

Д.А. Коновалов [D.A. Konovalov],
Д.С. Золотых [D.S.Zolotykh],
Д.И. Поздняков [D.I.Pozdnyakov]

УДК: 615.322; 615.015.11

DOI: 10.37493/2307-910X.2022.3.26

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ
ЧИСТЯКА ВЕСЕННЕГО FICARIA
VERNA HUDS В МЕДИЦИНЕ И
ПИЩЕВОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ,
ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

**THE PROSPECTS OF APPLICATION OF
SPRING CHISTYAK FICARIA
HUDS IN MEDICINE AND FOOD
INDUSTRY, CHEMICAL COMPOSITION
AND BIOLOGICAL ACTIVITY**

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
г. Пятигорск, e-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru/Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health Russia, Pyatigorsk,
e-mail: d.a.konovalev@pmedpharm.ru*

Аннотация

Ficaria verna – многолетнее травянистое инвазивное растение, широко распространённое в России. В качестве основных групп биологически активных соединений его надземной части описаны фенольные (флавоноиды, фенолокислоты), терпеновые (тритерпеновые, каротиноиды, фитостеролы, фталаты) соединения.

Растение использовалось в народной медицине некоторых европейских стран при лечении кашля, цинги, геморроя, а также как гепатопротекторное средство. В качестве токсического вещества, содержащегося в растении, описан протоанемонин – нестабильный летучий лактон, легко преобразующийся в нетоксичное соединение анемонин.

*Исследование различных извлечений из *Ficaria verna* позволило установить их антиоксидантную, противовоспалительную и антимикробную активность, что представляет несомненный интерес для дальнейшего более глубокого изучения.*

В обзоре представлены научные данные, полученные из доступных открытых источников литературы, содержащие информацию о биологически активных веществах широко распространённого растения – чистяка весеннего. Кроме того, приведены сведения об использовании данного вида и извлечений на его основе в народной и научной медицине, установленной биологической и фармакологической активности и токсичности.

Ключевые слова: чистяк весенний, *Ficaria verna*, биологически активные вещества, токсичность

Abstract

Ficaria verna is a perennial herbaceous invasive plant widely distributed in Russia. Phenolic (flavonoids, phenolic acids), terpene (triterpene, carotenoids, phytosterols, phthalates) compounds are described as the main groups of biologically active compounds of its aerial part.

The plant was used in folk medicine in some European countries in the treatment of cough, scurvy, hemorrhoids, and also as a hepatoprotective agent. As a toxic substance contained in the plant, protoanemonin is described - an unstable volatile lactone, which is easily converted into a non-toxic compound anemonin.

*The study of various extracts from *Ficaria verna* made it possible to establish their antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activity, which is of undoubted interest for further in-depth study.*

The review presents scientific data obtained from available open sources of literature containing information on biologically active substances of a widespread spring chistyak plant. In addition, information is provided on the use of this species and extracts based on it in folk and scientific medicine, established biological and pharmacological activity and toxicity.

Keywords: spring chistyak, *Ficaria verna*, biologically active substances, toxicity

Введение

Чистяк весенний (*Ficaria verna* Huds., синонимы *Ficaria ranunculoides* Roth, nom illeg., *Ranunculus ficaria* L.) [1, 2] представляет собой многолетнее травянистое растение высотой 8-30 см.

Этот вид чистяка встречается в восточной Европе, на Британских островах, юго-западе Норвегии, на юге Европы вплоть до самых западных районов Средиземноморья. Чистяк весенний широко распространен в европейской части России, Предкавказье, отдельные местонахождения известны в Западной Сибири. В средней России обычен на всей территории [1, 2].

Химический состав

Флавоноиды и фенолокислоты

J. Gudej и соавт. [3] в метанольном извлечении из высушенных цветков чистяка обнаружены следующие флавоноиды и их гликозиды: кемпферол (42), кемпферол 3-О-β-D-глюкозид (29), кверцетин-3-О-β-глюкопиранозид (30), 3-О-[α-L-рамнопиранозил-(1→6)-β-D-глюкопиранозил]-7-О-(β-D-глюкопиранозил) кверцетин (36), а также ванилиновая (43), феруловая (44), синаповая (45), п-кумаровая (46), кофейная (47), п-гидроксibenзойная (48), протокатеховая (49) и п-гидроксифенилуксусная кислоты (50).

М. Tomczyk и соавт. [4] при фракционировании на полиамидной колонке этилацетатного извлечения из цветков чистяка были обнаружены никотифлорин (32), витексин (33), ориентин (34) и флавосативазид (35), а в подобном извлечении из листьев – только флавосативазид (35). Дальнейшее исследование метанольного извлечения из цветков [5] выявило присутствие в нем двух гликозидов: 3-О-[α-L-рамнопиранозил-(1→6)-β-D-глюкопиранозил]-7-О-(β-D-глюкопиранозил) кверцетин (36) и 3-О-[α-L-рамнопиранозил-(1→6)-β-D-глюкопиранозил]-7-О-(β-D-глюкопиранозил) кемпферол (37). Кроме того, были количественно определены С-гликозиды и агликаны флавоноидов (после кислотного гидролиза в 10% растворе хлористоводородной кислоты) в листьях и цветках чистяка весеннего в разные фазы его роста и развития [6] (см. таблицу 1).

Таблица 1 - Результаты количественного определения флавоноидов в листьях и цветках чистяка весеннего [6]

| Образец/дата | Флавоноиды, мг/г высушенного сырья | | | | | | Сумма (Σ) |
|----------------|------------------------------------|----------|----------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| | Изоориентин | Ориентин | Витексин | Изовитексин | Кверцетин | Кемпферол | |
| 1 (12.04.1999) | с/к* | 0,03 | с/к | 0,21 | 4,27 | 1,45 | 5,96 |
| 2 (19.04.1999) | с/к | 0,02 | с/к | 0,09 | 3,40 | 2,20 | 5,71 |
| 3 (30.04.1999) | с/к | 0,40 | 0,83 | 0,49 | 1,82 | 3,20 | 6,74 |
| 4 (01.04.1999) | 0,05 | 0,08 | 0,85 | 0,49 | 0,82 | 1,10 | 3,39 |
| 5 (16.04.1999) | 0,03 | 0,08 | 0,83 | 0,47 | 0,16 | 0,10 | 1,67 |
| 6 (19.04.1999) | 0,18 | 0,19 | 1,41 | 0,76 | 1,20 | 0,19 | 3,93 |
| 7 (06.05.1999) | 0,14 | 0,27 | 2,05 | 1,29 | 0,96 | с/к | 4,71 |

Примечание. * - с/к – следовые количества

1 – цветочные бутоны, 2 – цветки (полном цветении), 3 – цветки (конец цветения), 4 – листья (образование и рост побегов), 5 – листья (бутонизация), 6 – листья (цветение), 7 – листья (конец цветения)

Из данных таблицы 1 следует, что согласно результатам ВЭЖХ исследования, в цветках чистяка весеннего суммарное содержание флавоноидов значительно больше, чем в листьях за счёт высокого содержания производных кверцетина и кемпферола. В листьях в большем количестве обнаруживаются С-гликозиды (изоориентин, витексин, изовитексин).

N. G. Nadaruga были получены спиртовые извлечения (96% этанол) в аппарате Сокслета из листьев и цветков чистяка весеннего и проведено определение суммы флавоноидов. Сырье собиралось в Румынии (область Банат) в апреле в период цветения растений. Содержание флавоноидов в пересчете на кверцетин в цветках составляло 202,0 мг/100 г сырья, а в листьях 223,3 мг/100 г сырья (свежее сырье) [7].

V. Karpiuk и соавт. [8] проводили исследование суммы фенольных соединений и суммы флавоноидов в спиртовых извлечениях из надземной части растения, листьев и цветков. Сбор проводили весной в западной Украине в 2020 году. Для экстрагирования использовали 20%, 40%;70% и 90% водно-спиртовые растворы. Максимальные значения измеряемых показателей были получены при использовании 70% водно-спиртового раствора: в надземной части – 20,35 мг в пересчете на галловую кислоту/г и 18,37 мг в пересчете кверцетин/г, в листьях – 11,58 мг в пересчете на галловую кислоту/г и 10,37 мг в пересчете кверцетин /г, в цветках – 8,51 мг в пересчете на галловую кислоту/г и 6,32 мг в пересчете кверцетин /г.

J. Malik и соавт. [9] оценивали сумму фенольных соединений в спиртовом (80%) извлечении из корней чистяка с использованием реактива Фолина-Чокалтеу. Сумма фенольных соединений составила $0,039 \pm 0,017$ в пересчете на галловую кислоту/г.

G. Luta с коллегами [10] проводили исследование суммы фенольных соединений и флавоноидов в листьях чистяка весеннего. По их данным сумма фенольных соединений составляла $275,74 \pm 21,39$ мг в пересчете на галловую кислоту/100 г свежего сырья.

Таким образом, флавоноиды и фенолокислоты присутствуют во всех частях чистяка весеннего, но в значительно большем количестве в надземной части растения, которая характеризуется наибольшим содержанием фенольных соединений. Цветки накапливают флавоноидов больше, чем листья. Растение интересно значительным содержанием С-гликозидов флавоноидов, таких как витексин, ориентин, флавосативазид, изориентин и изо-витексин.

Аскорбиновая кислота

G. Luta и соавт. также проводили количественное определение аскорбиновой кислоты в листьях растения колориметрическим методом, используя 2,6-дихлорфенолиндофенол. Содержание витамина С составляло $93,84 \pm 2,66$ мг/100 г свежего сырья [10].

Пентациклические тритерпеноиды и их гликозиды

Б.А. Фигуркиным и соавт. [11] проводилось изучение пентациклических тритерпеноидов в надземной части и клубнях перезимовавших и молодых растений чистяка. В период цветения (июнь) были заготовлены надземные части и клубни перезимовавших растений, а также молодые клубни, образовавшиеся после усыхания надземной части (июль). Сумма гликозидов в фазу цветения составляла соответственно 0,73%, 1,80% и 0,53% в пересчете на воздушно-сухое сырьё. Во всех испытуемых частях после гидролиза были идентифицированы хедерагенин и олеаноловая кислота.

Н. Rouglat и соавт. в патенте [12], посвященном разработке способа получения экстракта из корней чистяка весеннего, также указано, что основными пентациклическими тритерпеноидами являются хедерагенин (2) и олеаноловая кислота (3).

М.В. Зелениной [13] показано, что наибольшее содержание пентациклических тритерпеноидов и их гликозидов наблюдается в подземной части чистяка. По ее мнению, вероятно, они расходуются на ростовые процессы.

О. Texier и соавт. [14] из клубней чистяка весеннего был выделен один из основных пентациклических тритерпеноидов 3-O-(α -арабинопиранозил-1')28-O-[β -глюкопиранозил-1'''] \rightarrow 6''(α -рамнопиранозил-1'''' \rightarrow 4''')- β -глюкопиранозил-1'''] (4).

В работе А. Marston и соавт. [15] в извлечениях из высушенных клубней обнаружили шесть гликозидов хедерагенина и олеаноловой кислоты (6-11) (см. таблицу 2). Извлечения получали с помощью дихлорметана и метанола с последующим фракционированием.

Каротиноиды

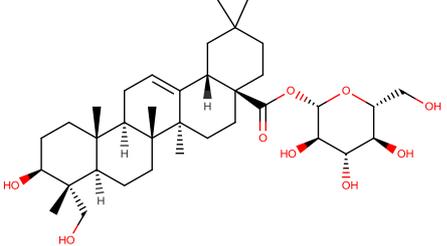
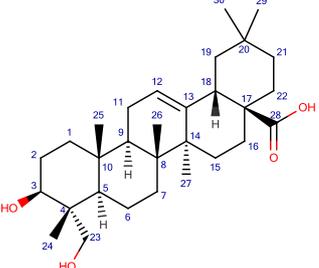
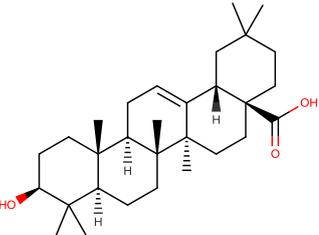
В. Czczuga [16] изучалось влияния степени освещённости на содержание каротиноидов в листьях чистяка. Было установлено, что сумма каротиноидов в листьях растений, произрастающих в тени, выше (196,3 мкг/г высушенного сырья), чем у растений, растущих без затенения (101,7 мкг/г высушенного сырья). При этом содержание β-каротина (**12**) в тени выше (44,5 мкг/г высушенного сырья), чем на солнце (3,8 мкг/г высушенного сырья), а лютеина (**13**), наоборот, выше на солнце (78,9 мкг/г высушенного сырья), чем при выращивании в тени (35,9 мкг/г высушенного сырья).

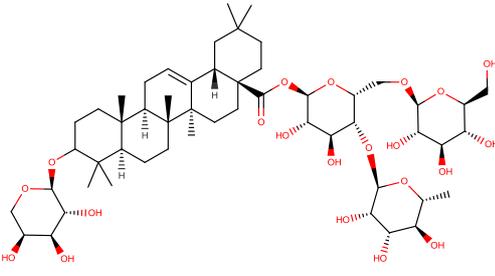
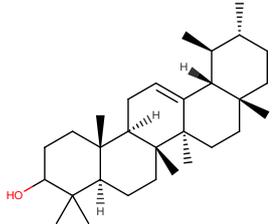
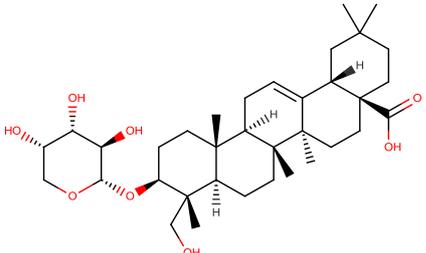
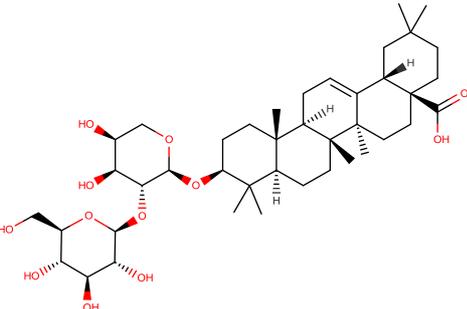
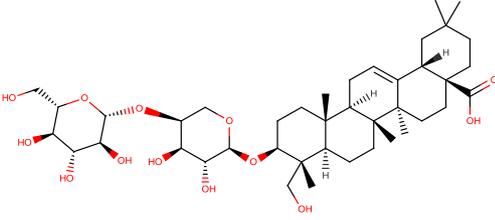
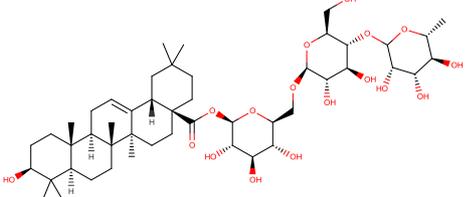
Согласно данным G. Luta и соавт. [10] сумма каротиноидов в листьях чистяка весеннего составляла $6,92 \pm 0,09$ мг/100 г свежего сырья.

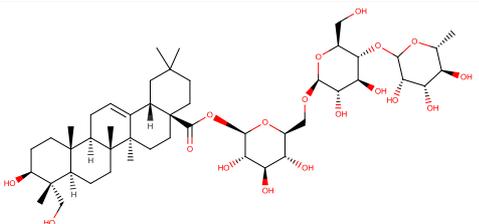
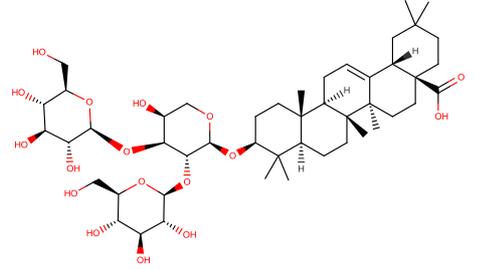
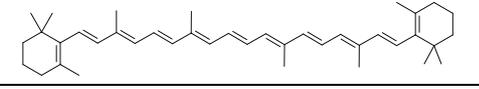
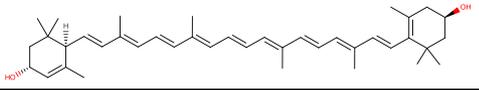
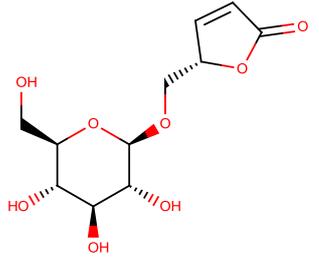
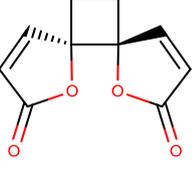
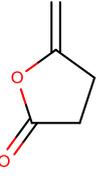
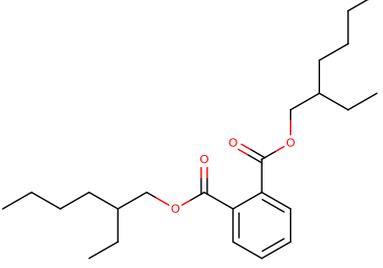
Жирные кислоты, фталаты, эфиры дикарбоновых кислот, фитостеролы

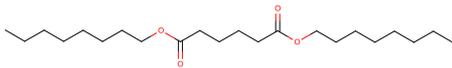
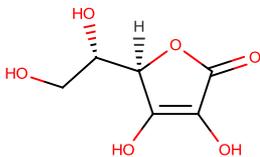
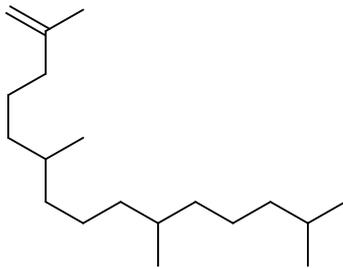
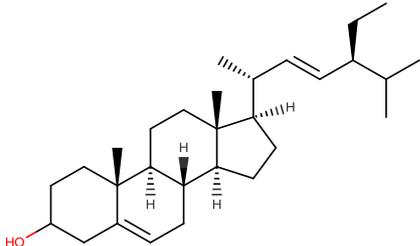
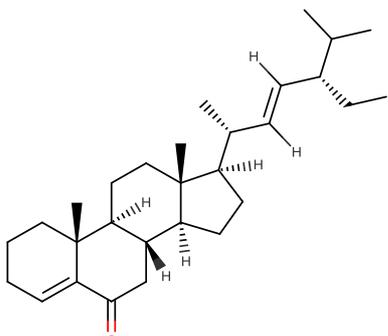
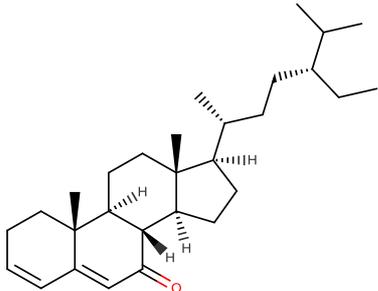
М. Tomczyk и соавт. [4] при фракционировании петролейноэфирного и трихлорметанового извлечений из цветков чистяка весеннего методом ГХ-МС были идентифицированы жирные кислоты – миристиновая (**20**), пальмитиновая (**21**), стеариновая (**22**), сесквитерпен – гексагидрофарнезиллацетон (**23**), эфир дикарборновой кислоты - диоктиладипинат (**18**), фталат - бис(2-этилгексил) фталат (**17**) и пентациклический тритерпеноид α-амирин (**5**), а также фитостеролы – стигмастерол (**24**), 24S-этилхолеста-4,22E-диен-6-ол (**25**), стигмаст-3,5-диен-7-он (α-сахаростенон) (**26**) и стигмаст-4-ен-3-он (**27**).

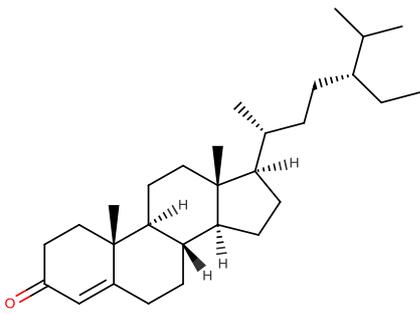
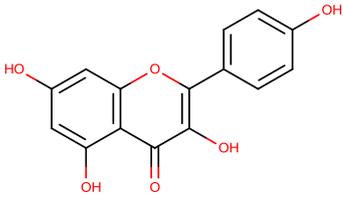
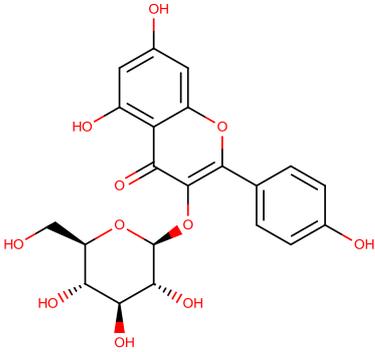
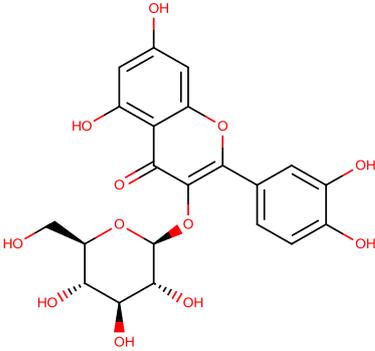
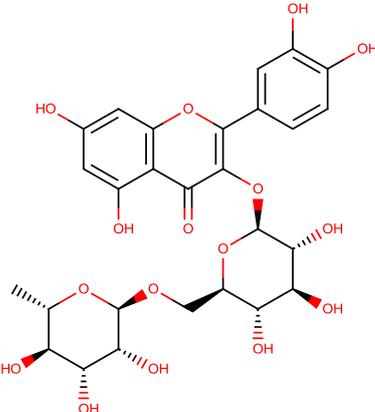
Таблица 2 – Химический состав чистяка весеннего

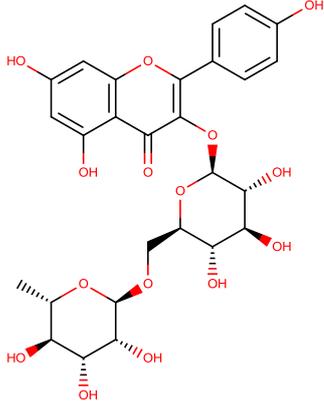
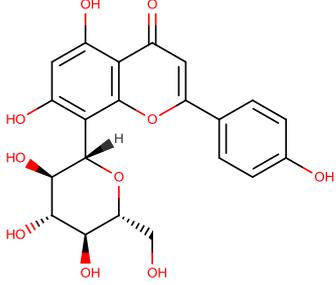
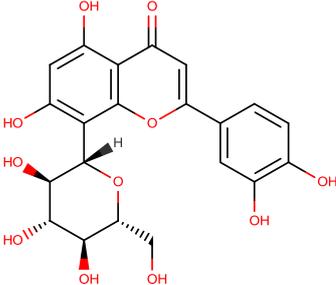
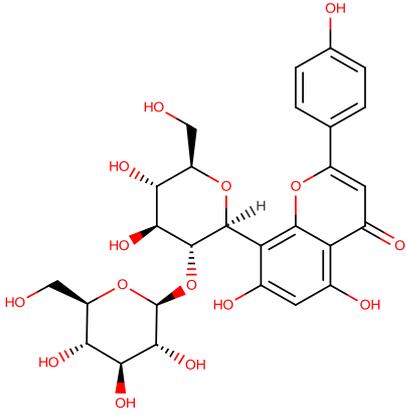
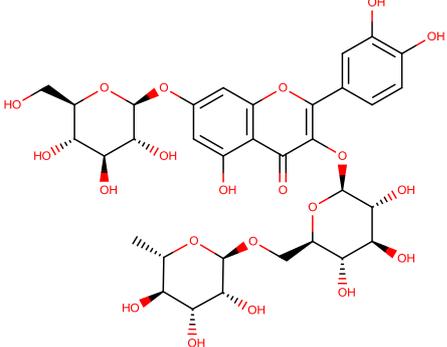
| № п/п | Название вещества | Структурная формула | Орган / часть растения | Источники литературы |
|--------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------|-------------------------------|
| Пентациклические тритерпеноиды | | | | |
| 1 | Хедерагенин-28-О-β-глюкопиранозид |  | Корни и клубни | [17] |
| 2 | Хедерагенин |  | Корни и клубни | [11,12, 18,19, 20, 21,22, 23] |
| 3 | Олеаноловая кислота |  | Корни и клубни | [11,12, 20,22, 23] |

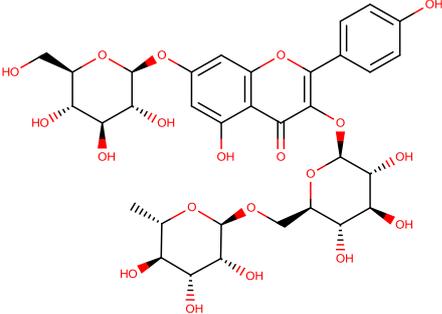
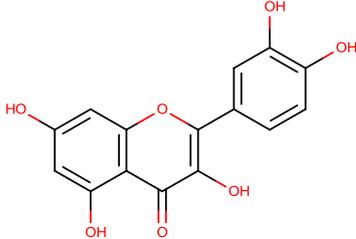
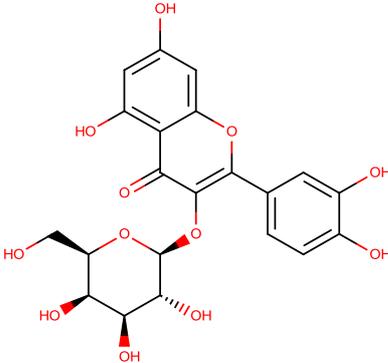
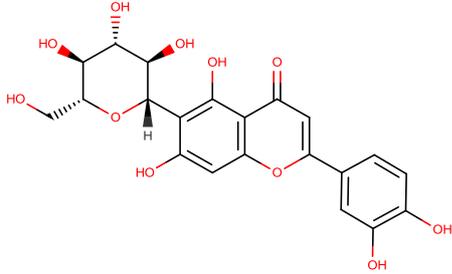
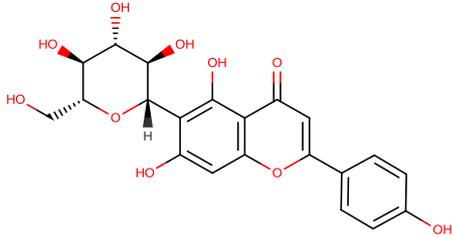
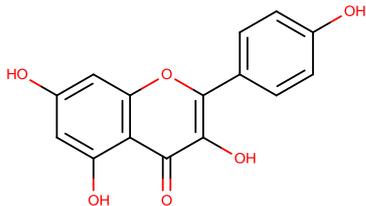
| | | | | |
|---|---|--|--------|----------|
| 4 | 3-O-(α -арабинозил-1')28-O-[α -глюкопиранозил-1'''' \rightarrow 6''(α -рампиранозил-1''' \rightarrow 4'')] β -глюкопиранозил-1''']-хедрагенин |  | Клубни | [14,24] |
| 5 | α -амирин |  | Цветки | [4] |
| 6 | Хедрагенин 3-O- α -L-арабинопиранозид |  | Клубни | [15] |
| 7 | Олеаноловая кислота 3-O- β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 2)- α -L-арабинопиранозид |  | Клубни | [15] |
| 8 | Хедрагенин 3-O- β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 4)- α -L-арабинопиранозид |  | Клубни | [15] |
| 9 | Олеаноловая кислота 28-O-[α -L-рампиранозил (1 \rightarrow 4)- β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)] β -D-глюкопиранозид |  | Клубни | [15] |

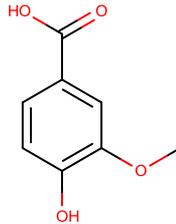
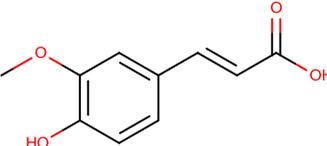
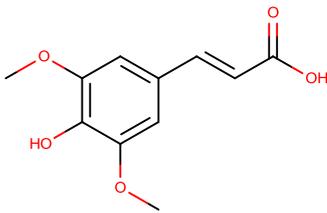
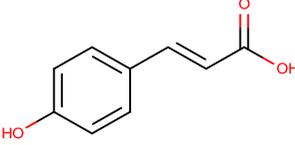
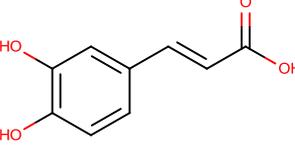
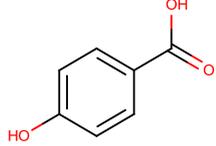
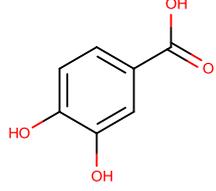
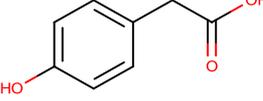
| | | | | |
|--------------------|--|--|--------------------|------|
| 10 | Хедерагенин 28-O-[α -L-рамнопиранозид (1 \rightarrow 4)- β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)] β -D-глюкопиранозид |  | Клубни | [15] |
| 11 | Олеаноловая кислота 3-O- β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 3)-[(β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 2))- α -L-арабинопиранозид |  | Клубни | [15] |
| Каротиноиды | | | | |
| 12 | β -Каротин |  | Листья | [16] |
| 13 | Лютеин |  | Листья | [16] |
| Лактон | | | | |
| 14 | Ранункулин |  | Все части растения | [25] |
| 15 | Анемонин |  | Все части растения | [25] |
| 16 | Протоанемонин |  | Все части растения | [26] |
| Фталаты | | | | |
| 17 | Бис(2-этилгексил) фталат |  | Цветки | [4] |

| Эфиры дикарбоновых кислот | | | | |
|---------------------------|---------------------------------|--|--------|------|
| 18 | Диоктиладипинат |  | Цветки | [4] |
| Витамины | | | | |
| 19 | Аскорбиновая кислота |  | - | [27] |
| Жирный кислоты | | | | |
| 20 | Миристиновая кислота | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$ | Цветки | [4] |
| 21 | Пальмитиновая кислота | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$ | Цветки | [4] |
| 22 | Стеариновая кислота | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$ | Цветки | [4] |
| Сесквитерпены | | | | |
| 23 | Гексагидрофарнезил-ацетон |  | Цветки | [4] |
| Фитостеролы | | | | |
| 24 | Стигмастерол |  | Цветки | [4] |
| 25 | 24S-этилхолеста-4,22E-диен-6-он |  | Цветки | [4] |
| 26 | Стигмаст-3,5-диен-7-он |  | Цветки | [4] |

| | | | | |
|------------|--------------------------------|--|--------|-----|
| 27 | Стигмаст-4-ен-3-он |  | Цветки | [4] |
| Флавоноиды | | | | |
| 28 | Кемпферол |  | Цветки | [3] |
| 29 | Кемпферол 3-O-β-D-глюкозид |  | Цветки | [3] |
| 30 | Кверцетин-3-O-β-глюкопиранозид |  | Цветки | [3] |
| 31 | Рутин |  | Цветки | [3] |

| | | | | |
|----|--|--|-------------------|------|
| 32 | Никотифлорин |  | Цветки | [28] |
| 33 | Витексин |  | Цветки | [28] |
| 34 | Ориентин |  | Цветки | [28] |
| 35 | Флавосативазид |  | Цветки, листья | [28] |
| 36 | 3-O-[alpha-L-рамнопиранозил-(1→6)-beta-D-глюкопиранозил]-7-O-(beta-D-глюкопиранозил) кверцетин |  | Цветки | [5] |

| | | | | |
|----|---|--|-------------------|-----|
| 37 | 3-O-[α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 6)- β -D-глюкопиранозил]-7-O-(β -D-глюкопиранозил) кемпферол |  | Цветки | [5] |
| 38 | Кверцетин |  | Цветки, листья | [6] |
| 39 | Гиперозид |  | Цветки, листья | [6] |
| 40 | Изориентин |  | Цветки, листья | [6] |
| 41 | Изовитексин |  | Цветки, листья | [6] |
| 42 | Кемпферол |  | Цветки, листья | [6] |

| | | Фенолокси́лоты | | |
|----|---------------------------------|--|--------|-----|
| 43 | Ванилиновая кислота |  | Цветки | [3] |
| 44 | Феруловая кислота |  | Цветки | [3] |
| 45 | Синаповая кислота |  | Цветки | [3] |
| 46 | п-Кумаровая кислота |  | Цветки | [3] |
| 47 | Кофейная кислота |  | Цветки | [3] |
| 48 | п-Гидроксибензойная кислота |  | Цветки | [3] |
| 49 | Протокатеховая кислота |  | Цветки | [3] |
| 50 | п-Гидроксифенилуксусная кислота |  | Цветки | [3] |

В чистяке весеннем, как и в других представителях семейства *Ranunculacea*, в случае повреждения растительных тканей задействуется защитный механизм, опосредованный гидролизом ранункулина с дальнейшим высвобождением токсического компонента протоанемонина (см. рис. 1). При этом отмечается наибольшее содержание протоанемонина в стеблях. Также чистяк весенний содержит фенолокси́лоты и флавоноиды, большая часть которых сконцентрирована в надземной части растений, особенно в цветках. Встречается

ряд редких С-гликозидных флавоноидов. Подземная часть растения, корни и клубни богаты пентациклическими тритерпеноидами, основными представителями которых являются олеаноловая кислота и хедерагенин, а также их гликозидные формы.

Этнофармакологические исследования

Во многих источниках литературы указывается, что чистяк весенний используется для лечения геморроя, а также патологий ЖКТ, включая констипацию, диарею и нарушение пищеварения.

При изучении гербария и записей проживавшего в Каталонии фармацевта и натуралиста Francesc Bolòs (1773 – 1844) было установлено, что чистяк весенний использовали в Европе в 18 веке при лечении кашля, цинги, геморроя, а также как гепатопротекторное средство [29].

В центральной Сербии, население горной области Копаоник использует чистяк весенний для лечения геморроя: одну столовую ложку мелкоизмельченных корней настаивают с одним стаканом вина и медом, принимают три раза в день до еды [30].

В Турции, провинция Мерсин, г. Боязы используют отвар из семян чистяка весеннего для лечения геморроя: одна чашка 3 раза в день в течение 2-3 недель [31].

В восточной и юго-восточной Сербии отвар из корней, листьев, цветков, плодов применяют для стимулирования пищеварения, лечения геморроя и боли в животе [32].

Для лечения констипации, снятия спазма ЖКТ, а также в качестве ветрогонного средства в г. Сарыгёль (провинция Маниса, Турция) используют горячий компресс, порошок из семян, а также употребляют в сыром виде [33].

В Ливане население в окрестностях горы Хермон использует отвар из всего растения чистяка весеннего для лечения диареи [34].

В области Кампания на юго-западе Италии используют отвар из листьев чистяка весеннего при коликах у детей [35].

В Ираке – отвар из листьев и цветков для лечения артрита [36].

В Иране, провинция Курдистан, г. Сервабад употребляют отвар для стимулирования пищеварения [37].

В Румынии применяют отвар в качестве вяжущего и противовоспалительного средства при варикозном расширении вен, геморрое и заболеваниях кожи [25].

Токсичность

Лактоны

Протоанемонин (**16**) является одним из самых изученных растительных лактонов, обладает токсическими свойствами и обнаруживается во многих родах семейства *Ranunculaceae*. В 19 веке было найдено кристаллическое вещество, получаемое при дистилляции с водяным паром разных видов *Ranunculus*. После отделения данного вещества растение теряло способность вызывать раздражение кожных покровов человека и животных. Кристаллическое вещество было признано не токсичным и названо анемонин. Однако, при проведении дистилляции в несколько иных условиях было получено масло с крайне раздражающими свойствами, которому дали название протоанемонин [17].

Было установлено, что протоанемонин может вызывать летальный исход экспериментальных животных и домашнего скота. Симптомы отравления последних включает слюнотечение, диарею и признаки боли в животе. Ткани ротовой полости могут быть раздражены. В тяжелых случаях наблюдаются конвульсии. Признаки отравления людей схожи с таковыми у животных: острая боль в животе, чувство воспаления горла, слюнотечение, кровоизлияния в роговицу глаза [17,26].

Известно, что протоанемонин крайне нестабильное вещество. Оно образуется из гликозида ранункулина (**14**) при разрушении тканей растения. Широкий спектр микроорганизмов чувствителен к действию протоанемонина, В случае сушки растения или контакта с воздухом или водой протоанемонин димеризуется в анемонин (**15**), а последний гидролизуется в нетоксичную дикарбоновую кислоту (рис. 1) [26,38].

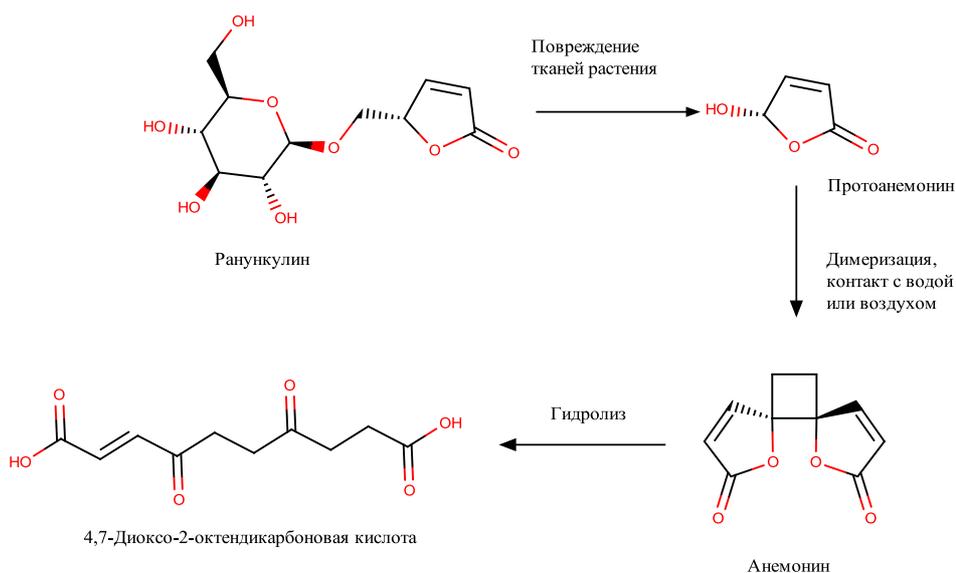


Рисунок 1. Схема превращений ранункулина [38]

Проводилась компьютерная оценка токсичности молекулы протоанемонина с использованием программы Derek Nexus компании Lhasa. По результатам вычислений не было обнаружено структурных фрагментов, указывающих на генотоксичность или канцерогенность. Однако протоанемонин по классификации Крамера относится к III классу веществ в связи с наличием α,β -ненасыщенного лактонного кольца. Согласно указанной классификации доза для приема внутрь 90 мкг/сутки, т.е 1,5 мкг/кг/сутки для человека массой 60 кг будет носить очень низкий риск проявления токсических свойств. Согласно уточненным данным ТТС (порог токсической угрозы) составляет 180 мкг/сутки. [2].

А. Ворона и соавт. [26] исследовали распределения протоанемонина в разных частях чистяка весеннего. Растительный материал был собран ранним летом около 12 – 13 часов дня. Протоанемонин присутствовал во всех частях растения, однако, наибольшее содержание было установлено в стеблях и цветках, что составляло примерно 67% и 25% от общего содержания протоанемонина в растении (см. таблицу 3).

Таблица 3 - Содержание протоанемонина в разных частях чистяка весеннего [26]

| Орган растения или его часть | Содержание протоанемонина, мкг/г свежего сырья |
|------------------------------|--|
| Растение целиком | 1476,9 |
| Корни | 469,8 |
| Стебель, связанный с цветком | 3475,8 |
| Стебель, связанный с листом | 2590,0 |
| Лист | 121,5 |
| Цветок целиком | 1890,9 |
| Чашечка | 29,4 |
| Венчик | 75,9 |
| Андроцей | 2873,7 |
| Гинецей | 8800,0 |

Т. Neag и соавт. [25] количественно определили анемонин в водно-спиртовом извлечении (70% этанол) из надземной части чистяка, собранной в Румынии в июне 2015 года. Содержание анемонина составляло $2,14 \pm 0,007$ мг/мл извлечения.

Использование и биологическая активность **Использование**

Извлечение из чистяка весеннего входит в состав противогеморроидальной гомеопатической мази «Авенок» компании Буарон в количестве 0,003 г на 30 г мази [https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_12804.htm].

Н Pourrat и соавт. [18] был получен патент на способ получения извлечения из корней чистяка весеннего для включения в косметические средства, такие как крема и лосьоны. В двух похожих патентах АО «LABORATOIRES MAURICE MESSEGUE» [43] и L'OREAL USA [39] приводятся составы косметических средств для кожи, содержащих отжатый сок из свежего сырья растения.

Антиоксидантная активность

В работе N. G. Nadaruga [7] с помощью ДПФГ-теста (способности восстанавливать стабильный 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил радикал) анализировалась антиоксидантная активность спиртовых извлечений из листьев и цветков чистяка весеннего. В качестве референтных использовались четыре раствора кверцетина с концентрациями 1600 мкМ, 160 мкМ, 16 мкМ и 1,6 мкМ. Антиоксидантная активность извлечений при 25-кратном разведении была сопоставима с активностью раствора кверцетина в диапазоне концентраций 16 – 160 мкМ.

J. Malik и соавт. [9] проводили исследование антиоксидантной активности спиртового извлечения из корней чистяка путем оценки адсорбционной емкости по отношению к кислородным радикалам (ORAC). Референтом был выбран тролокс. Результат измеряли в эквивалентах тролокса/1 г высушенного извлечения. Для извлечения результат составил 0,017, для тролокса – 3,100.

S. Inci с коллегами [40] исследовали антиоксидантную активность метанольного извлечения надземной части чистяка (в концентрациях 1,25, 2,5, 5 и 10 мг/мл) с использованием ДПФГ-теста. В качестве референта использовали бутилгидроксианизол. Процент максимального ингибирования наблюдался для концентрации извлечения 10 мг/мл и составлял 95,98%, тогда как активность референта – 91,70%.

В работе G. Luta и соавт. [10] антиоксидантная активность (EC₅₀) метанольного (80%) извлечения из листьев чистяка весеннего в подобном тесте составила 14,22 ± 1,68 мг/мл.

Влияние на содержание гемоглобина в крови

Известно, что многие алкилирующие средства, используемые для лечения раковых заболеваний вызывают снижение содержания гемоглобина, в том числе известный и широко используемый препарат цисплатин, который снижает содержание гемоглобина в крови примерно на 20%. В исследовании на лабораторных крысах С. Valta и соавт. [41] показали, что совместное введение цисплатина, β-циклодекстрина и спиртового извлечения (96%) из чистяка весеннего приводило к меньшему снижению содержания гемоглобина в сравнении с контролем (цисплатин) и введением цисплатина с β-циклодекстрином. Авторы предположили, что присутствующие в извлечении антиоксиданты усиливают защитные способности β-циклодекстрина при действии цисплатина.

V. Karpiuk и соавт. [8] проводили исследование антиоксидантной активности (ДПФГ-тест) ряда спиртовых извлечений из надземной части, листьев и цветков чистяка весеннего. В качестве референтов использовали кверцетин и витамин С. Наиболее высокая антиоксидантная активность (максимальный процент ингибирования) составила для надземной части – 80,71 ± 0,01% при использовании в качестве экстрагента 20% водно-спиртового раствора; для листьев – 67,33 ± 0,01% при использовании экстракции 20% водно-спиртовым раствором; для цветков – 77,19 ± 0,01% при исследовании 70% водно-спиртового извлечения. Для референтов кверцетина и витамина С – 78,54 ± 0,01% и 76,23 ± 0,01% соответственно. Таким образом, извлечение полученное из надземной части чистяка весеннего с помощью 20% водно-спиртового раствора, показало наибольшую антиоксидантную активность, превышающую активность референтов.

Противовоспалительная активность

J. Malik и соавт. [9] оценивали противовоспалительную активность спиртового извлечения (80%) из корней чистяка. В частности исследовали ингибирование COX-1/COX-2, используя в качестве референтов NS-398 (ингибитор COX-2) и индометацин, а также ингибирование 5-LOX. Референтом служил zileuton. IC₅₀ исследуемого извлечения в отношении циклооксигеназы-1 составляло $59,10 \pm 13,95$ мкг/мл, индометацин $0,20 \pm 0,11$ мкг/мл, NS-398 $25,57 \pm 0,48$ мкг/мл. IC₅₀ исследуемого извлечения в отношении циклооксигеназы-2 составляло $22,97 \pm 3,45$ мкг/мл, индометацин - $0,15 \pm 0,11$ мкг/мл, а для NS-398 равнялось $0,57 \pm 0,35$ мкг/мл. Результаты исследования ингибирования 5-липоксигеназы показали, что IC₅₀ извлечения $124,52 \pm 22,91$ мкг/мл существенно ниже зидеутона - $0,97 \pm 0,23$ мкг/мл.

Антимикробная активность

S. Inci и соавт. [40] была изучена противомикробная активность метанольного, этанольного и хлороформного извлечений (в количестве 500 мкг и 1000 мкг) надземной части чистяка весеннего диско-диффузионным методом. В качестве тестовых штаммов использовали *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Escherichia coli* ATCC25322, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Bacillus megaterium* DSM32, *Salmonella thypii*, *Candida albicans* FMC17. Хлороформное извлечение при обеих концентрациях не показало какой-либо активности. Этанольное извлечение в количестве 1000 мкг давало зоны ингибирования роста 16 мм, 11 мм, 14 мм, 10 мм и 14 мм на средах засеянных *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. thypii* и *C. Albicans* соответственно. В случае меньшей концентрации эффекта не наблюдалось. Для метанольного извлечения в количестве 1000 мкг зоны ингибирования составляли от 17 до 21 мм в ряду исследованных микроорганизмов.

Выводы

Одной из основных перспективных групп для исследования фармакологической активности чистяка весеннего являются пентациклические тритерпеноиды, представленные в основном олеаноловой кислотой, хедерагенином и их гликозидными производными. В литературе встречаются результаты исследований разных видов фармакологической активности указанной группы веществ. Однако, для извлечений из чистяка проведен небольшой объем работ по изучению биологической активности, что открывает перспективы дальнейших исследований. Кроме того, на основании данных этнофармакологических исследований, а также использования извлечения чистяка весеннего в гомеопатической мази компанией перспективно дальнейшее исследование данного растения для лечения геморроя в рамках разработки аллопатических лекарственных форм. Наличие редких С-гликозидных флавоноидов в надземной части растения и их широкий спектр биологической активности также может представлять интерес для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Taylor K., Markham B. Biological flora of the British Isles//Journal of Ecology. – 1978. – 66. – pp. 1011-1031
2. Губанова И.А., Киселева К.В., Новиков В.С., Тихомиров В.Н. Иллюстрированный определитель растений Средней России. Том 2: Покрытосеменные (двудольные: раздельнолепестные). Москва: Т-во научных изданий КМК, Ин-т технологических исследований. – 2003. – 665 с.: ил. 583
3. Gudej J., Tomczyk M., Polyphenolic compounds from flowers of *Ficaria verna* Huds.//Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. – 1999. – Vol. 56. – No 6. – pp. 475-476
4. Tomczyk M., Gudej J., Composition of lipophilic extracts from *Ficaria verna* Huds. flowers//Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku. – 2002. – Vol. 47. – pp. 213-217
5. Tomczyk M., Gudej J., Quercetin and kaempferol glycosides from *Ficaria verna* flowers and their structure studied by 2D NMR Spectroscopy//Polish J. Chem. – 2002. – 76. – pp. 1601-1605

6. Tomczyk M., Gudej J., Quantitative analysis of flavonoids in the flowers and leaves of *Ficaria verna* Huds.//Z Naturforsch C J Biosci. – 2003. – 58(9-10):762-4
7. Hadaharuga N., *Ficaria verna* Huds. extracts and their β -cyclodextrin supramolecular systems//Chemistry Central Journal. – 2012. – 6:16
8. Karpuik V. Total phenolic and flavonoid content, antioxidant activity of *Ficaria verna*//Scientific journal of Polonia university. – 2021. – 46. – 3. – pp. 229-234
9. Malik J., Tauchen J., Landa P. et al., In vitro anti-inflammatory and antioxidant potential of root extracts from Ranunculaceae species//South African Journal of Botany. – 2017. – 109. – pp. 128-137
10. Luta G., Gyerghina E., Balan D. et al., Bioactive compounds and antioxidant properties of some wild plants with potential culinary uses//Rev. Chim. – 2020. - #71. – pp.179-184
11. Фигуркин Б.А., Фигуркина Л.Н., Тритерпеновые гликозиды *Ficaria verna* Huds.//Растительные ресурсы. – 1976. - №12(4). – стр. 557-559
12. Патент США 4,033,818 Pourrat H., Pourrat A. Process for preparation of a complete extract of pilewort roots 05.07.1977
13. Зеленина М.В. Локализация тритерпеновых гликозидов у *Anemone ranunculoides* L., *Ficaria verna* Huds. и *Caltha palustris* L. сем. Ranunculaceae//Растительные ресурсы. – 1980. – 16(2). – стр.235-236
14. Texier O., Ahond A., Regeat F. et al., A triterpenoid saponin from *Ficaria ranunculoides* tubers//Phytochemistry. – 1984. – Vol. 23. - №12. – pp. 2903-2905
15. Marston A., Cabo M., Lubrano C. et al., Clarification of the saponin composition of *Ranunculus ficaria* tubers//Natural Product Communications. – 2006. – Vol. 1(1). – pp. 27-32
16. Czeczuga B., Carotenoid contents in leaves grown under various light intensities//Biochemical Systematics and Ecology. – 1987. – Vol. 15. - № 5. – pp. 523-527
17. Giuseppe F., Isolation of a new glucoside from *Ranunculus ficaria*// Atti della Accademia Nazionale dei Lincei, Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali, Rendiconti. – 1973. – 53(6). – pp. 577-581
18. Pourrat. H., Texier. O., Regeat. F., Use of an *Aspergillus niger* strain for the purification of hederagenin rhamnoglucoside from *ficaria* tubers (*Ficaria ranunculoides* Moench)// Annales Pharmaceutiques Francaises. – 1982. – 40(4). – pp. 373-376
19. Pourrat. H., Regeat. F., Louis L. et al. Use of *Aspergillus niger* strains for the purification of main saponin from tubers of *ficaria*, *Ficaria ranunculoides* Moench// Annales Pharmaceutiques Francaises. – 1979. – 37(9-10). – pp. 441-444
20. Brisse-Le M., Duclos M.P., Larpent C. et al. HPLC analysis of hederagenin and oleanolic acid in *Ficaria ranunculoides* tubers. – 1990. – 18(4). – 250-4
21. Barthomeuf C., Regeat F., Pourrat H., Isolement et identification de gentiobiose dans la famille des Renonculacees//Bull. Soc. Bot. Fr. – 1987. – 4/5. – pp. 359-363
22. Патент Франция 2 723 949 Pourrat H., Pourrat A. Procédé perfectionné pour les substances actives des racines de *ficaria* 23.08.94
23. Патент Франция 2 872 041 Jacques L. Composition dermique comprenant un extrait de *ficaria* 25.06.04
24. Texier O., Pourrat H., Pourrat A., Purification of *Ficaria* saponins by *Saccharomyces beticus*, *Penicillium rugulosum* and *Aspergillus niger*//Biotechnology Letters. – 1984. – Vol. 6. - № 4. – 243-246
25. Neag T., Olah N., Hanganu D. et al., The anemonin content of four different *Ranunculus* species//Pak. J. Pharm. Sci. – 2018. – Vol. 31. - №5. – pp. 2027-2032
26. Borona A., Botta B., Menziani-Andreoli E. et al., Organ-specific distribution and accumulation of protoanemonin in *Ranunculus ficaria* L.//Biochem. Physiol. Pflanzen. – 1988. – 183. – pp. 443-447
27. Istratescu-Guti. L, Forstner, S., Ascorbic acid content of *Batrachiophyta* plants//Farmacia. – 1974. – 22(8). – pp. 489-492

28. Tomczyk M., Gudej J., Sochacki M., Flavonoids from *Ficaria verna* Huds.// *Z Naturforsch C J Biosci.* – 2002. – 57(5-6). – pp. 440-444
29. Gras A., Garnatje T., Ibanez N. et al., Medicinal plant uses and names from the herbarium of Francesc Bolòs (1773–1844)//*Journal of Ethnopharmacology.* – 2017. – 204. – pp. 142-168
30. Jaric S., Popovic Z., Macukanovic-Jocic M. et al., An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountain (Central Serbia)//*Journal of Ethnopharmacology.* – 2007. – 111. – pp. 160-175
31. Sargin. S.A. Ethnobotanical survey of medicinal plants in Bozyazı district of Mersin, Turkey//*Journal of Ethnopharmacology.* – 2015. – 173. – pp. 105-126
32. Matejic J.S., Stefanovic N., Ivkovic M., Traditional uses of autochthonous medicinal and ritual plants and other remedies for health in Eastern and South-Eastern Serbia//*Journal of Ethnopharmacology.* – 2020. – 261. – pp. 113-186
33. Sargin. S.A., Selvi S., Lopez V., Ethnomedicinal plants of Sarigöl district (Manisa), Turkey//*Journal of Ethnopharmacology.* – 2015. – 171. – pp. 64-84
34. Baydoun S., Lamis C., Helena D., Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in traditional medicine by the communities of Mount Hermon, Lebanon//*Journal of Ethnopharmacology.* – 2015. – 173. – pp. 139-156
35. Menale B., Castro O., Cascone C. et al., Ethnobotanical investigation on medicinal plants in the Vesuvio National Park (Campania, Southern Italy)//*Journal of Ethnopharmacology.* – 2016. – 192. – pp. 320-349
36. Sadia S., Tariq A., Shaheen S., Ethnopharmacological profile of anti-arthritic plants of Asia-a systematic review//*Journal of Herbal Medicine.* – 2018. – 13. – pp. 8-25
37. Hosseine S.H., Sadeghi Z., Hosseini S.V. et al. Ethnopharmacological study of medicinal plants in Sarvabad, Kurdistan province, Iran//*Journal of Ethnopharmacology.* – 2022. – 288. – pp. 114-985
38. Berger, Artur; Wachter, Helmut, eds (1998) (in German). *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch* (8 ed.). Walter de Gruyter Verlag.
39. Патент США US 2009/0053337 A1 Hansenne I., Fares H., Oresajo C. Composition and method of improving skin barrier function of compromised skin 26.02.2009
40. Inci S., Eren A., Kirbag S. et al. Antimicrobial and Antioxidant effect of *Ficaria verna* Huds.//*Yuzuncu Yil University Journal of Agricultural Science.* – 2021. – Vol. 31. – 2. – pp. 277-281
41. Balta C., Hadaruga G., Plesa (Mitar) C.M. et al. Hematological properties of cisplatin and its *Ficaria verna* Huds. extracts/ β -cyclodextrin complexes in rats//*Journal of Agroalimentary Processes and Technologies.* – 2012. – 18(4). – pp. 358-361.

ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Коновалов Дмитрий Алексеевич, доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11. e-mail: d.a.konovalov@pmedpharm.ru, +7 (928) 351-93-49.

Konovalov Dmitry Alekseevich, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Deputy Director for Research, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education VolgGMU of the Ministry of Health of Russia, 357532, Stavropol Territory, Pyatigorsk, Kalinin Avenue, 11. e-mail: d.a.konovalov@pmedpharm.ru, +7 (928) 351-93-49.

Золотых Денис Сергеевич, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры аналитической и токсикологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт –

филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11. e-mail: metronidazol@mail.ru, +7 (928) 351-93-49.

Zolotykh Denis Sergeevich, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Analytical and Toxicological Chemistry, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 357532, Stavropol Territory, Pyatigorsk, Kalinin Avenue, 11. e-mail: metronidazol@mail.ru, +7 (928) 351-93-49.

Поздняков Дмитрий Игоревич, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, проспект Калинина, 11. e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru, +7 (928) 351-93-49.

Pozdnyakov Dmitry Igorevich, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volg State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 357532, Stavropol Territory, Pyatigorsk, Kalinin Avenue, 11. e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru, +7 (928) 351-93-49.

Дата поступления в редакцию: 12.07.2022

После рецензирования: 23.08.2022

Дата принятия к публикации: 13.09.2022