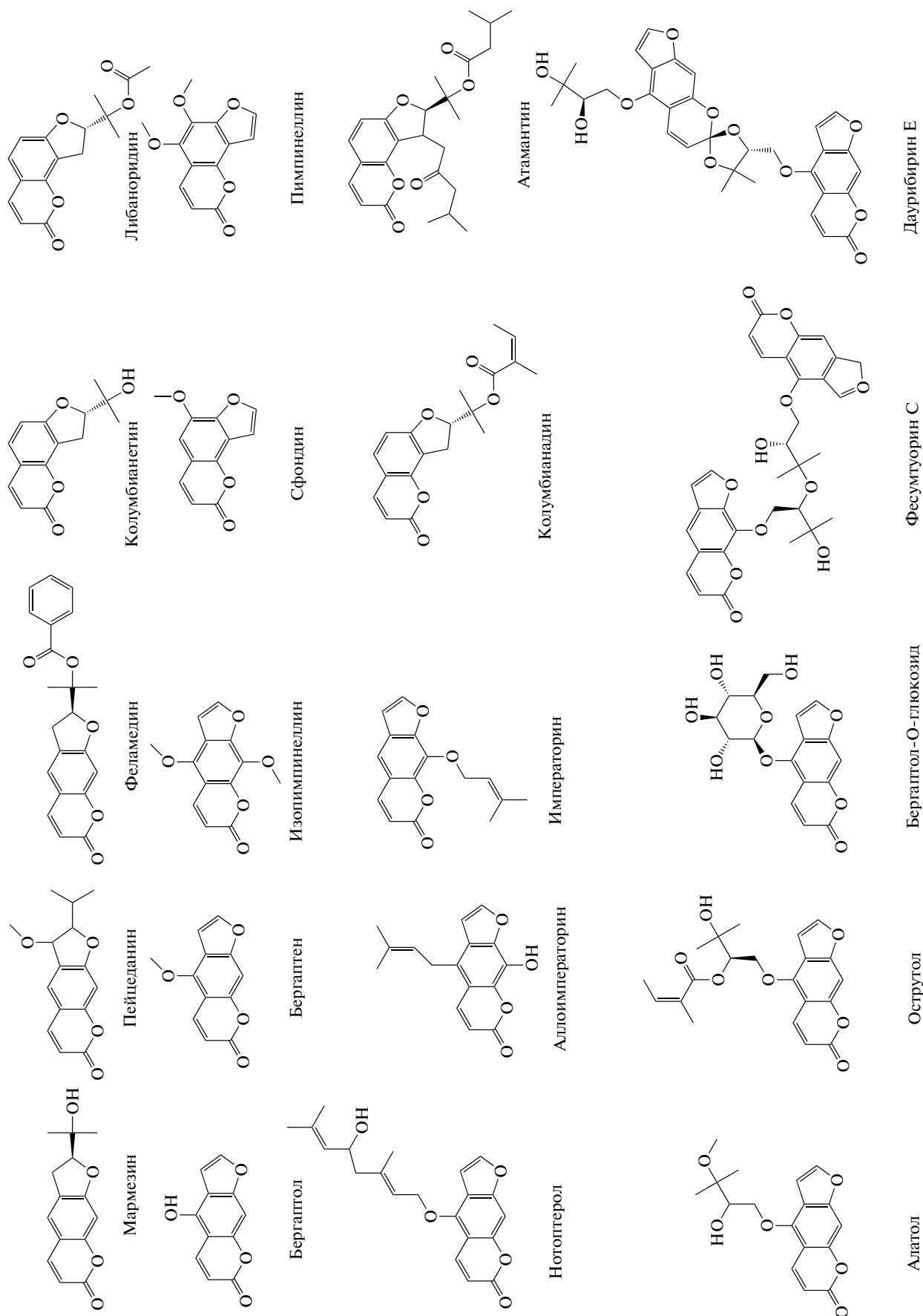


Рис. 2. Примеры фуранокумаринов с различными структурными особенностями.

путь синтеза фуранокумаринов известно довольно мало и имеющаяся информация не объясняет синтеза всего известного многообразия фуранокумаринов.

В XXI в. к исследованиям фуранокумаринов в растениях присоединились Южная Корея (фармацевтические разработки и создания косметических средств), Турция и Иран (эндемичные лекарственные растения). Сейчас лидером в изучении фуранокумаринов является Китай, активно начавший исследования в 1990-х гг.

В настоящее время большинство исследований ведут не в направлении поиска новых структур, а в направлении изучения их химической и биологической активности. Методами системной биологии с применением баз данных и построений нейросетей фуранокумарины исследуют в качестве составляющих лекарственных смесей, рассчитывают мишени их воздействия в организме. Множество исследований посвящено использованию природных фуранокумаринов в фармацевтике (см. раздел 7). В частности, ксантотоксин (methoxalen) зарегистрирован FDA в качестве лекарственного препарата (ANDA 202687). Ряд фуранокумариновых структур запатентован в качестве составляющих лекарственных средств (примеры патентов: бергаптен и псорален [10], ангелицин [11], сфондин [12], императорин [13], бякангелицин [14], оксипейцеданин [15], колумбианадин [16], нотоптерол [17]).

Попытки наладить производство фуранокумаринов в бактериях или дрожжах пока не достигли полного успеха ввиду недостатка знаний о ферментах полного пути их биосинтеза [18], однако удалось создать систему биосинтеза их предшественника умбеллиферона [19].

2. РАЗНООБРАЗИЕ ФУРАНОКУМАРИНОВ

Химически фуранокумарин представляет собой структуру из двух колец, к которой в том или ином положении присоединено фурановое кольцо (рис. 1). В семействе Umbelliferae встречаются фуранокумарины линейные (группа псоралена) и угловые (группа изопсоралена, он же ангелицин). В редких случаях могут встречаться другие типы фуранокумаринов [4], которые здесь, однако, мы не рассматриваем.

Стандартной, всеми принятой и используемой нумерации атомов в молекуле фуранокумаринов не существует; ряд авторов и групп предпочитают использовать нумерацию, отличную от IUPAC. Для целей сравнения структур линейных и угловых фуранокумаринов более наглядной представляется система с отдельной нумерацией фуранового кольца (рис. 1).

Полный список фуранокумариновых структур, выявленных к настоящему времени в семей-

стве Зонтичных, составляет более 400. Одной из задач проводимых нами исследований является создание базы фуранокумаринов с указанием видов, из которых были выделены эти вещества, и отдельного справочника. В данном обзоре будут показаны только некоторые примеры для определенных типов структур с целью отразить основу разнообразия природных фуранокумаринов (рис. 2).

Классифицировать природные фуранокумарины можно по ряду свойств [1, 4].

2.1. Линейная или угловая структура фуранокумаринов. Основами этих базовых структур являются вещества псорален (линейный) и ангелицин (угловой) (рис. 1). В растениях крайне редко встречаются другие варианты прикрепления фуранового кольца, которые здесь не рассматриваются. На рис. 2 примерами угловых фуранокумаринов являются колумбианетин, либаноридин, сфондин, пимпинеллин, колумбианадин, атамантин. Остальные фуранокумарины представляют собой примеры линейных структур (рис. 2).

2.2. Двойная или одинарная (дигидрофуранокумарины) связь между свободными углеродами в фурановом кольце. Эта связь нумеруется как 2'–3' (по другой системе 8–9). В ходе биосинтеза (см. раздел 4) сначала формируются дигидрофуранокумарины, которые затем окисляются до псоралена, ангелицина и их производных. Дигидрофуранокумарины и фуранокумарины могут модифицироваться независимо друг от друга, образуя различные производные. Примеры дигидрофуранокумаринов на рис. 2: мармезин, пейцеданин, феламедин, колумбианетин, либаноридин, колумбианадин, атамантин.

2.3. Количество заместителей в базовой структуре. Если за базовую структуру принять структуру псоралена или ангелицина, то в семействе Umbelliferae могут быть только четыре варианта по количеству заместителей в ней: полное отсутствие (псорален и ангелицин, рис. 1), однозамещенные, двузамещенные и тризамещенные структуры (в других семействах возможно и больше, см. раздел 3.9). Примерами однозамещенной структуры линейных фуранокумаринов являются все вещества, кроме двузамещенных: пейцеданин, аллоимператорин, атамантин (рис. 2). Структуры с тремя заместителями у Зонтичных встречаются редко, и на рис. 2 их примеры не приведены; угловые тризамещенные структуры в этом семействе не обнаружены.

2.4. Положение заместителей в базовой структуре. У зонтичных заместители в фуранокумариновой структуре встречаются только в четырех положениях: 5-, 8- (у угловых структур 6-), 2', 3'. Примерами веществ с заместителями в 5-положении на рис. 2 являются бергаптол, бергаптен, изопимпинеллин, нотоптерол, аллоимператорин, алатол,

острутол, бергаптол-О-глюкозид, пимпинеллин. Вещества с заместителем в 8-положении — изо-пимпинеллин, аллоимператорин, императорин; в 6-положении — сфондин и пимпинеллин. Дигидроксикумарины свойственны заместители в 2'-положении — мармезин, пейцеданин, феламедин, колумбианетин, либаноридин, колумбианадин. Одиночный заместитель 3' практически не встречается, только в присутствии 2'-заместителя (пейцеданин, атамантин) (рис. 2). В большинстве случаев двузамещенных фуранокумаринов заместители встречаются попарно в положениях 5- и 8-, и 2'- и 3'-. Другие сочетания (например, 5' и 2') обнаруживаются у зонтичных гораздо реже.

2.5. Разнообразие заместителей. Заместители в молекуле фуранокумарина достаточно разнообразны и подчинены определенной системе, обусловленной ходом биосинтеза (см. раздел 5). Непосредственно с фуранокумариновым ядром до появления в боковой цепи первого кислородного атома контактируют три разновидности заместителей: гидроксил, пренил, диметил-оксигруппа. Как у линейных, так и у угловых фуранокумариновых форм с одним гидроксильным обнаруживаются часто (пример — бергаптол) (рис. 2). Дигидроксиформы с одновременным присутствием гидроксильных в положениях 5- и 8- (5- и 6- для угловых) в природе до настоящего времени не выявлены.

Прямое пренилирование фуранокумаринового кольца (без опосредования кислородом) встречается довольно редко (аллоимператорин) (рис. 2), и при этом ни разу не встречается в качестве единственного заместителя; угловых производных такого типа у Зонтичных нет. Пренилированные напрямую структуры чаще представлены в семействе Rutaceae. Модификации прямой пренильной группы крайне редки.

Через диметил-оксигруппу присоединяются заместители в положение 2', такая структура свойственна дигидроксикумариновым и обусловлена ходом биосинтеза (см. раздел 4). Примеры на рис. 2: мармезин, колумбианетин. В составе пейцеданина, вероятно, находится уже восстановленная диметил-оксигруппа.

К кислороду гидроксильной упомянутых выше групп могут быть присоединены следующие заместители, примеры которых представлены на рис. 2:

- метильная группа (C1) — наиболее часто выявляемые соединения, встречаются практически у всех видов и в разных семействах (бергаптен, сфондин, изопимпинеллин, пимпинеллин);
- изопренильная группа (C5) с ее модификациями — императорин, колумбианадин, атамантин, алатол, острутол (подраздел 3.6),
- геранильная группа (C10) — встречается у небольшого количества групп растений (пример — нотоптерол, у угловых отсутствует);

— гликозидные группы — в основном, глюкоза (бергаптол-О-глюкозид);

— другие заместители (например, бензоильная группа (феламедин) и ацетильная группа (либаноридин)) — встречаются редко.

Для положений 5, 6 и 8 связь с гидроксильным всегда простая эфирная, для положений 2' и 3' связь с диметил-оксигруппой почти всегда сложн-ноэфирная.

К модифицированной пренильной или геранильной группам присоединяются следующие заместители: гидроксил (оксипейцеданин гидрат) (рис. 3), ацетил, пренил и его модификации (острутол) (рис. 2), иногда — молекулы со следующими вариантами по количеству атомов углерода: C1 (алатол) (рис. 2), C3, C4, C12, C14, C18, полиацетилены (фалькариндиол) и дополнительные глюкозиды. Через простую эфирную связь к пренильной группе присоединяются трет(*tert*)-производные (алатол) (рис. 2). Втор(*sec*)-производные присоединяются через сложно-эфирную связь (C2, C5, гликозиды, пример: острутол) (рис. 2). Для угловых фуранокумаринов подобные структуры (с модификациями пренильной группы) в положениях 5 и 6 не свойственны, но встречаются сложные сочетания групп заместителей в положении 2'.

Заместители более сложных структур с модификациями предыдущих заместителей у Зонтичных практически не встречаются (явления димеризации рассмотрены отдельно).

2.6. Пренильные группы и их модификации. Двойная связь изопреноидной и геранильной цепочек может окисляться и формировать окси- и эпокси-варианты (изоимператорин, оксипейцеданин, оксипейцеданин гидрат) (рис. 3). Реже возможны оксо-варианты (изооксипейцеданин) (рис. 3). Двойная связь может также восстанавливаться, образуя изовалератные (3-метилбутановые) производные (атамантин) (рис. 2).

Структуры с изопреноидной двойной связью имеют ряд изомеров, которые могут переходить друг в друга. Соответствующие производные называются ангелат (дельтоин), тиглат (шпренгелианин) и сенеционат (пранчимгин) (рис. 3). Ангелат и тиглат трудно различимы при химическом анализе, для их идентификации нужны специальные методики и стандарты. Чаще структуру идентифицируют как ангелат, нежели тиглат.

Изопреноидные производные в двузамещенных структурах возможны в попарных положениях заместителей 5- и 8-, или 2' и 3'. Геранильные производные известны только для однозамещенных структур. Структур с большим количеством элементов в изопренильной цепи (C15 или C20) не обнаружено.

2.7. Олигомеризация фуранокумаринов. По гидроксильным и кислородным группам фураноку-

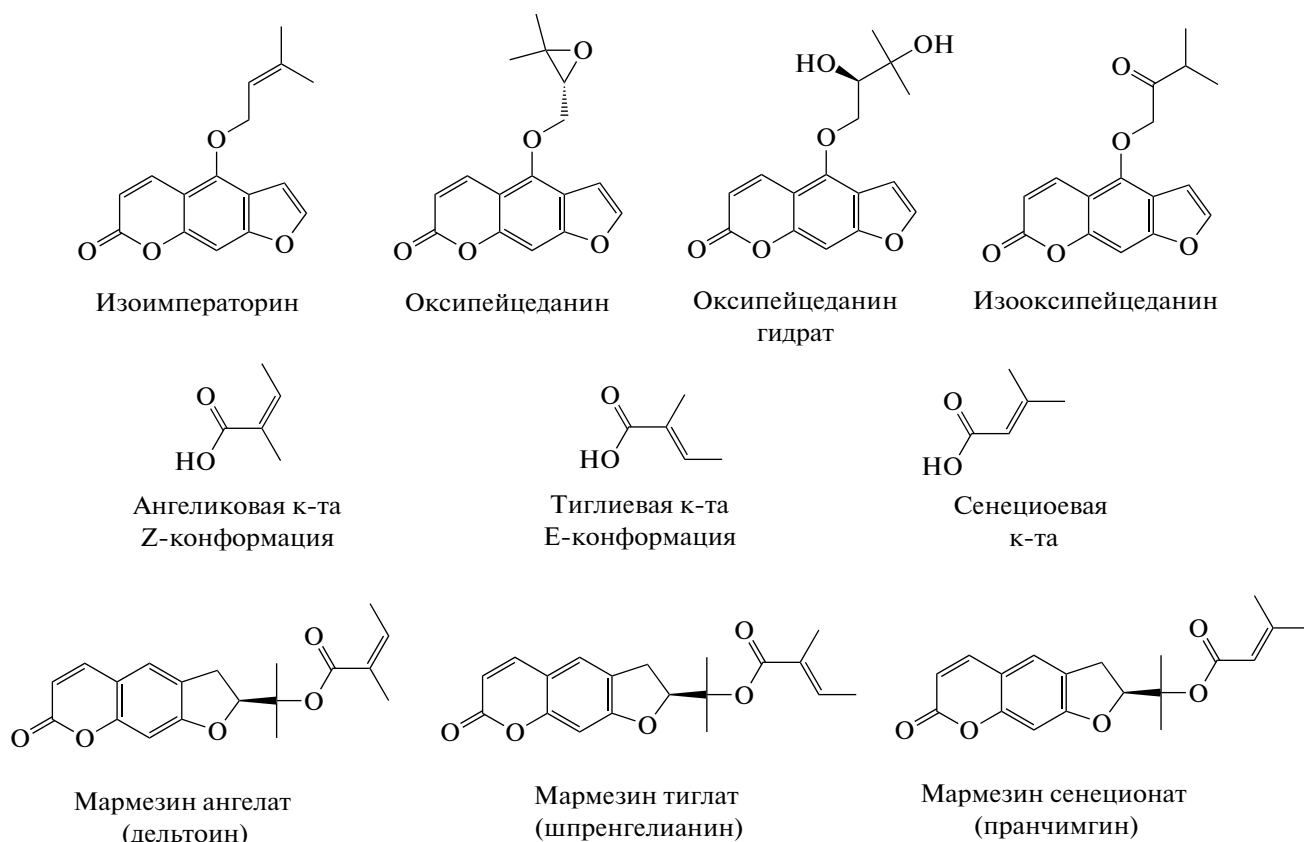


Рис. 3. Модификации и изомерия пренильной связи.

марины могут димеризоваться друг с другом, образуя олигомеры до четырех мономеров в цепочке (бирины, тририны и квадрилины) (примеры двух биринов приведены на рис. 2). При этом димеризация может идти как по гидроксилам изопренильной цепи (фесумтуорин С), так и с участием кето-группы в пирановом кольце (даурибирин Е) (рис. 2). Олигомеризация не обязательно происходит через соединение одинаковых молекул (даурибирин Е: две молекулы оксипейцеданин гидрата), в цепи могут быть и разные структуры (фесумтуорин С: оксипейцеданин гидрат, геракленол). При димеризации возникают новые стереоактивные центры и, таким образом, увеличивается количество энантиомеров. Олигомерные фуранокумарины открыты лишь недавно у небольшого количества видов, для некоторых из них выявлены противовоспалительные свойства [20].

2.8. Основные закономерности в строении фуранокумариновых структур у Зонтичных растений. В семействе зонтичных присутствуют, в основном, следующие структуры: а) 1 или 2-замещенные, б) 5-, 8-, 2- одинарные производные и в) 5- и 8-, 2- и 3- двойные производные. Заместители большей частью соединены с основным скелетом через простую эфирную связь, прямые пренильные радикалы достаточно редки. Гидроксильные

производные базового скелета встречаются значительно реже метил-оксопроизводных. Дигидроксильных 5,8- (5,6) производных в природе не обнаружено. Угловые структуры выявляются реже, чем линейные. Очень мало пренилированных вариантов угловых фуранокумаринов в 5- и 6- положениях. Существует много видов растений, где есть линейные производные, но нет угловых, тогда как обратный вариант встречается крайне редко. Это привело исследователей к мысли, что синтез угловых производных возник в эволюции позже синтеза линейных производных и, возможно, был следствием нарушения механизма синтеза линейных производных [21].

Линейным фуранокумарином свойственно преобладание 5- и 8-производных, угловым — 2',3'-производных. Многообразие изопренильных производных связано с модификациями боковых цепей, которые характерны для стадий бета-окисления жирных кислот (гидроксилирование, эпексидирование, окисление-восстановление двойных связей). Возможно, в синтезе таких производных также участвуют ферменты окисления жирных кислот.

2.9 Отличия фуранокумаринов семейства Umbelliferae от фуранокумаринов других семейств. Помимо семейства Umbelliferae фуранокумарины

встречаются также и в других семействах растений, например, в семействах Rutaceae, Fabaceae, Moraceae, Asteraceae. В основном они представлены теми же, что и у Зонтичных, основными структурами (5- и 8- замещенными фуранокумарины), однако есть и различия. Так, в семействе Rutaceae ряд структур фуранокумаринов имеют заместители в пионовом кольце (такие структуры полностью отсутствуют у Зонтичных), у цитрусовых широко представлены геранилпроизводные (такие как бергамоттин и нотоптерол) [4]. Кроме того, у Рутовых могут встречаться фуранокумарины с тремя и четырьмя заместителями, а также разнообразные димерные производные, в том числе димеры с кумариновыми структурами. Чаше, чем у Зонтичных, встречаются прямые пренильные производные (у Зонтичных почти все пренильные производные связаны с ядром через кислород). Однако детальная систематизация фуранокумаринов других семейств, кроме Зонтичных, выходит за рамки данного обзора. Обнаружение фуранокумаринов в дальнородственных таксонах предполагает случай конвергентной эволюции в ответ на давление окружающей среды [5]. Участие конкретных ферментов в синтезе различных форм фуранокумаринов и пути синтеза этих форм остаются слабоизученными.

3. ВИДОВАЯ ПРЕДСТАВЛЕННОСТЬ

Наиболее представительной работой (по количеству видов растений), отражающей представленность кумаринов и фуранокумаринов в разных таксономических группах, является справочник, опубликованный в 1971 г. [2]. Данные, приведенные ниже, взяты из этого справочника, а также из предполагаемой к будущей публикации базы автора обзора.

Ко времени написания обзора (июль 2023 г.) фуранокумарины были обнаружены более, чем в 500 видах Зонтичных, объединенных в более чем в 100 родов. Наибольшее разнообразие фуранокумаринов найдено в видах трибы Selineae (172 вида, главным образом, в родах *Angelica*, *Seseli*, *Pseudanum*), за ней Tordyleae (75 видов, в основном, в роде *Heracleum*) и Cachrys (58 видов, по большей части, в родах *Prangos* и *Ferulago*). В трибе Scandiceae (исследован 51 вид, в основном виды рода *Ferula*) выявили мало фуранокумаринов, однако практически везде был обнаружен их предшественник умбеллиферон. Самым изученным растением (по количеству публикаций) является лекарственное растение традиционной китайской медицины *Angelica dahurica*, в котором исследователи определили свыше 120 фуранокумариновых структур.

Почти все исследованные растения семейства Umbelliferae, содержащие фуранокумарины, принадлежат к апиоидной суперкладе. В отдельную

кладу Physospermopsis попадает одно из активно исследуемых лекарственных растений *Notopterygium incisum*, которое отличается большим разнообразием геранилированных производных, отсутствующих в других кладах. Есть также сообщения и о выявлении фуранокумаринов в других кладах [2]. Наиболее исследованными оказались лекарственные и сельскохозяйственные растения: *Angelica dahurica*, *Ammi majus*, *Apium graveolens*, *Cnidium monnieri*, *Pastinaca sativa*, *Notopterygium incisum*, *Petroselinum crispum* и др.

Распределение типов фуранокумаринов в различных видах семейства может отражать организацию их биосинтетических путей и филогению ферментов (для семейства Rutaceae и цитрусовых такая работа уже проделана [22]). Для семейства Зонтичных подобная работа еще только предстоит.

4. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БИОСИНТЕЗА ФУРАНОКУМАРИНОВ

Пути синтеза фуранокумаринов, принимаемые сейчас как основные, установлены в работах канадской (работы Steck W., Brown S.A. и др.) и итальянской лабораториях (работы Caporale G., Dall'Aqua F. и др.) в 1970-80-х гг. (ссылки см. ниже).

4.1. Синтез умбеллиферона

Предшественником фуранокумаринов считается кумарин умбеллиферон. Это вещество синтезируется в шикиматном пути из аминокислоты фенилаланина (рис. 4). Под действием фенилаланинаммияклизы (ФАЛ, или PAL) фенилаланин дезаминируется до коричной кислоты [23, 24]. После этого коричная кислота окисляется циннамат С-4-гидроксилазой (С4Н), образуя пара-кумаровую кислоту с гидроксильной группой в С4-пара-положении [25, 26]. Затем фермент 4-кумарат-коА-лигаза (4CL) присоединяет к кислотной группе кофермент А [27]. На последней ферментативной стадии фермент р-кумароил-коА-2'гидроксилаза (С2'Н) снова окисляет кольцо, встраивая гидроксил в 2-положение [28–30]. В результате последующей спонтанной перестройки пириновое кольцо замыкается и образуется умбеллиферон (рис. 4). Более подробную детализацию и связь приведенных реакций с другими путями биосинтеза флавоноидов и шикиматного пути можно найти в работах [19, 31].

Гипотеза, согласно которой при образовании фуранокумаринов вначале синтезируется бензофурановое производное, а затем замыкается пириновое кольцо, была опровергнута исследованиями с использованием меченых предшественников [32]. В своей гликозилированной форме (скиммин) умбеллиферон транспортируется в листьях к местам синтеза фуранокумаринов. Здесь он дегликозилируется [33].

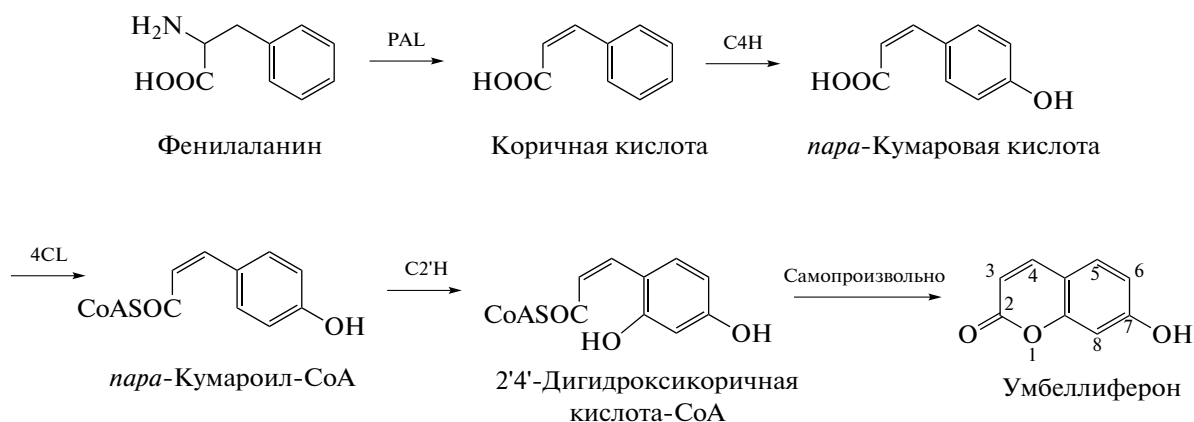


Рис. 4. Синтез умбеллиферона из фенилаланина. PAL – фенилаланинаминиакилаза, C4H – циннамат C-4-гидроксилаза, 4CL – 4-кумарат-коА-лигаза, C2'H – *p*-кумаройл-коА-2'гидроксилаза.

4.2. Синтез дигидрофуранокумаринов, углового и линейного базового скелета

Последующий путь синтеза фуранокумаринов разветвляется на путь образования линейной и угловой форм (рис. 5). Этот этап зависит от того, какое именно положение в молекуле умбеллиферона будет пренилировано – 6 или 8 [21, 33]. При пренилировании 6-положения ферментом диметилаллил дифосфат:умбеллиферон пренилтрансферазой (U6DT) образуется кумарин деметилсуберозин, а при пренилировании 8-положения (U8DT) – кумарин остенол [34]. Затем под действием мармезинсинтазы и колумбианетинсинтазы пренильная цепь и гидрокси-группа замыкаются в фурановое кольцо. Образуются мармезин (линейный дигидрофуранокумарин) и колумбианетин (угловой дигидрофуранокумарин) [21, 35]. После этого под действием ферментов псорален- и ангелицинсинтаз фурановое кольцо окисляется и “носовая группа” отщепляется, формируются базовые структуры псоралена и ангелицина [36]. В синтезе псораленовых и ангелициновых структур участвуют (+)-энантиомеры мармезина и колумбианетина [21, 37].

В этой цепи хорошо изучены ферменты U6/8DT [38–42], а также псорален- и ангелицинсинтазы [43–47]. Мармезинсинтаза обнаружена только одна, причем не в семействе Зонтичных, а у *Ficus carica*, и гомологов ее у зонтичных на данный момент не обнаружено [48]. Существование колумбианетинсинтазы же только предполагается [31, 49]. Ферменты, в результате которых образуются 2'- и 3'-производные дигидрофуранокумаринов, неизвестны.

4.3. Модификации базового ядра

Дальнейшая модификация фуранокумаринового скелета происходит за счет гидроксилирований и метоксилирований (рис. 6а) [36, 50].

(Тем не менее, не исключен и путь, в котором сначала гидроксилируется мармезин и лишь потом синтезируются производные псоралена [51], однако превалирует, по-видимому, описанный далее в этом разделе путь [52]). Вначале осу-

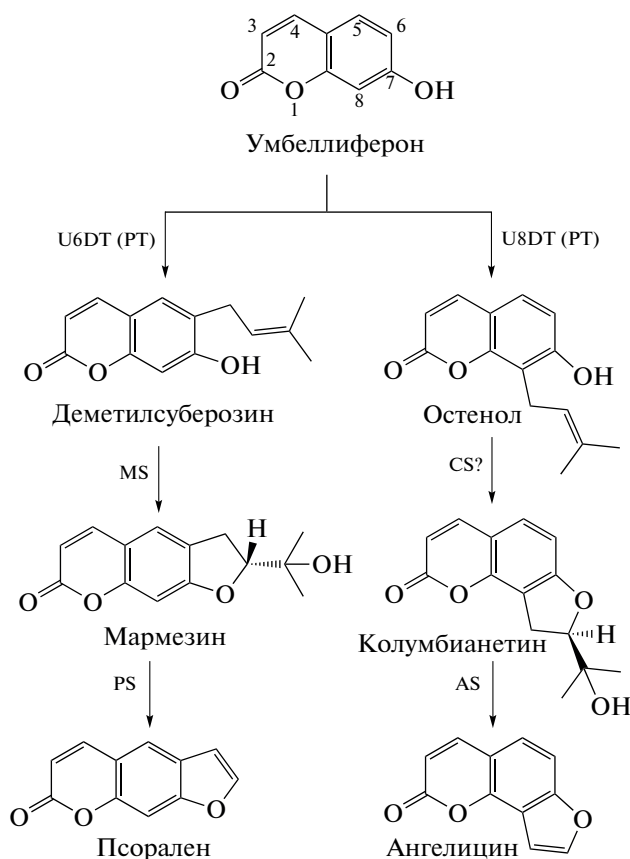


Рис. 5. Синтез псоралена и ангелицина из умбеллиферона. U6(8)DT (PT) – диметилаллил дифосфат:умбеллиферон пренилтрансферазы по 6 или 8 положению, MS – мармезинсинтаза, CS? – колумбианетинсинтаза гипотетическая, PS – псораленсинтаза, AS – ангелицинсинтаза.

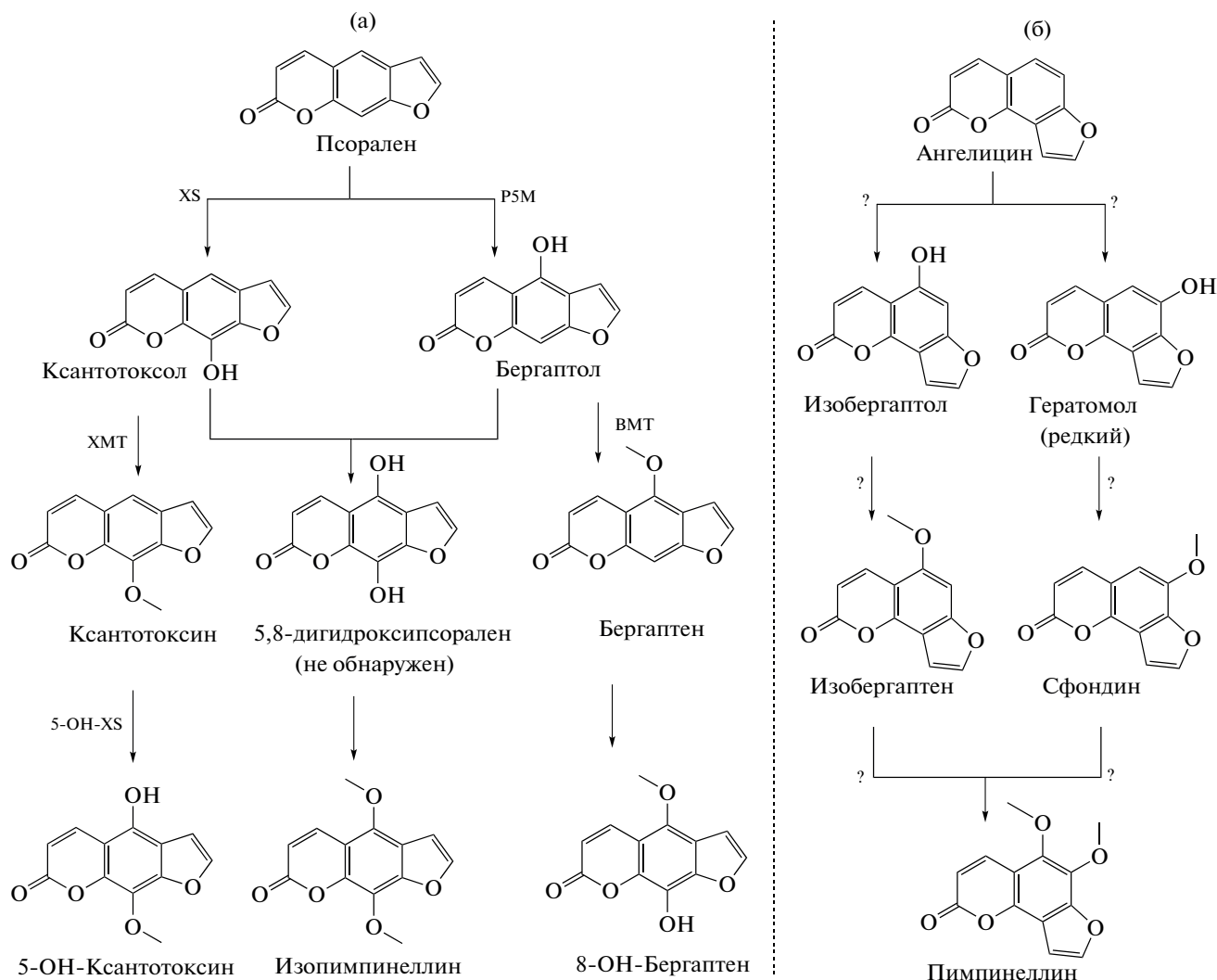


Рис. 6. Гидроксилирование и метоксилирование базового фуранокумаринового ядра. XS – ксантиотоксолсинтаза, P5M – псорален-5-монооксигеназа, BMT – бергаптол-О-метилтрансфераза, 5-OH-XS – 5-OH-ксантиотоксинсинтаза. XMT – ксантиотоксол-О-метилтрансфераза. 5,8-дигидроксипсорален в природе не обнаруживается. а) Синтез линейных метоксилированных производных. б) Синтез угловых метоксилированных производных.

шествляется гидроксилирование псоралена (ксантиотоксолсинтаза, XS, и псорален-5-монооксигеназа, P5M) [53, 54]. Известны ферменты, которые метоксилируют гидроксильные производные (бергаптол/ксантиотоксол-О-метилтрансфераза, BMT/XMT) [55–60]. После метоксилирования одного из положений (5 или 8) может гидроксильроваться противоположное (8- или 5-), соответственно (известен фермент 5-OH-ксантиотоксинсинтаза, 5-OH-XS) [54]. Образующийся гидроксил также может метоксилироваться и синтезироваться изопимпинеллин [50], синтез изопимпинеллина возможен и из 5,8-дигидроксипсоралена [61] (однако последнее вещество в растениях семейства Umbelliferae не обнаруживается). Возможны также процессы деметоксилирования, в результате которых псорален образуется из ксантиотоксина или бергаптена [32]. Предполагается

мая схема биосинтеза более многочисленных вариантов (в том числе гипотетических), включая угловые и изопентенильные производные, приводится в работе Сацыперовой и Комиссаренко [62]. Вероятно, подобный путь используется при синтезе производных ангелицина (рис. 6б). Для угловых производных фуранокумаринов неизвестен ни один фермент их биосинтеза. Ранее выдвигалась гипотеза о том, что угловые метоксильные производные могут синтезироваться через формирование фуранового кольца у метоксилированных кумариновых предшественников [63], но, насколько известно, она до сих пор не получила подтверждения.

Пренилированные производные образуются почти всегда через псорален, а не через мармезин [64, 65] или его производные. Но для этих процессов известны лишь отдельные ферменты, которые

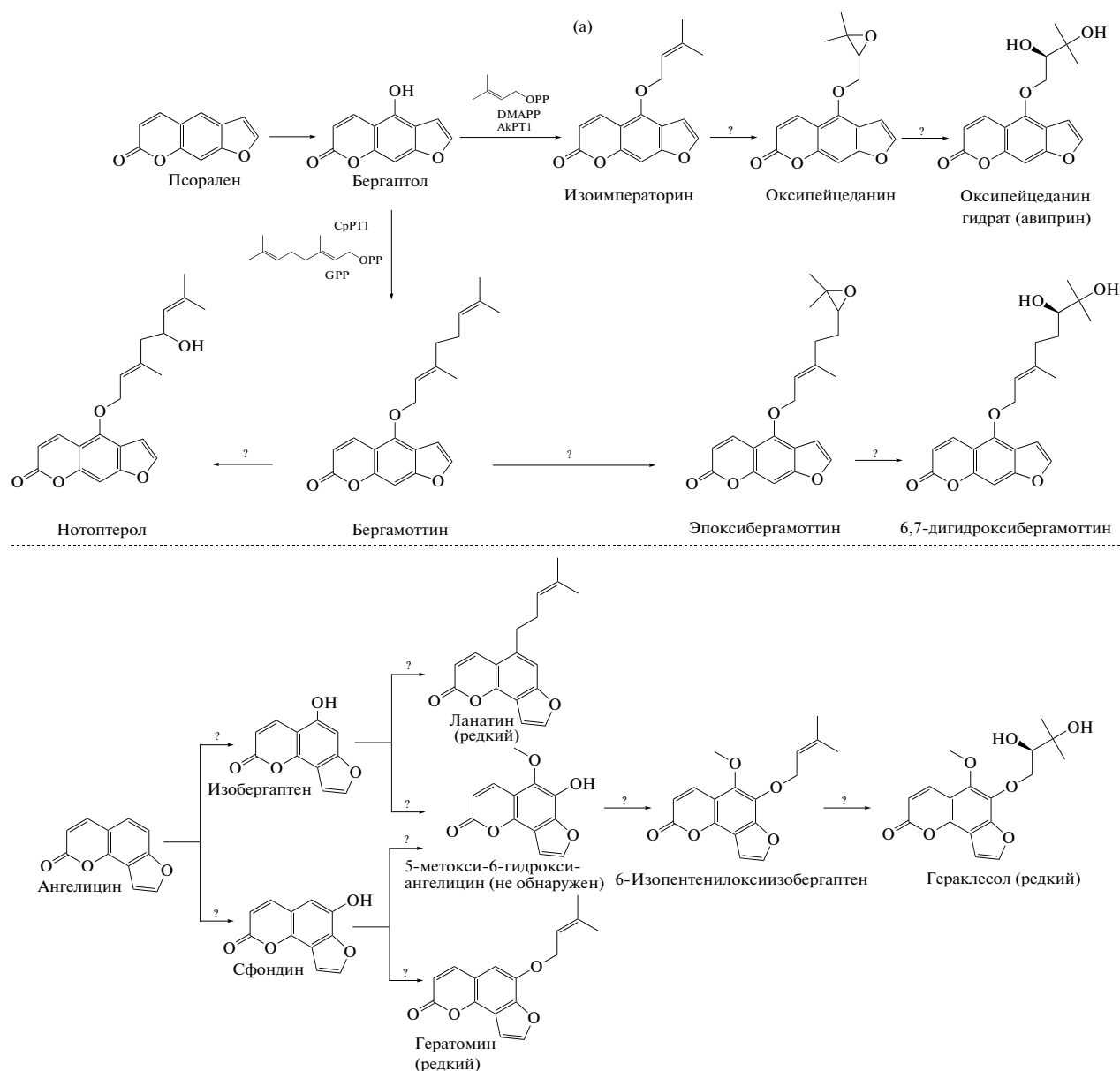


Рис. 7. Образование пренилированных производных фуранокумаринового ядра (гипотетическая схема). а) Образование пренилированных производных линейных фуранокумаринов. Приведен только для одного типа производных, с заместителями в 5-положении. Предположительно, производные с 8- и 5,8-заместителями синтезируются по тому же принципу, однако ферменты могут отличаться, поскольку 5- и 8-положения фуранокумаринового ядра не полностью идентичны. AkPT1 – пренилтрансфераза *Angelica keiskei*, CrPT1 – пренилтрансфераза *Citrus paradisi* [66]. б) Образование пренилированных производных линейных фуранокумаринов. 5-метокси-6-гидроксиангелицин на данный момент в природе не обнаружен, но может быть гипотетическим посредником в биосинтезе. 6-метокси-5-изопренильных производных у Зонтичных не выявлено.

осуществляют пренилирование и геранилирование молекулы [66] (рис. 7а). Путь биосинтеза пренилированных производных ангелицина, отраженный на рисунке 7б, является гипотетическим.

Других ферментов биосинтеза фуранокумаринов на сегодняшний день не выявлено. Можно предположить, что их поиск следует проводить в семействе р450-цитохромов, поскольку не менее четырех доказанных реакций синтеза фураноку-

маринов осуществляются с помощью р450-цитохромов: C4H, MS, PS, XS [31].

5. ЛОКАЛИЗАЦИЯ ФУРАНОКУМАРИНОВ В ТКАНЯХ И ОРГАНАХ РАСТЕНИЙ

Кумариновые и фуранокумариновые соединения способны флуоресцировать и могут быть обнаружены под люминесцентным микроскопом.

Эта методика обнаружения кумаринов и фуранокумаринов применялась с 1960-х гг. для изучения локализации фуранокумаринов в различных органах и тканях растений. Фуранокумарины обнаруживали как в надземных, так и в подземных частях растений: листьях, плодах, корнях. При этом фуранокумарины различались по химическому составу и имели тканеспецифическую локализацию.

В работах Денисовой с соавт. [67–69] для трех растений семейства Зонтичных – *Archangelica decurrens*, *Hippomarathrum microcarpos* (в источнике *microcarpum*), *Seseli campestre* – показано присутствие фуранокумаринов в секреторных каналах плода вокруг зародыша (сеть параэндокарпных каналов), в кутикуле, в одревесневших стенках сосудисто-волокнистых пучков, а также в секреторных каналах корня. При этом состав фуранокумаринов в плодах и корнях был различен.

Флуоресценцию фуранокумаринов также наблюдали в проводящих масляных каналах, связанных с сосудистыми пучками черешков *Heraclium lanatum* [70]. В этой работе было показано, что фуранокумарины не транспортируются по флоэме в листьях, поскольку питающаяся соком растений тля не содержит фуранокумаринов, как и выделяемая тлей жидкость. С помощью иммуногистохимических экспериментов подтверждено присутствие ферментов синтеза фуранокумаринов (PAL и BMT) в эпидермальных клетках и эпителиальных клетках масляных канальцев, при этом BMT экспрессировалась в масляных канальцах в течение всего времени жизни растения [71].

Фуранокумарины обнаруживали на поверхности листьев, в эпикуткулярных восках и на сухих плодах [72, 73]. Подтверждено присутствие фуранокумаринов на поверхности зародыша и в длинных каналах плодов борщевиков *H. lanatum* и *H. mantegazzianum*. На плодах *Angelica archangelica* продемонстрировано, что чем больше размер и степень зрелости зародыша, тем ниже содержание фуранокумаринов в плодах [74]. При этом в семенах, где отсутствовали зародыши, фуранокумарины не были обнаружены [72], тогда как на поверхности и в тканях зародыши содержали фуранокумарины всегда [73]. Ткани плода имели меньше фуранокумаринов, чем семена и поверхность (внутренний интегумент плодовой оболочки). Каллусные культуры *Pastinaca sativa* и *Daucus carota* выделяли фуранокумарины на поверхность каллусных клеток, в суспензионных культурах их образовывалось больше на два порядка, чем на твердом агаре [75].

У *Heraclium sosnowsky* фуранокумарины локализованы большей частью на поверхности трихом и других эпидермальных клеток, а также в клетках субэпидермиса. Подобная локализация обуславливает быстрые фотохимические ожоги

при прикосновении к поверхности покрытых трихомами органов борщевика Сосновского [76].

Недавние исследования, в которых наряду с люминесцентными методами используются также масс-спектрометрические, продемонстрировали наличие в корнях *Angelica dahurica* около 40 фуранокумариновых компонентов. Показано, что содержание фуранокумаринов в главном корне выше, чем в боковых. Отмечено наличие фуранокумаринов в перидерме, коре и флоэме главного корня, а в боковых корнях – только во флоэме [77].

Таким образом, фуранокумарины локализируются, в основном, на поверхности надземных органов или в секреторных каналах, окружающих семена, сосудистых тканях корней и черешков. Ферменты их синтеза, по-видимому, расположены там же [71]. Подобная локализация синтеза (на поверхностях органов и в секреторных вместилищах) свидетельствует о защитной функции фуранокумаринов в организме растения.

Дальний и ближний транспорт внутри растения, а также внутриклеточный транспорт фуранокумаринов на данный момент практически не изучен. Существование внутриклеточного транспорта фуранокумаринов подтверждается тем, что ферменты синтеза фуранокумаринов обнаруживаются в различных компартментах клетки. Так, псораленсинтаза локализуется в эндоплазматическом ретикулуме [53], пренил-трансферазы – в пластидах [39–41], BMT обнаруживалась в цитозоле [58].

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

6.1. Роль фуранокумаринов в растениях

С большой степенью вероятности фуранокумарины играют в растениях защитную роль, на что указывает также их выделение на поверхность эпидермиса и в секреторные вместилища. Наиболее известное свойство фуранокумаринов (фототоксичность), вероятно, также служит для защитных целей.

6.1.1. Фототоксичность. Возбужденные ультрафиолетом (320–400 нм) фуранокумарины образуют моноаддукты с пиримидиновыми основаниями ДНК (со стороны фуранового или пиренового кольца). Они связываются с ДНК водородными связями и связями Ван-дер-Ваальса, наиболее реактивны 5'-ТрА-3'-последовательности. Моноаддукты со стороны фуранового кольца могут быть повторно возбуждены вторым УФ-фотоном, в результате чего линейные фуранокумарины образуют межнитевые кросс-связи. Действие псоралена усиливается под влиянием УФ, что проявляется с задержкой в 20–72 ч. Цитотоксичность высока у псоралена, бергаптена и ксантотоксина. При этом под действием УФ уровень их фототоксичности изменяется в разной степени.

У двузамещенного (изопимпинеллина), геранилированного (бергамоттина) или угловых фуранокумаринов фототоксичность значительно понижается. Угловые фуранокумарины или не обладают фототоксическими свойствами, или не образуют интернитевые связи, только моноаддукты [78, 79].

Нарушение структуры ДНК приводит к нарушениям ее репликации и появлению мутаций, в ряде случаев — к развитию опухолей. Возбужденные состояния фуранокумаринов передают энергию кислороду, при этом могут образовываться синглетный кислород и супероксид-анион радикал [80]. Активные формы кислорода способны повреждать ядра, органеллы, мембраны и ферменты эпидермальных, дермальных и эндотелиальных клеток животных. Образование липидных пероксидов мембран, псорален-белковых аддуктов и фотоповреждения мембран клеток предполагаются дополнительными причинами фототоксичности [81]. Следствием действия фуранокумаринов являются серьезные ожоги и повреждения кожи [82, 83].

6.1.2. Антимикробные, фунгицидные и антивирусные свойства. Простыми в постановке и не требующими высокотехнологичного оборудования являются эксперименты, выявляющие антибактериальные и антимикробные, а также фунгицидные свойства фуранокумаринов. Поэтому после фото- и цитотоксичности это одни из наиболее известных их свойств, которые стали изучать с 1950-х гг. — с момента открытия ряда фуранокумариновых веществ. В качестве примера можно привести массовое исследование: 33 кумариновых и фуранокумариновых соединения против семи бактериальных, грибных и вирусных штаммов (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Microsporum lanosum*, *Candida albicans*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*) [84], при этом 14 соединений показали антимикробную активность. Продемонстрирована активность феллоптерина против семи бактериальных и грибных штаммов, включая *E. coli* [85], ксантотоксина, бергаптена, изопимпинеллина против *S. aureus* и *Candida albicans* [86], пранчимгина — против *C. albicans* [87].

Как в составе растительных экстрактов, так и выделенные в чистом виде фуранокумарины обладают и антивирусными свойствами. Так, императорин действовал против вируса герпеса HSV-1 [88], оксипейцеданин подавлял репликацию вирусов гриппа H1N1 и H9N2 [89], а псорален и ангелицин подавляли репликацию гамма-гепервирусов MHV-68, EBV и KSHV [90]. Возможно, фуранокумарины являются частью антивирусного иммунитета растений, однако такие исследования в отношении растительных вирусов не проводили.

6.1.3. Инсектициды. Присутствие фуранокумаринов в растениях значительно снижает их поедание насекомыми. Такие свойства были показаны для изопимпинеллина, бергаптена, изобергаптена и пимпинеллина, ксантотоксина, псоралена, ангелицина, пейцеданина [91]. Угловые фуранокумарины показали меньший эффект, а метоксильные и безрадикальные фуранокумарины — более сильный, чем фуранокумарины с изопреноидными (C5) заместителями [92]. На примере экологических взаимоотношений различных насекомых и фуранокумарин-содержащих растений *Pastinaca sativa* и *Heracleum*, которые являются их кормовой базой, проведен ряд исследований процессов коэволюции [93–95].

6.1.4. Участие в ответе на стресс и элиситоры. В ответ на поранение корней и листьев *Petroselinum crispum* [96] или при заражении фитофторой почек *P. crispum* [97] вокруг поврежденных участков увеличивалась активность ферментов синтеза фуранокумаринов (PAL, 4CL, BMT) и накапливались фуранокумарины [98]. Сходные явления (накопления фуранокумаринов и увеличение активности их ферментов синтеза) наблюдали в культурах клеток при обработке метилжасмонатом (*P. crispum* [99]), дрожжевым экстрактом (*Glehnia littoralis* [100]) и элиситором на основе вытяжки из гриба фитофторы (*Amми majus* [101], *Pso-ralea coryifolia* [102], *P. crispum* [103]). Таким образом, фуранокумарины являются частью защитных реакций растения на повреждение в результате воздействия патогенов.

6.2. Биологическая активность фуранокумаринов для человека. Роль в медицине

Применение фуранокумаринов в медицинских целях — чрезвычайно обширная тематика, на эту тему есть подробные обзоры [5, 104–106]. В этом обзоре мы ограничимся лишь некоторыми примерами.

6.2.1. Лечение кожных заболеваний. С начала их активного исследования в 1950-х гг. фуранокумарины изучаются не только как вещества, наносящие ожоги, но и как лекарственные средства для лечения кожных заболеваний. Одним из первых таких веществ оказался ксантотоксин в лечении псориаза [107] и витилиго [108]. В настоящее время для лечения псориаза используют псорален-УФ терапию (P-UVA), в которой применяют псорален, бергаптен, ксантотоксин и синтетический аналог, не встречающийся в растениях *Umbelliferae*, триоксален (триметилпсорален) [109]. Производные псоралена под действием ультрафиолета стимулировали пролиферацию и дифференцировку меланоцитов [110], ингибируя деление базальных клеток [111]. Это же свойство производных псоралена используется при лечении витилиго [112].

6.2.2. Противоопухолевая активность. Исследования фуранокумаринов как противоопухолевых агентов ведутся уже около 70 лет. В нашей стране они начались еще во второй половине 1940-х гг. в ВИЛАР. В работах группы Никонова [113] было сделано наблюдение, что антимиотически активные препараты содержали карбонильную группу, находящуюся в сопряжении с одной или несколькими двойными связями, в частности, лактоны кумариновой группы, карбонильная группа которых находится в сопряжении с двойной связью пиранового кольца и ароматическим ядром. Это заставило исследователей обратить внимание на группу производных псоралена — фуранокумаринов. Дигидрофуранокумарины действовали при этом слабее, чем дегидрированные производные, вероятно, из-за нарушения сопряженности связей, а вещества с метоксильными радикалами — эффективнее веществ с гидроксильными или алкильными радикалами. В последующих работах той же группы [114] были исследованы 113 видов растений из 18 семейств и показана высокая противоопухолевая активность (на клетках асцитного рака Эрлиха) для экстрактов 75 растений и 11 индивидуальных веществ.

Изучение антимиотических свойств и механизмов цитотоксического действия фуранокумаринов с тех пор значительно расширилось. Наблюдали защитные свойства фуранокумаринов в случаях лейкемии, глиомы, злокачественных опухолей груди, легких, почек, печени, шейки матки, яичников, простаты и др. [106]. Среди механизмов действия — индукция апоптоза, аутофагия [115], нарушения клеточного цикла.

Индукция апоптоза происходит через ряд сигнальных систем клетки и факторов транскрипции, на которые оказывают влияние фуранокумариновые структуры. Так, с развитием раковых и воспалительных процессов связан ядерный фактор каппа (Nuclear Factor of activated B cells, NF- κ B). Фуранокумарины (например, псорален [116]) ингибировали активность этого фактора и последующие негативные процессы, им вызываемые. Фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3/Akt) инактивировали каспазы и другие ферменты апоптоза; фуранокумарины активировали эти ферменты через подавление PI3/Akt-пути (например, ксантотоксин [117]). Фактор p53 подавлял развитие опухолей, нарушая клеточный цикл и стимулируя апоптоз. Фуранокумарины усиливали его экспрессию (например, императорин [118]). Активировались апоптотические каспазы, а клеточный цикл останавливался в фазе G1.

Остановка клеточного цикла — также один из механизмов цитотоксического действия фуранокумаринов. Блокирование может происходить на разных фазах (G2/M, G1/S) [104]. Например,

бергаптен ингибировал циклин B1, что приводило к задержке клеточного цикла на фазе G2/M, а это, в свою очередь, нарушало пролиферацию и вызывало апоптоз [119].

Цитотоксические свойства показаны как для линейных (псорален [120], бергаптен [121], ксантотоксин [122], императорин [123], изоимператорин [124], оксипейцеданин [125]), так и для угловых (ангелицин [126]) фуранокумаринов. При этом ангелицин считается более перспективным в качестве антиракового агента, поскольку не имеет побочных фототоксических и канцерогенных свойств [126].

6.2.3. Канцерогенность. Наряду со свойствами цитотоксичности, фуранокумарины могут быть канцерогенами. Многолетние исследования показали, что через 15–25 лет после PUVA-терапии у пациентов могли развиваться плоскоклеточная карцинома, карцинома базальных клеток и немеланомный рак кожи [127, 128].

6.2.4. Использование в косметических кремах. Поскольку было выявлено, что фуранокумарины влияют на содержание меланина и пролиферацию клеток, его вырабатывающих, их часто добавляли в косметические крема. Императорин и изоимператорин снижали содержание меланина (в клетках меланомы B16) и ингибировали в них экспрессию тирозиназы, поэтому были предложены как агенты для отбеливания кожи [129]. Также подавляют синтез меланина феллоптерин, геракленин, колумбианадин и оксипейцеданин. Псорален, ксантотоксин, изопимпинеллин, геракленол, оксипейцеданин гидрат, бякангелицин и эдултин, наоборот, увеличивают синтез меланина [130]. Поэтому фуранокумарины использовали в косметических кремах и для лечения витилиго [131]. Однако, поскольку они имеют канцерогенную и фототоксическую активность, в ряде азиатских и европейских стран содержание фуранокумаринов в косметических составах не превышает определенного уровня [132, 133]. Предложено также определять их содержание по шести маркерам: бергаптен, бергамоттин, бякангеликол, эпоксибергамоттин, изопимпинеллин и оксипейцеданин [133]. При этом нотоптерол включается в состав косметических композиций [134] как агент, снижающий содержание меланина.

6.2.5. Нейропротекторы. Одной из причин нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона и Альцгеймера) является холинергический недостаток в тканях мозга, связанный, в том числе, с переизбытком ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. В ряде публикаций было показано, что фуранокумарины императорин, оксипейцеданин, бергаптен, псорален способны ингибировать эти ферменты [120, 135–137].

6.2.6. Заменители эстрогенов. Фуранокумарины (8-гидрокси-5-метоксипсорален и аллоизоимператорин) вызывали эстрогенный ответ (индукцию щелочной фосфатазы AP) у клеток с эстрогеновым рецептором (“Ishikawa cell line”) [138]. Экспрессия эстрогенового рецептора α (ER α) является маркером рака груди. Бергаптен снижал его экспрессию через убиквитин-протеасомный путь регуляции содержания белков [139]. Ферментативная активность PI-3 киназы в эстроген-зависимых раковых клетках MCF-7 усиливалась под действием эстрадиола; бергаптен ослаблял влияние эстрогена [140].

6.2.7. Антиостеопорозные свойства. Псорален усиливает пролиферацию и дифференциацию остеобластов, ингибирует дифференциацию и активацию остеокластов, снижает воспаление и увеличивает продолжительность жизни хондроцитов при остеоартритах [120]. Сходными свойствами обладает и бергаптен [121]. Геракленин усиливает дифференциацию остеобластов и минерализацию мезенхимальных стволовых клеток [141]. Таким образом, фуранокумарины рассматриваются как возможные лекарственные вещества для лечения костных заболеваний.

6.2.8 Антивоспалительные и иммуномодулирующие свойства. Ряд фуранокумаринов, в том числе димерные, ингибировали синтез NO, участвующего в процессах воспаления [20, 142]. Фуранокумариновые структуры (активнее всего предшественник угловых фуранокумаринов остенол и 5-замещенный фуранокумарин императорин) ингибировали активность нейтрофилов, приводящую к воспалительным реакциям (высвобождение активных форм кислорода и протеазы эластазы) [143]. Нодакенин ингибировал ферменты синтеза NO, синтеза простагландина E₂, провоспалительных цитокинов и снижал выработку других факторов, влияющих на воспаление [144]. Колумбианетин ингибировал выход гистамина из тучных клеток и снижал уровень интерлейкинов и фактора некроза опухолей TNF- α , экспрессию циклооксигеназы COX-2 [145, 146]. Колумбиандин применяется при лечении остеоартритов [147].

6.2.9. Антиоксидантная активность. Многочисленные работы посвящены антиоксидантной активности фуранокумаринов. Хотя и в довольно высоких концентрациях, фуранокумарины изопимпинеллин, пимпинеллин, бергаптен подавляли перекисное окисление липидов [148, 149]. Оксипейцеданин и оксипейцеданин гидрат, изоимператорин и ксанотоксин также показали антиоксидантную активность, хотя и более слабую, чем активность синтетических антиоксидантов [150]. Оксипейцеданин и императорин снижали высвобождение активных форм кислорода [151]. Антиоксидантная активность показана для аллоизоимператорина и 5-гидрокси-8-меток-

сипсоралена [152]. При этом экстракты растений, из которых выделены конкретные вещества, оказывались более эффективными в подавлении окислительных реакций, чем отдельные вещества [148], т.е. эффект может суммироваться, в том числе с эффектом других соединений нефуранокумариновой природы.

7. ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Фуранокумарины представляют собой обширную группу структур, имеющих разнообразную биологическую активность. Несмотря на их широко известную фототоксичность, вещества фуранокумариновой природы могут применяться в медицине для лечения раковых и нейродегенеративных заболеваний, а также кожных и костных болезней. Самыми активными в биологическом плане являются линейные фуранокумарины, имеющие метоксильные заместители. Разнообразие структур фуранокумаринов представляет большое поле для исследования синтетических и метаболомных процессов.

Для семейства Umbelliferae (Apiaceae) сейчас проводится составление подробной базы, которая обеспечит не только список фуранокумаринов, когда-либо обнаруженных в конкретном растении, но и связь метаболомных данных с таксономическим положением растения. В настоящее время появляется все больше и больше геномной информации о различных видах растений, которая отличается недостатком аннотирования. Подобная база поможет объединить таксономические (филогенетические), метаболомные и геномные данные и улучшить аннотацию новых геномов в области ферментов и транскрипционных факторов, вовлеченных в биосинтез фуранокумаринов. Сопоставление наличия выявленных структур веществ в растениях с известными последовательностями геномов и отдельных генов позволит проследить эволюцию ферментов, обнаружить варианты путей биосинтеза в разных таксонах растений. Наиболее перспективными возможностями являются прогностические: возможность определения по геномной аннотации и присутствию определенных ферментов наличия тех или иных веществ в ранее неисследованных видах растений, а по набору веществ – присутствия ранее неизвестных ферментов биосинтеза.

Автор выражает благодарность Логачевой Марии Дмитриевне (ИППИ РАН) за первоначальную идею работы, Пименову Михаилу Георгиевичу (Биологический факультет и Ботанический сад МГУ) за консультации по систематике Зонтичных, Мавриной Полине (ВИЛАР) за помощь в оцифровке полнотекстовых советских публикаций 1950-х гг., Насаеву Шамсутдину за подготовку рисунков.

Работа сделана в рамках государственной темы исследований “Изучение внутри- и межклеточных взаимодействий методами молекулярной и клеточной биологии, физиологии, математики и биоинформатики”, № АААА-А19–119121690043–3 (Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузнецова Г.А. Природные кумарины и фурукумарины. Л.: Наука, 1967. 248 с.
2. Пименов М.Г. Перечень растений — источников кумариновых соединений. Л.: Наука, 1971. 202 с.
3. Malikov V.M., Saidkhodzhaev A.I., Aripov Kh.N. Coumarins: Plants, structure, properties. Chapter I. // Chem. Nat. Compd. 1998. V. 34. P. 202. <https://doi.org/10.1007/BF02249149>
4. Murray R.D.H. Naturally occurring coumarins // Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products / Eds. W. Herz et al. Vienna: Springer Vienna, 2002. V. 83. P. 1. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6172-2_1
5. Bruni R., Barreca D., Protti M., Brighenti V., Righetti L., Anceschi L., Mercolini L., Benvenuti S., Gattuso G., Pellati F. Botanical sources, chemistry, analysis, and biological activity of furanocoumarins of pharmaceutical interest // Molecules. 2019. V. 24. P. 2163. <https://doi.org/10.3390/molecules24112163>
6. Sarker S.D., Nahar L. Progress in the chemistry of naturally occurring coumarins // Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 106 / Eds. A.D. Kinghorn et al. Springer International Publishing, 2017. V. 106. P. 241. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59542-9_3
7. Schlatter C.H. Ueber Peucedaninum, einen neuen eigenthümlichen Pflanzenstoff aus der Rad. *Peucedani* // Ann. Pharm. 1833. V. 5. P. 201. <https://doi.org/10.1002/jlac.18330050209>
8. Ohme C. Ueber die Zusammensetzung des Bergamottöls // Ann. Pharm. 1839. V. 31. P. 316. <https://doi.org/10.1002/jlac.18390310309>
9. Schnedermann G., Winckler F.L. Ueber das Athamantin // Ann. Chem. Pharm. 1844. V. 51. P. 315. <https://doi.org/10.1002/jlac.18440510303>
10. Kadyrova F.R., Shamsutdinov M.I., Shakirov T.T., Abubakirov N.K., Usmanov B.Z., Khamidkhodzhaev S.A., Sultanov M.B., Khanov M.T. Photosensitizing agent “psoraban” for treating (vitiligo) leukoderma and nidulate baldness. SU patent 591188, 1978.
11. Zhu C. Chinese medical preparation of psoralen and isopsoralen for treating vitiligo and psoriasis, and its preparation. CN patent 1839922, 2006.
12. Chen J., Huang A., Ren F., Cheng S., Ren J. Application of sphondin as active ingredient in preparing medicine for treating hepatitis B. CN patent 113069445, 2021.
13. Rui Y., Li T., Qiu Y., Chu Z. Application of imperatorin in preparing the medicine for preventing and treating ischemic brain apoplexy. CN patent 1380059, 2002.
14. Sin K.H. Use of byakangelicin and its tertiary-O-methyl derivative for treating cataract. WO patent 9401106, 1994.
15. Yu F. Health product containing oxypeucedanin and application of oxypeucedanin for treating neurosis. CN patent 103948036, 2014.
16. Chang Y., Wang Y., Li J., He J., Pang X., Liu R., Chen S., Liang C. Columbianadin in preparing pharmaceutical drug for treating and preventing rheumatoid arthritis. CN patent 112791082, 2021.
17. Liang Q., Wang Y., Wang Q., Xu H., Shi Q., Wang T., Qi X., Jia Q., Wang Y., Liu Y., Wang X., Xu C., Liu L., Zhang L., Liu S., et al. Small molecule compound for treating rheumatic arthritis and application thereof. CN patent 109091477, 2018.
18. Rodrigues J.L., Gomes D., Rodrigues L.R. Challenges in the heterologous production of furanocoumarins in *Escherichia coli* // Molecules. 2022. V. 27. P. 7230. <https://doi.org/10.3390/molecules27217230>
19. Zhao Y., Jian X., Wu J., Huang W., Huang C., Luo J., Kong L. Elucidation of the biosynthesis pathway and heterologous construction of a sustainable route for producing umbelliferone // J. Biol. Eng. 2019. V. 13. P. 44. <https://doi.org/10.1186/s13036-019-0174-3>
20. Yang W.-Q., Song Y.-L., Zhu Z.-X., Su C., Zhang X., Wang J., Shi S.-P., Tu P.-F. Anti-inflammatory dimeric furanocoumarins from the roots of *Angelica dahurica* // Fitoterapia. 2015. V. 105. P. 187. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.07.006>
21. Stanjek V., Boland W. Biosynthesis of angular furanocoumarins: mechanism and stereochemistry of the oxidative dealkylation of columbianetin to angelicin in *Heracleum mantegazzianum* (Apiaceae) // HCA. 1998. V. 81. P. 1596. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2675\(19980909\)81:9<1596::AID-HLCA1596>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2675(19980909)81:9<1596::AID-HLCA1596>3.0.CO;2-F)
22. Dugrand-Judek A., Olry A., Hehn A., Costantino G., Ollitrault P., Froelicher Y., Bourgaud F. The distribution of coumarins and furanocoumarins in *Citrus* species closely matches citrus phylogeny and reflects the organization of biosynthetic pathways // PLoS One. 2015. V. 10. P. e0142757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142757>
23. Park J.H., Park N.I., Xu H., Park S.U. Cloning and characterization of phenylalanine ammonia-lyase and cinnamate 4-hydroxylase and pyranocoumarin biosynthesis in *Angelica gigas* // J. Nat. Prod. 2010. V. 73. P. 1394. <https://doi.org/10.1021/np1003356>
24. Sui Z., Luo J., Yao R., Huang C., Zhao Y., Kong L. Functional characterization and correlation analysis of phenylalanine ammonia-lyase (PAL) in coumarin biosynthesis from *Peucedanum praeruptorum* Dunn // Phytochemistry. 2019. V. 158. P. 35. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.11.006>

25. Gravot A., Larbat R., Hehn A., Lièvre K., Gontier E., Goergen J.-L., Bourgaud F. Cinnamic acid 4-hydroxylase mechanism-based inactivation by psoralen derivatives: cloning and characterization of a C4H from a psoralen producing plant—*Ruta graveolens*—exhibiting low sensitivity to psoralen inactivation // Arch. Biochem. Biophys. 2004. V. 422. P. 71. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2003.12.013>
26. Hübner S., Hehmann M., Schreiner S., Martens S., Lukačič R., Matern U. Functional expression of cinnamate 4-hydroxylase from *Ammi majus* L. // Phytochemistry. 2003. V. 64. P. 445. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00265-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00265-6)
27. Liu T., Yao R., Zhao Y., Xu S., Huang C., Luo J., Kong L. Cloning, functional characterization and site-directed mutagenesis of 4-coumarate: coenzyme A ligase (4CL) involved in coumarin biosynthesis in *Peucedanum praeruptorum* Dunn // Front. Plant Sci. 2017. V. 8. <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.00004>
28. Vialart G., Hehn A., Olry A., Ito K., Krieger C., Larbat R., Paris C., Shimizu B., Sugimoto Y., Mizutani M., Bourgaud F. A 2-oxoglutarate-dependent dioxygenase from *Ruta graveolens* L. exhibits *p*-coumaroyl CoA 2'-hydroxylase activity (C2'H): a missing step in the synthesis of umbelliferone in plants: C2'H involved in umbelliferone synthesis // The Plant J. 2012. V. 70. P. 460. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2011.04879.x>
29. Yao R., Zhao Y., Liu T., Huang C., Xu S., Sui Z., Luo J., Kong L. Identification and functional characterization of a *p*-coumaroyl CoA 2'-hydroxylase involved in the biosynthesis of coumarin skeleton from *Peucedanum praeruptorum* Dunn // Plant Molecular Biology. 2017. V. 95. P. 199. <https://doi.org/10.1007/s11103-017-0650-4>
30. Roselli S., Olry A., Vautrin S., Coriton O., Ritchie D., Galati G., Navrot N., Krieger C., Vialart G., Bergès H., Bourgaud F., Hehn A. A bacterial artificial chromosome (BAC) genomic approach reveals partial clustering of the furanocoumarin pathway genes in parsnip // Plant J. 2017. V. 89. P. 1119. <https://doi.org/10.1111/tpj.13450>
31. Bourgaud F., Olry A., Hehn A. Recent advances in molecular genetics of furanocoumarin synthesis in higher plants // Recent Advances in Redox Active Plant and Microbial Products: From Basic Chemistry to Widespread Applications in Medicine and Agriculture / Eds. C. Jacob et al. Dordrecht: Springer Netherlands, 2014. P. 363. https://doi.org/10.1007/978-94-017-8953-0_14
32. Caporale G., Dall'Acqua F., Marciani S., Capozzi A. Studies on the biosynthesis of psoralen and bergapten in the leaves of *Ficus carica* // Z. Naturforsch. B. 1970. V. 25. P. 700. <https://doi.org/10.1515/znb-1970-0709>
33. Steck W., Brown S.A. Biosynthesis of angular furanocoumarins // Can. J. Biochem. 1970. V. 48. P. 872. <https://doi.org/10.1139/o70-137>
34. Innocenti G., Dall'Acqua F., Caporale G. Biosynthesis of linear furanocoumarins: further studies on the role of 7-dimethylsuberosin // Atti Ist. Veneto Sci., Lett. Arti, Cl. Sci. Mat. Nat. 1979. V. 137. P. 219.
35. Brown S.A., Steck W. 7-Demethylsuberosin and ostheanol as intermediates in furanocoumarin biosynthesis // Phytochemistry. 1973. V. 12. P. 1315. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(73\)80558-8](https://doi.org/10.1016/0031-9422(73)80558-8)
36. Brown S.A., El-Dakhakhny M., Steck W. Biosynthesis of linear furanocoumarins // Can. J. Biochem. 1970. V. 48. P. 863. <https://doi.org/10.1139/o70-136>
37. Hamerski D., Matern U. Elicitor-induced biosynthesis of psoralens in *Ammi majus* L. suspension cultures. Microsomal conversion of demethylsuberosin into (+)-marmesin and psoralen // Eur. J. Biochem. 1988. V. 171. P. 369. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1988.tb13800.x>
38. Ellis B.E., Brown S.A. Isolation of dimethylallylpyrophosphate:umbelliferone dimethylallyltransferase from *Ruta graveolens* // Can. J. Biochem. 1974. V. 52. P. 734. <https://doi.org/10.1139/o74-104>
39. Karamat F., Olry A., Munakata R., Koeduka T., Sugiyama A., Paris C., Hehn A., Bourgaud F., Yazaki K. A coumarin-specific prenyltransferase catalyzes the crucial biosynthetic reaction for furanocoumarin formation in parsley // Plant J. 2014. V. 77. P. 627. <https://doi.org/10.1111/tpj.12409>
40. Munakata R., Olry A., Karamat F., Courdavault V., Sugiyama A., Date Y., Krieger C., Silie P., Foureau E., Papon N., Grosjean J., Yazaki K., Bourgaud F., Hehn A. Molecular evolution of parsnip (*Pastinaca sativa*) membrane-bound prenyltransferases for linear and/or angular furanocoumarin biosynthesis // New Phytol. 2016. V. 211. P. 332. <https://doi.org/10.1111/nph.13899>
41. Munakata R., Kitajima S., Nuttens A., Tatsumi K., Takemura T., Ichino T., Galati G., Vautrin S., Bergès H., Grosjean J., Bourgaud F., Sugiyama A., Hehn A., Yazaki K. Convergent evolution of the UbiA prenyltransferase family underlies the independent acquisition of furanocoumarins in plants // New Phytol. 2020. V. 225. P. 2166. <https://doi.org/10.1111/nph.16277>
42. Han L., Zhang L., He Y., Liao L., Li J., Xu S., Zhao Y., Bian X., Xia Y. Three carbon-/oxygen-prenyltransferases responsible for furanocoumarin synthesis in *Angelica dahurica* // Ind. Crop. Prod. 2023. V. 200. P. 116814. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2023.116814>
43. Larbat R., Kellner S., Specker S., Hehn A., Gontier E., Hans J., Bourgaud F., Matern U. Molecular cloning and functional characterization of psoralen synthase, the first committed monooxygenase of furanocoumarin biosynthesis // J. Biol. Chem. 2007. V. 282. P. 542. <https://doi.org/10.1074/jbc.M604762200>
44. Larbat R., Hehn A., Hans J., Schneider S., Jugdé H., Schneider B., Matern U., Bourgaud F. Isolation and functional characterization of CYP71A/J4 encoding for the first P450 monooxygenase of angular furanocoumarin biosynthesis // J. Biol. Chem. 2009. V. 284. P. 4776. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807351200>
45. Dueholm B., Krieger C., Drew D., Olry A., Kamo T., Taibureau O., Weitzel C., Bourgaud F., Hehn A., Simonsen H.T. Evolution of substrate recognition sites (SRSs) in cytochromes P450 from Apiaceae exemplified by the CYP71AJ subfamily // BMC Evol Biol. 2015.

- V. 15. P. 122.
<https://doi.org/10.1186/s12862-015-0396-z>
46. Jian X., Zhao Y., Wang Z., Li S., Li L., Luo J., Kong L. Two CYP71AJ enzymes function as psoralen synthase and angelicin synthase in the biosynthesis of furanocoumarins in *Peucedanum praeruptorum* Dunn // Plant Mol. Biol. 2020. V. 104. P. 327.
<https://doi.org/10.1007/s11103-020-01045-4>
47. Ren H., Yu Y., Xu Y., Zhang X., Tian X., Gao T. GIPSI overexpression accumulates coumarin secondary metabolites in transgenic *Arabidopsis* // Plant Cell Tiss. Organ. 2023. V. 152. P. 539.
<https://doi.org/10.1007/s11240-022-02427-w>
48. Villard C., Munakata R., Kitajima S., Velzen R., Schranz M.E., Larbat R., Hehn A. A new P450 involved in the furanocoumarin pathway underlies a recent case of convergent evolution // New Phytol. 2021. V. 231. P. 1923.
<https://doi.org/10.1111/nph.17458>
49. Bourgaud F., Hehn A., Larbat R., Doerper S., Gontier E., Kellner S., Matern U. Biosynthesis of coumarins in plants: a major pathway still to be unravelled for cytochrome P450 enzymes // Phytochem. Rev. 2006. V. 5. P. 293.
<https://doi.org/10.1007/s11101-006-9040-2>
50. Brown S.A., Sampathkumar S. The biosynthesis of isopimpinellin // Can. J. Biochem. 1977. V. 55. P. 686.
<https://doi.org/10.1139/o77-099>
51. Caporale G., Innocenti G., Guiotto A., Rodighiero P., Dall'Acqua F. Biogenesis of linear O-alkylfuranocoumarins: A new pathway involving 5-hydroxymarmesin // Phytochemistry. 1981. V. 20. P. 1283.
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(81\)80022-2](https://doi.org/10.1016/0031-9422(81)80022-2)
52. Dall'Acqua F., Capozzi A., Marciani S., Caporale G. Biosynthesis of furocoumarins: further studies on *Ruta graveolens* // Z. Naturforsch. B. 1972. V. 27. P. 813.
<https://doi.org/10.1515/znB-1972-0717>
53. Hamerski D., Matern U. Biosynthesis of psoralen. Psoralen 5-monooxygenase activity from elicitor-treated *Ammi majus* cells // FEBS Lett. 1988. V. 239. P. 263.
[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(88\)80930-X](https://doi.org/10.1016/0014-5793(88)80930-X)
54. Krieger C., Roselli S., Kellner-Thielmann S., Galati G., Schneider B., Grosjean J., Olry A., Ritchie D., Matern U., Bourgaud F., Hehn A. The CYP71AZ P450 subfamily: A driving factor for the diversification of coumarin biosynthesis in Apiaceous plants // Front. Plant Sci. 2018. V. 9. P. 820.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2018.00820>
55. Hehmann M., Lukačín R., Ekiert H., Matern U. Furanocoumarin biosynthesis in *Ammi majus* L.: Cloning of bergaptol O-methyltransferase // Eur. J. Biochem. 2004. V. 271. P. 932.
<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.2004.03995.x>
56. Ishikawa A., Kuma T., Sasaki H., Sasaki N., Ozeki Y., Kobayashi N., Kitamura Y. Constitutive expression of bergaptol O-methyltransferase in *Glehnia littoralis* cell cultures // Plant Cell Rep. 2009. V. 28. P. 257.
<https://doi.org/10.1007/s00299-008-0631-9>
57. Lo S.-C., Chung P.-E., Wang C.-S. Molecular cloning and functional analysis of bergaptol-O-methyltransferase from *Angelica dahurica* (Bai Zhi) and using it to efficiently produce bergaptol in *E. coli*. // Bot. Stud. 2012. V. 53. P. 197.
58. Zhao Y., Wang N., Zeng Z., Xu S., Huang C., Wang W., Liu T., Luo J., Kong L. Cloning, functional characterization, and catalytic mechanism of a bergaptol O-methyltransferase from *Peucedanum praeruptorum* Dunn // Front. Plant Sci. 2016. V. 7. P. 722.
<https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00722>
59. Zhao Y., Wang N., Wu H., Zhou Y., Huang C., Luo J., Zeng Z., Kong L. Structure-based tailoring of the first coumarins-specific bergaptol O-methyltransferase to synthesize bergaptol for depigmentation disorder treatment // J. Adv. Res. 2020. V. 21. P. 57.
<https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.10.003>
60. Zhang Y., Bai P., Zhuang Y., Liu T. Two O-methyltransferases mediate multiple methylation steps in the biosynthesis of coumarins in *Cnidium monnieri* // J. Nat. Prod. 2022. V. 85. P. 2116.
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c00410>
61. Innocenti G., Dall'Acqua F., Caporale G. The role of 5,8-dihydroxypsoralen in the biosynthesis of isopimpinellin // Phytochemistry. 1983. V. 22. P. 2207.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)80148-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)80148-X)
62. Сацыперова И.Ф., Комиссаренко Н.Ф. Хемосистематика рода *Heracleum* L. флоры СССР. Сообщение 3. Секция *Wendia* (Hoffm.) Manden. и *Apiifolia* Manden.; биосинтез кумаринов и эволюция рода // Раст. ресурсы. 1978. Т. 14. С. 482.
63. Floss H.-G., Mothes U. On the biosynthesis of furocoumarins in *Pimpinella magna* // Phytochemistry. 1966. V. 5. P. 161.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)85094-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)85094-3)
64. Dall'Acqua F., Innocenti G., Caporale G. Biosynthesis of O-alkyl-furocoumarins // Planta Med. 1975. V. 27. P. 343.
<https://doi.org/10.1055/s-0028-1097812>
65. Innocenti G., Dall'Acqua F., Rodighiero P., Caporale G. Biosynthesis of O-alkylfurocoumarins in *Angelica archangelica* // Planta Med. 1978. V. 34. P. 167.
<https://doi.org/10.1055/s-0028-1097429>
66. Munakata R., Olry A., Takemura T., Tatsumi K., Ichino T., Villard C., Kageyama J., Kurata T., Nakayasu M., Jacob F., Koeduka T., Yamamoto H., Moriyoshi E., Matsukawa T., Grosjean J. et al. Parallel evolution of UbiA superfamily proteins into aromatic O-prenyltransferases in plants // P. Natl. Acad. Sci. USA. 2021. V. 118: e2022294118.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2022294118>
67. Денисова Г.А., Драницына Ю.А. Локализация соединений кумаринового ряда в тканях плода и корня *Archangelica decurrens* LDB. // Бот. журн. 1963. Т. 48. С. 1830.
68. Денисова Г.А., Керимов С.Ш. Локализация кумариновых соединений в тканях плода и корня *Hippomarathrum microcarpum* (Bieb.) B. Fedtsch. // Раст. ресурсы. 1966. Т. 2. С. 182.
69. Денисова Г.А., Флоря В.Н. Локализация кумариновых соединений в различных органах и тканях *Seseli campestre* Bess. // Раст. ресурсы. 1970. Т. 6. С. 337.
70. Camm E.L., Wat C.-K., Towers G.H.N. An assessment of the roles of furanocoumarins in *Heracleum lanatum* //

- Can. J. Bot. 1976. V. 54. P. 2562.
https://doi.org/10.1139/b76-275
71. Jahnen W., Hahlbrock K. Differential regulation and tissue-specific distribution of enzymes of phenylpropanoid pathways in developing parsley seedlings // *Planta*. 1988. V. 173. P. 453.
https://doi.org/10.1007/BF00958957
 72. Zobel A., Brown S., Glowinski K. Localization of furanocoumarins in leaves, fruits, and seeds of plants causing contact photodermatitis // *Planta Med.* 1990. V. 56. P. 571.
https://doi.org/10.1055/s-2006-961167
 73. Zobel A., March R.E. Autofluorescence reveals different histological localizations of furanocoumarins in fruit of some Umbelliferae and Leguminosae // *Ann. Bot.* 1993. V. 71. P. 251.
https://doi.org/10.1006/anbo.1993.1032
 74. Zobel A.M., Brown S.A. Furanocoumarin concentrations in fruits and seeds of *Angelica archangelica* // *Environ. Exp. Bot.* 1991. V. 31. P. 447.
https://doi.org/10.1016/0098-8472(91)90043-N
 75. Zobel A.M., Brown S.A. Furanocoumarins on the surface of callus cultures from species of the Rutaceae and Umbelliferae // *Can. J. Bot.* 1993. V. 71. P. 966.
https://doi.org/10.1139/b93-109
 76. Weryszko-Chmielewska E., Chwil M. Localisation of furanocoumarins in the tissues and on the surface of shoots of *Heracleum sosnowskyi* // *Botany*. 2017. V. 95. P. 1057.
https://doi.org/10.1139/cjb-2017-0043
 77. Gao H., Li Q. Study on the spatial distribution of coumarins in *Angelica dahurica* root by MALDI-TOF-MSI // *Phytochem. Analysis*. 2022. P. 139.
https://doi.org/10.1002/pca.3186
 78. Lohr C., Raquet N., Schrenk D. Application of the concept of relative photomutagenic potencies to selected furocoumarins in V79 cells // *Toxicol. in Vitro*. 2010. V. 24. P. 558.
https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.10.017
 79. Raquet N., Schrenk D. Relative photomutagenicity of furocoumarins and limettin in the hypoxanthine phosphoribosyl transferase assay in v79 cells // *Chem. Res. Toxicol.* 2009. V. 22. P. 1639.
https://doi.org/10.1021/tx9002287
 80. Pathak M.A., Joshi P.C. Production of active oxygen species ($^1\text{O}_2$ and O_2^-) by psoralens and ultraviolet radiation (320–400 nm) // *BBA-Gen. Subjects*. 1984. V. 798. P. 115.
https://doi.org/10.1016/0304-4165(84)90018-7
 81. Melough M.M., Cho E., Chun O.K. Furocoumarins: A review of biochemical activities, dietary sources and intake, and potential health risks // *Food Chem. Toxicol.* 2018. V. 113. P. 99.
https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.030
 82. Rzymiski P., Klimaszczak P., Poniedziałek B., Karczewski J. Health threat associated with Caucasian giant hogweeds: awareness among doctors and general public in Poland // *Cutan. Toxicol.* 2015. V. 34. P. 203.
https://doi.org/10.3109/15569527.2014.948685
 83. Siegelmeier B.L., Colegate S.M., Knoppel E.L., Rood K.A., Collett M.G. Wild parsnip (*Pastinaca sativa*)-induced photosensitization // *Toxicol.* 2019. V. 167. P. 60.
https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2019.06.007
 84. Вишканова С.А., Рубинчик М.А., Адгина В.В., Исо-симова С.Б., Макаров Л.В., Шипулина Л.Д., Горюнова Л.В. Антимикробная и противовирусная активность некоторых природных кумаринов // *Раст. Ресур.* 1973. V. 9. P. 370.
 85. Oueslati M.H., Guetat A., Bouajila J., Alzahrani A.K., Basha J. *Deverra tortuosa* (Desf.) DC from Saudi Arabia as a new source of marmin and furanocoumarins derivatives with α -glucosidase, antibacterial and cytotoxic activities // *Heliyon*. 2021. V. 7: e06656.
https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06656
 86. Golfakhrabadi F., Shams Ardakani M.R., Saeidnia S., Akbarzadeh T., Yousefbeyk F., Jamalifar H., Khanavi M. In vitro antimicrobial and acetylcholinesterase inhibitory activities of coumarins from *Ferulago carduorum* // *Med. Chem. Res.* 2016. V. 25. P. 1623.
https://doi.org/10.1007/s00044-016-1595-x
 87. Karakaya S., Şimşek D., Özbek H., Güvenalp Z., Altanlar N., Kazaz C., Kiliç C.S. Antimicrobial activities of extracts and isolated coumarins from the roots of four *Ferulago* species growing in Turkey // *Iran J. Pharm. Res.* 2019. V. 18. P. 1516.
https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100718
 88. Rajtar B., Skalicka-Woźniak K., Świątek Ł., Stec A., Boguszevska A., Polz-Dacewicz M. Antiviral effect of compounds derived from *Angelica archangelica* L. on *Herpes simplex virus-1* and *Coxsackievirus B3* infections // *Food Chem. Toxicol.* 2017. V. 109. P. 1026.
https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.011
 89. Lee B.W., Ha T.K.Q., Cho H.M., An J.-P., Kim S.K., Kim C.-S., Kim E., Oh W.K. Antiviral activity of furanocoumarins isolated from *Angelica dahurica* against influenza A viruses H1N1 and H9N2 // *J. Ethnopharmacol.* 2020. V. 259. P. 112945.
https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112945
 90. Cho H.-J., Jeong S.-G., Park J.-E., Han J.-A., Kang H.-R., Lee D., Song M.J. Antiviral activity of angelicin against gammaherpesviruses // *Antivir. Res.* 2013. V. 100. P. 75.
https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.07.009
 91. Yajima T., Munakata K. Phloroglucinol-type furocoumarins, a group of potent naturally-occurring insect antifeedants // *Agr. Bio. Chem.* 1979. V. 43. P. 1701.
https://doi.org/10.1080/00021369.1979.10863698
 92. Muckensturm B., Duplay D., Robert P.C., Simonis M.T., Kienlen J.-C. Substances antiappétantes pour insectes phytophages présentes dans *Angelica silvestris* et *Heracleum sphondylium* // *Biochem. Syst. Ecol.* 1981. V. 9. P. 289.
https://doi.org/10.1016/0305-1978(81)90010-7
 93. Berenbaum M.R. Patterns of furanocoumarin production and insect herbivory in a population of wild parsnip (*Pastinaca sativa* L.) // *Oecologia*. 1981. V. 49. P. 236.
https://doi.org/10.1007/BF00349195
 94. Ode P.J., Berenbaum M.R., Zangerl A.R., Hardy I.C.W. Host plant, host plant chemistry and the polyembryonic parasitoid *Copidosoma sosares*: indirect effects in a tritrophic interaction // *Oikos*. 2004. V. 104. P. 388.
https://doi.org/10.1111/j.0030-1299.2004.12323.x

95. Jogesh T., Stanley M.C., Berenbaum M.R. Evolution of tolerance in an invasive weed after reassociation with its specialist herbivore // J. Evol. Biol. 2014. V. 27. P. 2334.
<https://doi.org/10.1111/jeb.12469>
96. Lois R., Hahlbrock K. Differential wound activation of members of the phenylalanine ammonia-lyase and 4-coumarate: coa ligase gene families in various organs of parsley plants // Z. Naturforsch. C. 1992. V. 47. P. 90.
<https://doi.org/10.1515/znc-1992-1-216>
97. Schmelzer E., Kruger-Lebus S., Hahlbrock K. Temporal and spatial patterns of gene expression around sites of attempted fungal infection in parsley leaves. // Plant Cell. 1989. V.1. P. 993.
<https://doi.org/10.1105/tpc.1.10.993>
98. Jahnen W., Hahlbrock K. Cellular localization of non-host resistance reactions of parsley (*Petroselinum crispum*) to fungal infection // Planta. 1988. V. 173. P. 197.
<https://doi.org/10.1007/BF00403011>
99. Ellard-Ivey M., Douglas C.J. Role of jasmonates in the elicitor- and wound-inducible expression of defense genes in parsley and transgenic tobacco // Plant Physiol. 1996. V. 112. P. 183.
<https://doi.org/10.1104/pp.112.1.183>
100. Kitamura Y., Ikenaga T., Ooe Y., Hiraoka N., Mizukami H. Induction of furanocoumarin biosynthesis in *Glehnia littoralis* cell suspension cultures by elicitor treatment // Phytochemistry. 1998. V. 48. P. 113.
[https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(97\)00849-2](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(97)00849-2)
101. Hamerski D., Schmitt D., Matern U. Induction of two prenyltransferases for the accumulation of coumarin phytoalexins in elicitor-treated *Ammi majus* cell suspension cultures // Phytochemistry. 1990. V. 29. P. 1131.
[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(90\)85417-E](https://doi.org/10.1016/0031-9422(90)85417-E)
102. Parast B.M., Chetri S.K., Sharma K., Agrawal V. In vitro isolation, elicitation of psoralen in callus cultures of *Psoralea corylifolia* and cloning of psoralen synthase gene // Plant Physiol. Bioch. 2011. V. 49. P. 1138.
<https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2011.03.017>
103. Wendorff H., Matern U. Differential response of cultured parsley cells to elicitors from two non-pathogenic strains of fungi. Microsomal conversion of (+)marmesin into psoralen // Eur. J. Biochem. 1986. V. 161. P. 391.
<https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1986.tb10458.x>
104. Sumorek-Wiadro J., Zajac A., Maciejczyk A., Jakubowicz-Gil J. Furanocoumarins in anticancer therapy – For and against // Fitoterapia. 2020. V. 142. P. 104492.
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104492>
105. Elkhawaga O.Y., Ellety M.M., Mofty S.O., Ghanem M.S., Mohamed A.O. Review of natural compounds for potential psoriasis treatment // Inflammopharmacology. 2023. V. 31. P. 1183.
<https://doi.org/10.1007/s10787-023-01178-0>
106. Ahmed S., Khan H., Aschner M., Mirzae H., Kupeli Akkol E., Capasso R. Anticancer potential of furanocoumarins: mechanistic and therapeutic aspects // IJMS. 2020. V. 21. P. 5622.
<https://doi.org/10.3390/ijms21165622>
107. Wasserman G.A., Llewellyn M.W., Ramsay C.A., Haberman H.F. Treatment of psoriasis with orally administered 8-methoxypsoralen and long-wavelength ultraviolet radiation. // Can. Med. Assoc. J. 1978. V. 118. P. 1379
108. Couperus M. Ammoidin (xanthotoxin) in the treatment of vitiligo // Calif. Med. 1954. V. 81. P. 402
109. Almutawa F., Alnomair N., Wang Y., Hamzavi I., Lim H.W. Systematic review of uv-based therapy for psoriasis // Am. J. Clin. Dermatol. 2013. V. 14. P. 87.
<https://doi.org/10.1007/s40257-013-0015-y>
110. Quintão W.D.S.C., Alencar-Silva T., Borin M.D.F., Rezende K.R., Albernaz L.C., Cunha-Filho M., Gratieri T., De Carvalho J.L., Sá-Barreto L.C.L., Gelfuso G.M. Microemulsions incorporating *Brosimum gaudichaudii* extracts as a topical treatment for vitiligo: In vitro stimulation of melanocyte migration and pigmentation // J. Mol. Liq. 2019. V. 294. P. 111685.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111685>
111. Dasari S., Choudhary A., Madke B. Psoriasis: a primer for general physicians // Cureus. 2023.
<https://doi.org/10.7759/cureus.38037>
112. Pang Y., Wu S., He Y., Nian Q., Lei J., Yao Y., Guo J., Zeng J. Plant-derived compounds as promising therapeutics for vitiligo // Front. Pharmacol. 2021. V. 12. P. 685116.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.685116>
113. Никонов Г.К. Фуранокумарины как группа веществ растительного происхождения с противораковой активностью // Труды ВИЛАР. 1959. Т. XI. С. 180.
114. Цетлин А.Л., Никонов Г.К., Шварев И.Ф., Пименов М.Г. К вопросу о противоопухолевой активности природных кумаринов // Раст. Ресурсы. 1965. Т. С. P. 507.
115. De Amicis F., Aquila S., Morelli C., Guido C., Santoro M., Perrotta I., Mauro L., Giordano F., Nigro A., Andò S., Panno M.L. Bergapten drives autophagy through the up-regulation of PTEN expression in breast cancer cells // Mol. Cancer. 2015. V. 14. P. 130.
<https://doi.org/10.1186/s12943-015-0403-4>
116. Wang X., Cheng K., Han Y., Zhang G., Dong J., Cui Y., Yang Z. Effects of psoralen as an anti-tumor agent in human breast cancer MCF-7/ADR cells // Biol. Pharm. Bull. 2016. V. 39. P. 815.
<https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00957>
117. Bartnik M., Sławińska-Brych A., Żurek A., Kandefer-Szerszeń M., Zdzisińska B. 8-methoxypsoralen reduces AKT phosphorylation, induces intrinsic and extrinsic apoptotic pathways, and suppresses cell growth of SK-N-AS neuroblastoma and SW620 metastatic colon cancer cells // J. Ethnopharmacol. 2017. V. 207. P. 19.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.06.010>
118. Zheng Y.M., Lu A.X., Shen J.Z., Kwok A.H.Y., Ho W.S. Imperatorin exhibits anticancer activities in human colon cancer cells via the caspase cascade // Oncol. Rep. 2016. V. 35. P. 1995.
<https://doi.org/10.3892/or.2016.4586>
119. Lee Y.M., Wu T.H., Chen S.F., Chung J.G. Effect of 5-methoxypsoralen (5-MOP) on cell apoptosis and cell cycle in human hepatocellular carcinoma cell line // Toxicol. in Vitro. 2003. V. 17. P. 279.
[https://doi.org/10.1016/S0887-2333\(03\)00014-6](https://doi.org/10.1016/S0887-2333(03)00014-6)
120. Ren Y., Song X., Tan L., Guo C., Wang M., Liu H., Cao Z., Li Y., Peng C. A review of the pharmacological proper-

- ties of psoralen // *Front. Pharmacol.* 2020. V. 11. P. 571535.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.571535>
121. Liang Y., Xie L., Liu K., Cao Y., Dai X., Wang X., Lu J., Zhang X., Li X. Bergapten: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity // *Phytother. Res.* 2021. V. 35. P. 6131.
<https://doi.org/10.1002/ptr.7221>
 122. Wu A., Lu J., Zhong G., Lu L., Qu Y., Zhang C. Xanthotoxin (8-methoxypsoralen): A review of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity // *Phytother. Res.* 2022. V. 36. P. 3805.
<https://doi.org/10.1002/ptr.7577>
 123. Deng M., Xie L., Zhong L., Liao Y., Liu L., Li X. Imperatorin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. V. 879. P. 173124.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173124>
 124. Tong K., Xin C., Chen W. Isoimperatorin induces apoptosis of the SGC-7901 human gastric cancer cell line via the mitochondria-mediated pathway // *Oncol. Lett.* 2017. V. 13. P. 518.
<https://doi.org/10.3892/ol.2016.5387>
 125. Mottaghipisheh J. Oxypeucedanin: chemotaxonomy, isolation, and bioactivities // *Plants*. 2021. V. 10. P. 1577.
<https://doi.org/10.3390/plants10081577>
 126. Mahendra C.K., Tan L.T.H., Lee W.L., Yap W.H., Puspapajah P., Low L.E., Tang S.Y., Chan K.G., Lee L.H., Goh B.H. Angelicin—a furocoumarin compound with vast biological potential // *Front. Pharmacol.* 2020. V. 11. P. 366.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00366>
 127. Nijsten T.E.C., Stern R.S. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen + ultraviolet a: a cohort study // *J. Invest. Dermatol.* 2003. V. 121. P. 252.
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12350.x>
 128. Stern R.S. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: A 30-year prospective study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012. V. 66. P. 553.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.04.004>
 129. Cho Y.H., Kim J.H., Park S.M., Lee B.C., Pyo H.B., Park H.D. New cosmetic agents for skin whitening from *Angelica dahurica* // *J. Cosmet. Sci.* 2006. V. 57. P. 11.
 130. Matsuda H., Hirata N., Kawaguchi Y., Yamazaki M., Naruto S., Shibano M., Taniguchi M., Baba K., Kubo M. Melanogenesis stimulation in murine B16 melanoma cells by Umbelliferae plant extracts and their coumarin constituents // *Biol. Pharm. Bull.* 2005. V. 28. P. 1229.
<https://doi.org/10.1248/bpb.28.1229>
 131. Cardoso C.A.L., Vilegas W., Honda N.K. Rapid determination of furanocoumarins in creams and pomades using SPE and GC // *J. Pharmaceut. Biomed.* 2000. V. 22. P. 203.
[https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(99\)00255-1](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(99)00255-1)
 132. Chu C., Liu C., Yang F., Lian L., Li J., Mao H., Yan J. A dual preconcentration method by combining micro matrix solid-phase dispersion extraction with field-enhanced sample injection and micelle to cyclodextrin stacking for sensitive analysis of neutral coumarins // *Electrophoresis*. 2021. V. 42. P. 1102.
<https://doi.org/10.1002/elps.202000273>
 133. Masson J., Liberto E., Beolor J.-C., Brevard H., Bicchi C., Rubiolo P. Oxygenated heterocyclic compounds to differentiate *Citrus* spp. essential oils through metabolomic strategies // *Food Chem.* 2016. V. 206. P. 223.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.03.057>
 134. Noh H.S., Jin M.H., Lee S.H. Composition comprising notopterol for improving skin condition. KR patent 2017076469, 2017.
 135. Kim D.K., Lim J.P., Yang J.H., Eom D.O., Eun J.S., Leem K.H. Acetylcholinesterase inhibitors from the roots of *Angelica dahurica* // *Arch. Pharm. Res.* 2002. V. 25. P. 856.
<https://doi.org/10.1007/BF02977004>
 136. Karakaya S., Koca M., Sytar O., Duman H. The natural phenolic compounds and their antioxidant and anticholinesterase potential of herb *Leiotulus dasyanthus* (K. Koch) Pimenov & Ostr. // *Nat. Prod. Res.* 2019. V. 34. P. 1303.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1557176>
 137. Kang S.Y., Kim Y.C. Neuroprotective coumarins from the root of *Angelica gigas*: Structure-activity relationships // *Arch. Pharm. Res.* 2007. V. 30. P. 1368.
<https://doi.org/10.1007/BF02977358>
 138. Piao X.L., Yoo H.H., Kim H.Y., Kang T.L., Hwang G.S., Park J.H. Estrogenic activity of furanocoumarins isolated from *Angelica dahurica* // *Arch. Pharm. Res.* 2006. V. 29. P. 741.
<https://doi.org/10.1007/BF02974073>
 139. Panno M.L., Giordano F., Rizza P., Pellegrino M., Zito D., Giordano C., Mauro L., Catalano S., Aquila S., Sisci D., De Amicis F., Vivacqua A., Fuqua S.W.A., Andò S. Bergapten induces ER depletion in breast cancer cells through SMAD4-mediated ubiquitination // *Breast Cancer Res. Treat.* 2012. V. 136. P. 443.
<https://doi.org/10.1007/s10549-012-2282-3>
 140. Panno M., Giordano F., Palma M., Bartella V., Rago V., Maggolini M., Sisci D., Lanzino M., De Amicis F., Ando S. Evidence that bergapten, independently of its photoactivation, enhances p53 gene expression and induces apoptosis in human breast cancer cells // *CCDT*. 2009. V. 9. P. 469.
<https://doi.org/10.2174/156800909788486786>
 141. Shanmugam H., Dharun V.N., Biswal B.K., Chandran S.V., Vairamani M., Selvamurugan N. Osteogenic stimulatory effect of heraclenin purified from bael in mouse mesenchymal stem cells *in vitro* // *Chem. Biol. Interact.* 2019. V. 310. P. 108750.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108750>
 142. Wei W., Wu X.-W., Deng G.-G., Yang X.-W. Anti-inflammatory coumarins with short- and long-chain hydrophobic groups from roots of *Angelica dahurica* cv. *Hangbaizhi* // *Phytochemistry*. 2016. V. 123. P. 58.
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.01.006>
 143. Lee T.-H., Chen Y.-C., Hwang T.-L., Shu C.-W., Sung P.-J., Lim Y.-P., Kuo W.-L., Chen J.-J. New coumarins and anti-inflammatory constituents from the fruits of *Cnidium monnieri* // *IJMS*. 2014. V. 15. P. 9566.
<https://doi.org/10.3390/ijms15069566>
 144. Rim H.-K., Cho W., Sung S.H., Lee K.-T. Nodakenin suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory

- responses in macrophage cells by inhibiting tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 and nuclear factor- κ B pathways and protects mice from lethal endotoxin shock // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. V. 342. P. 654.
<https://doi.org/10.1124/jpet.112.194613>
145. Jeong H.-J., Na H.-J., Kim S.-J., Rim H.-K., Myung N.-Y., Moon P.-D., Han N.-R., Seo J.-U., Kang T.-H., Kim J.-J., Choi Y., Kang I.-C., Hong S.-H., Kim Y.-A., Seo Y.-W., et al. Anti-inflammatory effect of columbianetin on activated human mast cells // Biol. Pharm. Bull. 2009. V. 32. P. 1027.
<https://doi.org/10.1248/bpb.32.1027>
 146. Lu J., Fang K., Wang S., Xiong L., Zhang C., Liu Z., Guan X., Zheng R., Wang G., Zheng J., Wang F. Anti-inflammatory effect of columbianetin on lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells // Mediat. Inflamm. 2018. V. 2018. P. 1.
<https://doi.org/10.1155/2018/9191743>
 147. Chen S., Wang Y., Zhang L., Han Y., Liang C., Wang S., Qi L., Pang X., Li J., Chang Y. Therapeutic effects of columbianadin from *Angelica pubescentis* radix on the progression of collagen-induced rheumatoid arthritis by regulating inflammation and oxidative stress // J. Ethnopharmacol. 2023. V. 316. P. 116727.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116727>
 148. Souri E., Farsam H., Sarkheil P., Ebadi F. Antioxidant activity of some furanocoumarins Isolated from *Hera-cleum persicum* // Pharm. Biol. 2004. V. 42. P. 396.
<https://doi.org/10.1080/13880200490885077>
 149. Karakaya S., Bingol Z., Koca M., Dagoglu S., Pinar N.M., Demirci B., Gulcin I., Brestic M., Sytar O. Identification of non-alkaloid natural compounds of *Angelica purpurascens* (Ave-Lall.) Gilli. (Apiaceae) with cholinesterase and carbonic anhydrase inhibition potential // Saudi Pharm. J. 2020. V. 28. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.11.001>
 150. Naseri M., Monsef-Esfehani H.R., Saeidnia S., Dastan D., Gohari A.R. Antioxidative coumarins from the roots of *Ferulago subvelutina* // Asian J. Chem. 2013. V. 25. P. 1875.
<https://doi.org/10.14233/ajchem.2013.13208>
 151. Jalilian F., Moieni-Arya M., Hosseinzadeh L., Shokohinia Y. Oxypeucedanin and isoimperatorin extracted from *Prangos ferulacea* (L.) Lindl protect PC12 pheochromocytoma cells from oxidative stress and apoptosis induced by doxorubicin // Res. Pharm. Sci. 2022. V. 17. P. 12.
<https://doi.org/10.4103/1735-5362.329922>
 152. Piao X.L., Park I.H., Baek S.H., Kim H.Y., Park M.K., Park J.H. Antioxidative activity of furanocoumarins isolated from *Angelica dahurica* // J. Ethnopharmacol. 2004. V. 93. P. 243.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.03.054>