

28. Демидов О. А., Хоменко С. О., Чугункова Т. В., Федоренко І. В. Урожайність та гомеостатичність колекційних зразків пшениці ярої. *Вісник аграрної науки*. 2019. № 9(798). С. 47–51. doi:10.31073/agrovisnyk201909-07

29. Ярош А. В., Рябчун В. К. Адаптивність озимої м'якої пшениці за параметрами гомеостатичності та селекційної цінності. *Генетичні ресурси рослин*. 2021. № 28. С. 36–47. doi: 10.36814/prg.2021.28.03

30. Кочмарський В. С., Замліла Н. П., Вологдіна Г. Б. та ін. Селекційна цінність ліній і сортів пшениці м'якої озимої в умовах Лісостепу України. *Науково-технічний бюлетень Миронівського інституту пшениці імені В.М. Ремесла НААН*. 2012. Вип. 11–12. С. 110–122.

31. Щербина О. З., Ткачик С. О., Тимошенко О. О., Шостак Н. О. Оцінка сортів сої культурної [*Glycine max (L.) Merrill*] за стабільністю прояву господарсько-цінних ознак. *Plant Varieties Studying and Protection*. 2020. Т. 16, № 1. С. 90–96. doi: 10.21498/2518-1017.16.1.2020.201331

32. Чуйко Д. В., Криворученко Р. В. Екологічна пластичність та стабільність сортів кондитерського соняшнику в умовах Східного Лісостепу України. *Scientific Progress & Innovations*. 2023. Т. 26, № 3. С. 26–30. doi: 10.31210/spi2023.26.03.05

33. Марухняк А. Я., Дацько А. О., Марухняк Г. І. Адаптивність і стабільність сортозразків вівса за показниками якості зерна. *Селекція і насінництво*. 2010. Вип. 98. С. 106–115. doi: 10.30835/2413-7510.2010.70239

УДК 632.95.024:633.88

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-0099.2024.136.1.21>

ТРОПАНОВІ ТА ПІРОЛІДИНОВІ АЛКАЛОЇДИ У ЛІКАРСЬКІЙ РОСЛИННІЙ СИРОВИНІ

Ключевич М.М. – д.с.-г.н., професор,

в.о. завідувача кафедри здоров'я природи та якості харчових ресурсів,

Державний університет «Житомирська політехніка»

Данилко Р.С. – аспірант кафедри технологій в рослинництві,

Поліський національний університет

У статті обґрунтовано сучасні вимоги до лікарської рослинної сировини згідно Європейської фармакопеї; розкривається поняття фітотоксинів, тропанових і піролізидинових алкалоїдів. Детально описано групи рослин, які у великій кількості продукують тропанові та піролізидинові алкалоїди; негативну дію цих речовин на здоров'я людини, дозволені норми вживання та норми визначення у рослинній сировині. Проаналізовано останні наукові дані щодо забруднення фітотоксинами культурних рослин, культивованих спільно з окремими видами бур'янів. Визначено шляхи забруднення рослинної сировини як прямою контамінацією частинами рослин бур'янів у процесі збору врожаю і за подальшого його переробки та зберігання, так і горизонтальним природним перенесенням тропанових та піролізидинових алкалоїдів через ґрунт. Висвітлено горизонтальне природне перенесення, яке може відбуватися у процесі сумісного вирощування культурних рослин з фітотоксичними бур'янами або у процесі вилуговування тропанових та піролізидинових алкалоїдів з решток бур'янів зароблених у ґрунт. Відзначено, що перенесення алкалоїдів за прямого контакту надземних частин культурної рослини з бур'янами не можливий.

Розкрито поточний стан вивчення питання тропанових і піролізидинових алкалоїдів в європейських країнах та в Україні. Відзначено, що основними документами, які

регулюють якість лікарської рослинної сировини в Європі є Європейська Фармакопея (ЄФ), в Україні – Державна Фармакопея України (ДФУ). У Європейській Фармакопеї прописані види та допустимі норми алкалоїдів, які необхідно обов'язково контролювати в лікарській рослинній сировині, у ДФУ контролювання тропанових і піролізидинових алкалоїдів у сировині не передбачено. Зазначено, що в Україні немає лабораторій, які зможуть визначити наявність і рівень тропанових та піролізидинових алкалоїдів у рослинній сировині.

У статті представлено висновки та пропозиції щодо подальших досліджень. Підкреслено велику вірогідність накопичення тропанових і піролізидинових алкалоїдів в органічних плантаціях у зв'язку з обмеженими можливостями контролю бур'янів і наголошено на нагальній потребі вивчення шляхів очищення ґрунтів від цих речовин.

Ключові слова: лікарські рослини, якість сировини, Європейська фармакопея (ЄФ), Державна Фармакопея України (ДФУ), фітотоксини, тропанові алкалоїди (ТА), піролізидинові алкалоїди (ПА), горизонтальне перенесення, органічне виробництво.

Danylo R.S., Kliuchevych M.M. Tropane and pyrrolizidine alkaloids in medicinal plant raw materials

The article substantiates the modern requirements for medicinal plant raw materials according to the European Pharmacopoeia; the concept of phytotoxins, tropane and pyrrolizidine alkaloids is revealed. The groups of plants that produce tropane and pyrrolizidine alkaloids in large quantities are described in detail; the negative effects of these substances on human health, the permitted consumption rates and the standards for determination in plant material are also described. The latest scientific data on phytotoxin contamination of cultivated plants grown together with certain types of weeds are analysed. The ways of contamination of plant raw materials by direct contamination with parts of weed plants during harvesting and further processing and storage, as well as by horizontal natural transfer of tropane and pyrrolizidine alkaloids through the soil, are determined. The horizontal natural transfer, which can occur in the process of joint cultivation of cultivated plants with phytotoxic weeds or in the process of leaching tropane and pyrrolizidine alkaloids from weed residues worked into the soil, is highlighted. It is noted that the transfer of alkaloids through direct contact of the aerial parts of a cultivated plant with weeds is not possible.

The current state of research on the issue of tropane and pyrrolizidine alkaloids in European countries and in Ukraine is revealed. It is noted that the main documents regulating the quality of medicinal plant raw materials in Europe are the European Pharmacopoeia (EP) and in Ukraine – the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU). The European Pharmacopoeia specifies the types and permissible levels of alkaloids that must be controlled in medicinal plant materials, while the SPU does not provide for the control of tropane and pyrrolizidine alkaloids in raw materials. It is noted that there are no laboratories in Ukraine that can determine the presence and level of tropane and pyrrolizidine alkaloids in plant raw materials.

The article presents conclusions and suggestions for further research. The author emphasises the high probability of accumulation of tropane and pyrrolizidine alkaloids in organic plantations due to limited weed control capabilities and notes the urgent need to study ways to cleanse soils from these substances.

Key words: medicinal plants, quality of raw materials, European Pharmacopoeia (EPH), State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU), phytotoxins, tropane alkaloids (TA), pyrrolizidine alkaloids (PA), horizontal transfer, organic production.

Постановка проблеми. У 2023 році Україна експортувала близько 6000 т лікарської рослинної сировини, з яких вирощуваних близько 400 т. За ціною та якістю українські трави є дуже конкурентоспроможними, але це переважно дикоросла сировина, яка в інших країнах світу або не заготовлюється, або значно дорожча. Культивована сировина має більш мінливий попит, що не дає змоги українським виробникам стабільно нарощувати об'єми виробництва лікарських трав.

Світова наука стрімко розвивається, кожен рік якісні вимоги та стандарти на рослинну сировину стають жорсткішими, норми Європейської фармакопеї збільшуються новими показниками безпеки, які виконувати та контролювати в українських реаліях дуже складно. Останні нововведення зобов'язують контролювати у рослинній сировині не тільки мікробіологічну зараженість, залишки пестицидів,

канцерогенів і різного роду синтетичних сполук (перхлоратів, гліфосатів та інші), але і контролювати речовини, які синтезуються або накопичуються самими рослинами, та які за тривалого потрапляння в організм людини, несуть суттєву загрозу життю. Такими речовинами є фітотоксини, з яких основні за небезпечністю – тропанові та піролізидинові алкалоїди [1, с. 26; 2].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Фітотоксини – токсини, які утворюються і продукуються рослинами. Зазвичай такі рослини прийнято називати отруйними. Як вторинні продукти метаболізму рослин, фітотоксини виконують захисні функції, відлякуючи від них потенційних консументів, захищають рослину від поїдання. Фітотоксини включають велику групу різноманітних органічних сполук: глікозиди, алкалоїди, стероїди, ізопреноїди, фенольні сполуки, лектини тощо. Але найбільш поширеними і різноманітними за структурою вважають алкалоїди. Фітотоксини виявляють властивості біологічних контамінантів, викликають патологічні зміни у функціях і структурі клітин, тканин і органів, становлять небезпеку для здоров'я і життя людини та тварин [3].

Найбільш небезпечними фітотоксинами, які виявляються у лікарських травах є: тропанові та піролізидинові алкалоїди. Є лікарські рослини, які самі продукують ці речовини (мати-й-мачуха, живокіст, беладона), але найнебезпечніше – коли лікарські рослини не санкціоновано накопичують їх з ґрунту або засмічуються частинами отруйних рослин у процесі вирощування та переробки сировини [4].

Широке дослідження тропанових і піролізидинові алкалоїдів та їх вплив на здоров'я людини почалося із 2000-х років, а з початку 2010 року їх масово аналізували в рослинній сировині. Із 2012–2014 років почали вводити обмеження вмісту в рослинній сировині та встановлювати дозволені норми, а з 2020 року – норми вмісту алкалоїдів почали вносити в державні фармакопеї різних країн світу та обмежувати використання сировини, яка їм не відповідає. Питання цих алкалоїдів дедалі стає більш актуальним і можливим для аналізу і в інших сільськогосподарських культурах [5, с. 8–9].

Піролізидинові алкалоїди (ПА) – група алкалоїдів рослинного походження, що містять у своїй молекулі залишок піролізидину. Описано понад 600 різних ПА, що містяться у більш ніж 6000 видів рослин. Найбільшу кількість ПА продукують рослини родин Айстрові (*Asteraceae*, родів *Senecioneae* та *Eupatorieae*), Шорстколисті (*Boraginaceae*), Барвінкові (*Arcynaceae*, роду *Echiteae*) та Бобові (*Fabaceae*, роду *Scotalaria*) [6, с. 1–2]. Токсичність ПА пов'язана з пошкодженням печінки, що призводить до цирозу печінки та печінкової недостатності. Крім того окремі ПА можуть пошкоджувати ДНК клітин, що провокує онкологічні захворювання, викликає легеневу гіпертензію, гіпертрофію серця, дегенеративні пошкодження нирок. ПА не руйнуються у процесі термічної обробки, але добре розчиняються у воді [7, с. 2]. Європейське агентство з безпеки продуктів харчування (EFSA) рекомендує набір із 17 алкалоїдів, які необхідно контролювати у продуктах харчування. Допустиме добове споживання ПА різниться у різних країнах. Європейська агенція з лікарських засобів рекомендує максимальне добове їх споживання 0,007 мг/кг маси тіла. Для лікарських рослин, які будуть використані на виробництво трав'яних чаїв, норма вмісту ПА у Європі становить не більше 200 мг/кг та не більше 400 мг/кг для рослин, які будуть використані для подальшої переробки [8, с. 11].

Тропанові алкалоїди (ТА) – це вторинні метаболіти рослин, що містять у молекулі залишок тропану і є складними ефірами аміноспиртів і карбонових кислот. Ці алкалоїди виявлені в рослинах родин: Пасльонові (*Solanaceae*), Еритроксиліві

(*Erythroxylaceae*) та Берізкові (*Convolvulaceae*) [9, с. 1]. Дія ТА на людину різноманітна. Вони збуджують центральну нервову систему, стимулюють дихання, але з накопиченням можуть призвести до порушень дихального центру та паралічу нервової системи. Для лікарських рослин, які будуть використані на виробництво трав'яних чаїв чи для переробки, норма вмісту ТА становить не більше 25 мг/кг [10, с. 510].

Спочатку була широко поширена думка, що забруднення рослинної сировини ПА і ТА відбувається через випадкове включення у товарну сировину рослин бур'янів або їх частин, що містять ці речовини під час збирання врожаю. Проте нещодавно також були проведені дослідження, якими виявлено альтернативні шляхи забруднення, що включають горизонтальне природне перенесення ПА і ТА через ґрунт. У цьому сенсі ПА і ТА можуть вилугуватися з решток рослинних матеріалів, що розкладаються в ґрунті та призводить до їх поглинання рослинами-акцепторами (рослинами, що не продукують ПА) [5, с. 25]. Попередні дослідження з мульчування рослин, що не містять ПА (м'ята перцева та ромашка), сухим листям хрестовника (*Senecio*) – рослина, що виробляє ПА, підтвердили поглинання ПА через ґрунт [11, с. 1185–1190]. Проте зазначено, що це горизонтальне природне перенесення через ґрунт може відбуватися і серед рослин, що ростуть поблизу.

У результаті спільного культивування хрестовника *Senecio jacobaea*, (рослина, що виробляє ПА), з петрушкою (рослина, яка не містить ПА) в одному горщику, було встановлено, що ПА, синтезовані рослиною-донором хрестовником, були переміщені в рослину петрушки. Щоб оцінити, чи може перенесення ПА відбуватися за прямого контакту листя обох рослин, було проведено додатковий експеримент з використанням пластикових огорож для запобігання такого контакту між листям. Кількість ПА, перенесених у рослину-акцептор, була однаковою з пластиковими корпусами і без них, тому від прямого перенесення від листка до листка відмовилися [12, с. 187–191]. Крім того, у дослідженнях було проведено спільне культивування в польових умовах амброзії з рослинами-акцепторами, які не містять ПА (петрушка, меліса, ромашка, м'ята) для оцінки перенесення ПА між живими рослинами. В усіх випадках ПА були присутні у цих акцепторних рослинах після спільного культивування з амброзією. За допомогою цих експериментів було підтверджено, що перенесення ПА від рослин-донорів до рослин-акцепторів включає поглинання через ґрунт, що виключає пряму передачу від листка до листка або від кореня до кореня [12, с. 187–191].

В Україні, згідно Державної Фармакопеї України, немає встановлених гранично допустимих норм тропанових і піролізидинових алкалоїдів. Ці речовини не контролюються та їх вміст не обмежується у лікарській рослинній сировині, чаях, меду, продуктах тваринного походження. Також на сьогодні в Україні немає жодної лабораторії, яка зможе зробити визначення ПА і ТА [13].

Згідно сучасних тенденцій у сфері якості та безпеки продуктів харчування, показники безпеки сировини за наявністю тропанових і піролізидинових алкалоїдів, у більшості випадків, важливіші ніж показники безпеки за наявністю залишків пестицидів і більшості синтетичних речовин. Навіть наявність цих алкалоїдів у межах дозволених норм ставить під сумнів подальше використання такого товару. Механізми зараження рослинної сировини цими речовинами більш детально почали вивчатися лише в останні часи, методи їх аналізу ще удосконалюються, кількість установ, що їх аналізує обмежена, вартість аналізу дуже висока, а сам аналіз не відображає реального вмісту ПА і ТА в усій партії.

У зв'язку з цим у групу ризику на виявлення ПА і ТА потрапляють усі види сировини – дикорослі, конвенційного та органічного виробництва. Останнім часом знаходження великих залишків цих алкалоїдів у лікарській рослинній сировині призводить не тільки до відмови від органічного виробництва, але і до відмови у подальшій культивуванні вже існуючих плантацій конвенційного виробництва і все це у зв'язку з великим накопиченням цих отруйних речовин у самому ґрунті. Механізми очищення ґрунтів від цих речовин потрібно додатково вивчати, але уже наразі зрозуміло, що в першу чергу необхідно значно змінювати культуру обробітку ґрунту та механізми контролю бур'янів, зменшити накопичення в ґрунті залишків бур'янів, які накопичують ПА і ТА.

Отже, проаналізувавши висвітлений матеріал, метою наших досліджень передбачено: проаналізувати видовий склад бур'янів на дослідних ділянках, за допомогою наявної наукової інформації провести визначення бур'янів на фітотоксичність, здатність накопичувати ТА і ПА, максимальні показники концентрації цих речовин у рослинах, визначити вплив бур'янів на накопичення ТА і ПА у культивованих лікарських рослинах, надати рекомендації виробництву з приводу контролю видового складу фітотоксичних бур'янів, описати методи їх контролю на всіх етапах культивування лікарських рослин, підсвітити можливі контамінації рослинної сировини з частинами бур'янів, які містять ТА і ПА у процесі післязбиральної сушки і дробки сировини та під час її зберігання.

Висновки. Напрямок накопичення фітотоксинів у лікарській рослинній сировині є надзвичайно актуальним і маловивченим. Науковці розрізняють окремі з цих отруйних речовин природного походження, але більш глибоке їх вивчення все ще триває і ринок лікарських рослин очікує розширення переліка цих заборонених речовин і посилення існуючих показників безпеки.

На сьогодні науковці визначають тропанові та піролізидинові алкалоїди як речовини, знаходження яких у рослинній сировині більш небезпечніше ніж виявлення залишків пестицидів. Тому є нагальна потреба більш детального встановлення механізмів накопичення цих речовин в лікарській рослинній сировині, розробки методів контролю основних їх носіїв, механізмів зменшення можливих шляхів забруднення сировини і ґрунту, механізмів очищення сировини та ґрунту від них.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Огляд ринку лікарської рослинної сировини України за 2023 рік / Маркетингова компанія «Сінергія». Київ, 2023. 49 с.
2. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. 11th (Ed.). 2023. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition> (accessed: 01.02.2024).
3. Фармацевтична енциклопедія. Отруйні рослини. Фітотоксини: веб-сайт. URL: <https://www.pharmacyclopedia.com.ua/article/3144/otrujni-roslini> (дата звернення: 01.02.2024).
4. Natural toxins in food / World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/natural-toxins-in-food/> (accessed: 01.02.2024).
5. Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs) including recommendations regarding contamination of herbal medicinal products with Pas / Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2021. 36 с. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-use-herbal-medicinal-products-containing-toxic->

unsaturated-pyrrolizidine-alkaloids-pas-including-recommendations-regarding-contamination-herbal-medicinal-products-pyrrolizidine_en.pdf (accessed: 01.02.2024).

6. Occurrence and Risk Assessment of Pyrrolizidine Alkaloids in Spices and Culinary Herbs from Various Geographical Origins / Florian Kaltner, Michael Rychlik, Manfred Gareis, Christoph Gottschalk. Munich : Chair of Food Safety, Faculty of Veterinary Medicine, Ludwig-Maximilians-University of Munich, 2020. 15 c.

7. A Miniaturized QuEChERS Method Combined with Ultrahigh Liquid Chromatography Coupled to Tandem Mass Spectrometry for the Analysis of Pyrrolizidine Alkaloids in Oregano Samples / Sergio Izcara, Natalia Casado, Sonia Morante-Zarcelero, Isabel Sierra. Madrid : Departamento de Tecnología Química y Ambiental, E.S.C.E.T, Universidad Rey Juan Carlos, 2020. 20 c.

8. Pyrrolizidine Alkaloids in Foods, Herbal Drugs, and Food Supplements: Chemistry, Metabolism, Toxicological Significance, Analytical Methods, Occurrence, and Challenges for Future / Bruna Tábuas, Sílvia Cruz Barros, Catarina Diogo, Carlos Cavaleiro. *Toxins*. 2024. Vol. 16(2). P. 79.

9. Emerging Issues on Tropane Alkaloid Contamination of Food in Europe / Monique de Nijs, Colin Crews, Folke Dorgelo, Susan MacDonald, Patrick P.J. Mulder. 2023. URL: <https://www.mdpi.com/2072-6651/15/2/98> (accessed: 05.02.2024).

10. Lugasi Andrea. Tropane alkaloids in food – real and perceived risks. *Journal of Food Investigation*. 2023. Vol. 69, No. 1. Article 4320.

11. Nicotine uptake by peppermint plants as a possible source of nicotine in plant-derived products / Dirk Selmar, Ulrich H. Engelhardt, Sophie Hänsel, Claudia Thräne, Melanie Nowak et al. *Agronomy for Sustainable Development*. 2015. Vol. 35(3). P. 1185–1190.

12. Horizontal Natural Product Transfer: A Novel Attribution in Allelopathy / Selmar D. et al. *Co-Evolution of Secondary Metabolites* / (Eds.) J. M. Merillon, K. G. Ramawat. Cham : Springer, 2018. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-76887-8_10-1 (accessed: 06.02.2024).

13. Котова Е., Котов А., Гризодуб О. Проблеми контролю вмісту піролізидинових алкалоїдів у вітчизняній сировині листя мати-й-мачухи. URL: <http://sphu.org/problemi-kontrolyu-vmistu-pirolizidinovix-alkalo%D1%97div-u-vitchiznyanij-sirovini-listya-mati-j-machuxi> (дата звернення: 07.02.2024).