

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 19, №2

2020



ОБЗОРЫ

УДК 547.9:582.918.24: 615.322

14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2020:2.28

ЦИКЛАМЕН КОССКИЙ (CYCLAMEN COUM MILL.): БОТАНИКО-ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ© Боков Д.О.^{1,2}, Красикова М.К.¹¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8²ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14*Резюме*

Цель. Представить полную фармакогностическую характеристику *Cyclamen coum* Mill. (*Myrsinaceae*), обобщить данные, касающиеся его состава и содержания биологически активных веществ, представленных в надземной и подземной частях, сообщить об использовании этого растения в народной медицине, спрогнозировать возможные фармакотерапевтические эффекты.

Методика. Проведён контент-анализ различных источников информации: электронных поисковых систем (Google, академия Google), научной литературы, электронных баз данных (e-Library, Pubmed, Cyberleninka, Scopus, Web of Science).

Результаты. В настоящее время цикламен относится к семейству Мирсиновые; это растение средиземноморской флоры *C. coum* произрастает на Кавказе и в Крыму, имеет округлые листья и округлые лепестки венчика, яркие розово-фиолетовые цветки. Химический состав биологически активных веществ цикламена косского разнообразен. Растение содержит сапонины (кумозид А, кумозид В, цикламинорин, деглюкоцикламин, циклакумин и лактон мирабилин), стериды (стигмастерол и другие родственные соединения), пиперидиновый алкалоид (2-β-D-гликопиранозил-2-ундецил-3,5-дигидрокси-6-карбоксипиперидин), флавоноиды, фенолы, дубильные вещества, сердечные гликозиды. Для экстрактов цикламена косского характерна антиоксидантная, антибактериальная, противогрибковая и противоопухолевая активность.

Заключение. Цикламен косский может быть использован при производстве потенциальных противоопухолевых, антибактериальных и противогрибковых препаратов. Следует отметить, что необходимы дополнительные фармакогностические, фармакологические исследования для предоставления дополнительной информации об использовании этого лекарственного растения в официальной медицине. Также необходима разработка методик стандартизации лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: деглюкоцикламин, кумозид А, кумозид В, цикламен косский, циклакумин, цикламинорин

CYCLAMEN COUM MILL.: BOTANICAL, PHARMACOGNOSTIC CHARACTERISTICS AND PERSPECTIVE USE IN MEDICINEBokov D.O.^{1,2}, Krasikova M.K.¹¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia²Laboratory of Food Chemistry, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14, Ustyinsky Pr., 109240, Moscow, Russia*Abstract*

Objective. To provide a complete pharmacognostic characterization of *Cyclamen coum* Mill. (*Myrsinaceae*), to summarize the data concerning its composition and content of biologically active substances presented in the above-ground and underground parts, to report the use of this plant in traditional medicine, to predict possible pharmacotherapeutic effects.

Methods. A content analysis of various sources of information was carried out: electronic search engines (Google, Google Academy), scientific literature, electronic databases (e-Library, Pubmed, Cyberleninka, Scopus, Web of Science).

Results. Nowadays *cyclamen* belongs to the *Myrsinaceae* family. This is a plant of the Mediterranean flora; *C. coum* inhabits the Caucasus and Crimea, it has rounded leaves and rounded petals of a corolla, bright pink-purple flowers. The chemical composition of the biologically active substances of *C. coum* is various. It contains saponins (cumoside A, cumoside B, cyclaminorin, deglucocyclamine, cyclacumin and lactone mirabilin), sterols (stigmaterol and other related compounds), piperidine alkaloid (2-β-D-glycopyranosyl-2-undecyl-3,5-dihydroxy-6-carboxypiperidine), flavonoids, phenols, tannins, cardiac glycosides. Antioxidant, antibacterial, antifungal and antitumor activity were established for various extracts of *C. coum*.

Conclusion. *C. coum* can be used in the production of potential anticancer, antibacterial and antifungal drugs. It should be noted that more pharmacognostic, pharmacological studies are needed for providing further information to use this medicinal plant in official medicine. Also, standardization procedures for a crude herbal drug should be developed.

Keywords: deglucocyclamine, coumoside A, coumoside B, *Cyclamen coum*, cyclacumin, cyclaminorin

Введение

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано свыше 70 тыс. лекарственных средств, среди которых около 25% производится из лекарственного растительного сырья (ЛРС) [1]. Интерес к более широкому использованию лекарственных растительных препаратов (ЛРП) в последние 20 лет переживает возрождение во всем мире, несмотря на большие успехи в создании лекарственных средств химического происхождения. Согласно данным Секретариата Конвенции о биологическом разнообразии мировой объем продаж растительных препаратов в 2000 г. оценивался в 60 млрд. долларов США, в 2008 г. – 83 млрд. долларов США, а при ежегодном росте в 7% достигнет к 2050 г., как ожидается, объема в 5 трлн. долларов США.

ЛРП применяются как для лечения, так и для профилактики различных заболеваний, и, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, удельный вес фитопрепаратов в ближайшие 15-20 лет может возрасти до 60%.

Рост интереса к лекарственным средствам растительного происхождения вызван как часто выявляющимися побочными эффектами современных синтетических лекарственных средств, так и отсутствием лекарств для лечения хронических и длительно протекающих заболеваний [3].

В связи с вышеизложенным одной из актуальных задач современной фармации, в том числе фармакогнозии, является исследование новых источников биологически активных соединений (БАС) с целью создания импортозамещающих высокоэффективных лекарственных препаратов, а также поиск рациональных путей применения лекарственных растений и лекарственного растительного сырья. В этом контексте для успешного осуществления стратегии развития фармацевтической отрасли РФ есть объективные предпосылки, поскольку в области фармакогнозии за последние 15-20 лет произошли качественные изменения в плане изучения химического состава лекарственных растений и ЛРС, что объясняется появлением современных физико-химических методов анализа [9-10, 29].

Цель – представить полную фармакогностическую характеристику *Cyclamen coum* Mill. (*Myrsinaceae*), обобщить данные, касающиеся его состава и содержания биологически активных веществ, представленных в надземной и подземной частях, сообщить об использовании этого растения в народной медицине, спрогнозировать возможные фармакотерапевтические эффекты.

Систематическое положение и распространение Цикламена коского

За последние 85 лет для рода *Cyclamen* были составлены девять различных таксономических классификаций. Традиционно он относился к семейству Первоцветные (*Primulaceae*), но в последние годы род был переклассифицирован и стал принадлежать семейству Мирсиновые (*Myrsinaceae*). Род включает 22 вида или 21 вид [20, 21]. Для видов рода *Cyclamen* характерна чрезвычайно высокая степень полиморфности. Монограф рода А. Эндерберг писал: «Многие виды цикламена деструктурируют значительную изменчивость по ряду признаков, которые, в комбинации с популярностью этих растений в качестве декоративных культур, все время провоцируют ботаников и цветоводов описывать целую армию новых видов» [2].

Род *Cyclamen* был так назван из-за круглой формы корневища (греч. *kýklos* «круг»). Другие названия: дряква (заимствовано через польский *dryakiw*, род. п. -*kwí* «териак», перенесено также на лекарственные растения *thēriacum*, греч. *theriacon* (*antidoton*), буквально «противоядие, средство против звериного яда» [13].

Цикламен косский (Цикламен кавказский, Цикламен Кузнецова) – *Cyclamen coum* Mill.-получил название по имени острова Кос в Эгейском море, расположенном рядом с Турцией [24].

Род *Cyclamen* является типичным элементом средиземноморской флоры. Его ареал охватывает южную часть Европы, средиземноморское побережье, территорию Северной Африки, Крым, Кавказ, простираясь вплоть до бассейна Каспийского моря.

C. coum имеет достаточно обширный общий ареал, он произрастает в Южной и Юго-Восточной Европе, Средиземноморье и Юго-Западной Азии (Турция), в Сирии и Израиле, охватывает Добруджу в Румынии, Странджу и Южное Причерноморье в Болгарии, Грузию. В России он встречается в Адыгее, Краснодарском крае и в Крыму (рис. 1). На территории Абхазии в районе Гегского и Бзыбского ущелья, Гагрского хребта он поднимается до верхнего лесного пояса на высоту 1800 м [6, 23, 38].

Местообитание Цикламена косского

Растет в тенистых местах в хвойных, буковых, горных скальнодубовых и широколиственных лесах, иногда растет среди корней деревьев и камней. В горы может подниматься до высоты 2000 м над уровнем моря [39].

Применение в медицине Цикламена косского

В народной медицине *C. coum* используется для лечения кровоизлияний, экхимозов, а также как противовоспалительное, противогеморроидальное средство и лекарство от рака [26]. Клубни *C. coum* применяются в турецкой народной медицине против бесплодия [17, 18].

В последнее время использование растений в официальной медицине становится все более ценным за счет совершенствования методов анализа и контроля качества, а также благодаря достижениям клинических исследований, которые показывают перспективность применения лекарственных растительных препаратов для профилактики и лечения различных заболеваний.

Ботаническое описание Цикламена косского

Цикламен косский – травянистый поликарпик, лесной клубневый эфемероид. Высота растения составляет в среднем 10 см (рис. 2).



Рис. 2. Цикламен косский (*Cyclamen coum* Mill.) в фазе цветения [3]

Наземные побеги расположены в виде розетки. Клубни темно-коричневые, бархатистые диаметром до 8 см (клубень гипокотильного происхождения, от которого отходят придаточные корни). Листья округлые, почковидные на длинных черешках, сверху часто имеются светлые пятна, снизу листья – бордово-фиолетовые.

Соотношение длины к ширине 2,5:4. Генеративные побеги пазушные, моноциклические, с одиночными цветками. Цветки обоеполые, на длинных цветоножках. Цветки яркие, розово-фиолетовые. Околоцветник двойной, пятичленный, сростнолистный. Венчик – из 5 лепестков длиной до 15 мм. Лопасти венчика округлые (длиной до 15 мм, шириной до 10 мм), с небольшим темно-лиловым пятном у основания лепестка (рис. 3).



Рис. 3. А – Цветок *C. soum* [11]; Б – раскрывшиеся плоды *C. soum* со зрелыми семенами [8]

Тычиночные нити слабо расширены при основании. Пыльники желтые, столбик короткий, скрыт в зеве венчика. Завязь шаровидная, опушенная красноватыми волосками. Формула цветка: $*Ca(5) Co(5) A5 G(5)$.

Наблюдаются определенные закономерности в изменении окраски лепестков, размере цветков и формы листьев: почковидные листья и бледно-розовые цветки у растений из южной Турции и Сирии, ярко-розовые — на Черноморском побережье Турции, дальше к востоку цветки делаются все крупнее, а листья уже. Плод – шаровидная коробочка, открывающаяся пятью-восемью отвернутыми зубчиками [5].

В природе цветение *C. soum* начинается в феврале – марте, как только стает снег. Это связано с особенностями морфогенеза рассматриваемого эфемероида. В апреле цветение заканчивается, с наступлением жаркого периода в мае – июне растения частично или полностью теряют листву. В середине сентября становятся заметны зачатки вегетативных и генеративных почек, растения выходят из состояния покоя, однако зацветают лишь в конце зимы – начале весны. В условиях оранжереи *C. soum* пробуждается в середине августа, в начале осени формируются листья и бутоны, цветение начинается в конце ноября – начале декабря, похожие данные имеются и по природным популяциям в годы с мягкой зимой [14].

Вахрушева Л.П. и соавт. рассмотрели возрастные состояния растения по качественно-количественным признакам. Изучались следующие параметры: количество листьев, форма листа, размеры листовых пластинок, длина черешка листа, размеры клубней (табл. 1) [2].

Цикламен косский занимает контрастные места обитания от уровня моря до высоких гор. В связи с этим в Университетах Орду и Ондокузмай (Орду, Турция) была изучена изменчивость анатомо-морфологических особенностей цикламена косского в зависимости от его распространения на различных высотах. Такие наблюдения важны для понимания фенотипической перестройки при выращивании растений в различных природных условиях. Авторами было установлено, что в качестве адаптационной изменчивости размер, длина черешка, длина междоузлий значительно уменьшаются по градиенту высоты. Также в большой степени изменяются длина побега, ширина луковицы, ширина и длина листьев, количество цветков [28].

У *C. soum* следует заготавливать клубни. Подземные органы заготавливают после отмирания надземных частей, в данном случае – в середине лета. Подземные части растений выкапывают

лопатами или другим инструментом вместе с землей. После заготовки подземные органы очищают от земли, путем отряхивания, обрезают ножами надземные части, отмершие и поврежденные участки, не моют. После очистки от земли сырье раскладывают на траве или подстилке, чтобы оно подсохло. В естественных условиях можно провести воздушно-теневую или солнечную сушку. Перед искусственной сушкой сырье провяливают в течение 2-3 дней на воздухе. Процедура провяливания способствует увеличению содержания действующих веществ и ускоряет процесс обезвоживания. Искусственную сушку можно осуществлять конвективным методом в сушилках периодического или непрерывного действия. Сушка считается законченной, когда подземные органы ломаются с треском, а не гнутся [12].

Таблица 1. Признаки возрастных групп *C. coum*

Возрастная группа	Признак			
	Длина черешка	Форма листа	Длина, ширина листа	Диаметр, форма клубня
Проростки	1,5±0,3 см	почковидный	1,7±0,2 мм 2,1±0,2 мм	3,0±0,1 мм, округлый
Ювенильные особи	3,8±0,4 см	почковидный	0,5±0,2 см 0,9±0,2 см	5,0±0,1 мм, округлый с 2-3 придаточными корнями
Имматурные особи	4,4±0,3 см	почковидный	1,0-1,8 см 1,0-2,2 см	9,0±0,1 мм, Диаметр: – 1,4:1
Виргинильные особи	4,5-4,7 см	почковидный, 2-3 листа	1,0-1,8 см 1,0-2,2 см	14 ±0,1 мм, уплощенный
Генеративные особи	4,5-4,7 см	почковидный, 3-17 листьев	≈ 4,4 см ≈ 4,4 см	27-35 мм, уплощенный

Хранится сырье отдельно, как ядовитое ЛРС. Все растения рода *Cyclamen* опасны из-за цикламина, токсичного сапонина, содержащегося в свежей луковице. Цикламин представляет собой белое непрозрачное вещество, способное поглощать до 45% влаги, в воде набухает и становится прозрачным; растворим в спирте, под воздействием света коричневеет, при перемешивании в воде образует пену, которая способна к обратимой коагуляции под действием тепла (от 60 до 75°C), при охлаждении коагулят разрушается и снова растворяется в воде. Цикламин является раздражающим ядом, вызывающим гастроэнтерит, головокружение, судороги и даже смерть от удушья [27]. Особенно широко известен цикламен в народной медицине как средство, полностью и навсегда излечивающее хронический гайморит, синусит, насморк, полипы в носу и аденоиды, лечит также и артриты, головные боли. Спиртовая настойка готовится из клубней цикламена [7].

При заготовке сырья возможно попадание других видов цикламена. Группой исследователей Университета Чукурова (Адана, Турция), Университета Мустафы Кемаль (Хатай, Турция), Эгейского университета (Измир, Турция) и Университета Нигде (Нигде, Турция) изучались морфолого-анатомические признаки рода *Cyclamen* и отличия некоторых видов. Значительные отличия отмечены в характеристиках листьев (рис. 4).

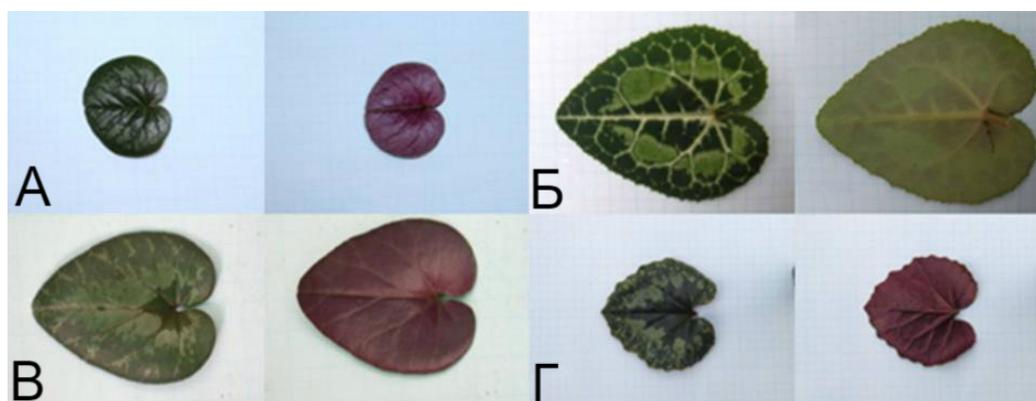


Рис. 4. Верхняя и нижняя стороны листьев некоторых видов цикламена [17]. А – *C. coum*; Б – *C. persicum*; В – *C. cilicium*; Г – *C. pseudibericum*

У *C. coum* лист округлой формы, почковидный, на верхней поверхности листа рисунок менее выражен, снизу лист – бордово-фиолетовый. Цикламен персидский (*C. persicum*) отличается ярко-выраженным желто-зеленым рисунком на верхней стороне листа, а также цветом нижней поверхности – она светло-зеленая. Листья сердцевидные. У цикламена киликийского (*C. cilicium*) листья матовые, сердцевидные с серебристыми пятнами. Цикламен ложный Пиренейский (*C. pseudibericum*) характеризуется широко-сердцевидными листьями, они блестящие, темно-зеленые с серо-зеленой или беловатой мраморностью, отмечен неровный край.

Цвет лепестков в пределах вида является общей особенностью цикламена. В природе окрашенные в темно-розовый лепестки обычно встречаются у *C. coum* и *C. pseudibericum*. *C. pseudibericum* отличается шоколадным пятном у основания каждого лепестка. У *C. persicum* может наблюдаться пятнистость и более темный край лепестка [20].

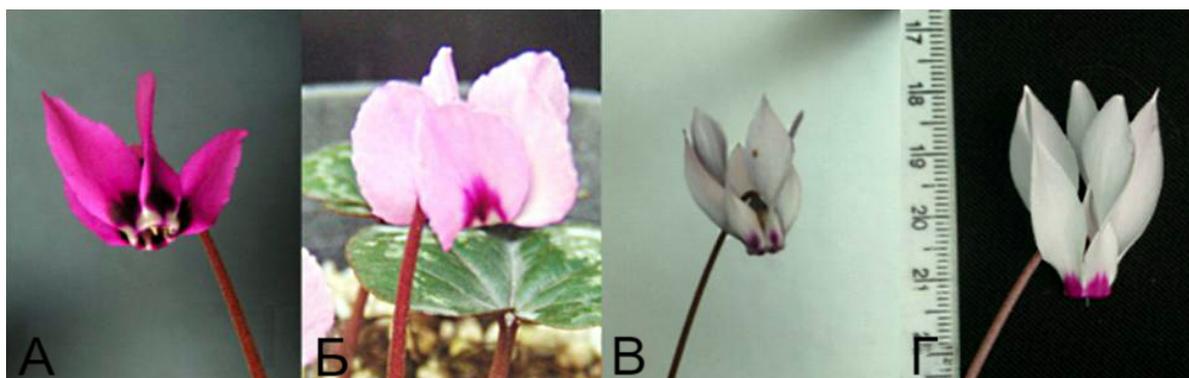


Рис. 5. Цвета лепестков некоторых видов цикламена. А – *C. pseudibericum*; Б – *C. coum*; В – *C. cilicium*; Г – *C. persicum* [20]

Химический состав Цикламена косского

Группа исследователей технического университета Карадениз (Турция) и Научно-исследовательского института лесного хозяйства (Трабзон, Турция) из метанольного экстракта *C. coum* выделила тритерпеновые сапонины – кумозид А и кумозид В (рис. 6). Измельченные влажные клубни цикламена (1500 г) помещали в колбу с холодным метанолом и проводили экстракцию. Метанольный экстракт фильтровали, а фильтрат концентрировали на роторном испарителе при 30°C. Полученный водный экстракт (400 мл) снова экстрагировали хлороформом (по 150 мл, 3 раза). Часть водной фазы (100 мл) упаривали в вакууме при 30-35 °С. Полученную смесь (2,5 г) разделяли с помощью флэш-хроматографии и затем объединенные фракции анализировали методом ЯМР-спектроскопии [19, 25, 36, 37].

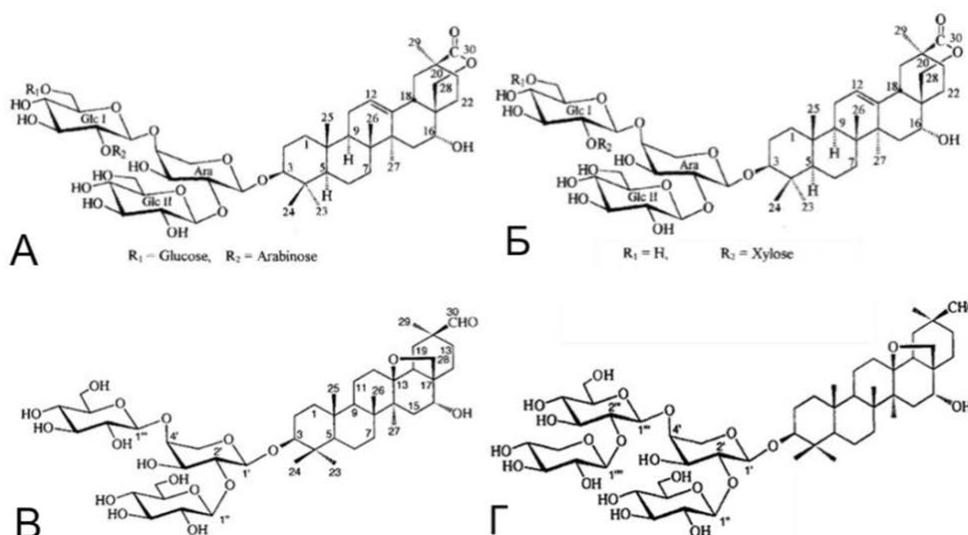


Рис. 6. Химический состав со структурными формулами *C. coum*. А – Кумозид А; Б – Кумозид В; В – Цикламинорин; Г – Деглюкоцикламин

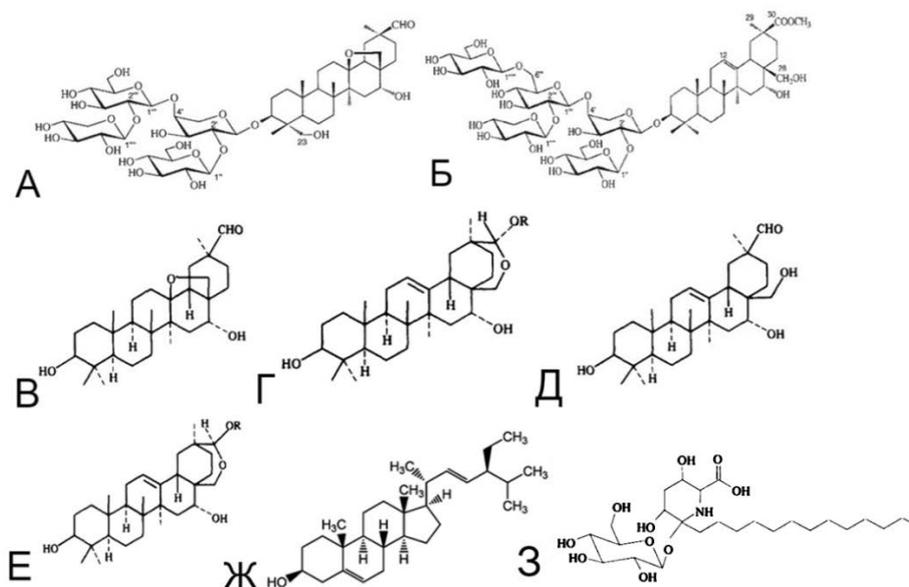


Рис. 7. Химический состав со структурными формулами *C. coum*. А – Циклакумин; Б – Мирабилинлактон; В – Цикламиретин А; Г – Цикламиретин С; Д – Цикламиретин D; Е – Цикламигенин А; Ж – Стигмастерин; 3 – 2- β -D-гликопиранозил-2-ундецил-3,5-дигидрокси-6-карбоксихиперидин

Позднее, группа исследователей Университета Насеттере (Анкара, Турция), Университета Анкары (Анкара, Турция) и Швейцарского федерального технологического института (Цюрих, Швейцария) провела серию фитохимических исследований клубней *C. coum* и выделила четыре новых соединения, по своей структуре также являющиеся сапонинами: цикламинорин, деглюкоцикламин (рис. 6), циклакумин и мирабилин лактон (рис. 7). Лиофилизированные клубни (500 г) измельчали и экстрагировали метанолом при кипячении на водяной бане с обратным холодильником. Полученный экстракт упаривали досуха при пониженном давлении (45 г). Для дальнейшего выделения сапонинов применялись два метода: часть метанольного экстракта (15 г) хроматографировали на силикагеле, другую часть (20 г) фракционировали методом ВЭЖХ. Определение структуры соединений было выполнено с использованием ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрического анализа, ИК-спектроскопии, а также химических методов [18, 25].

Исследователи Венского университета (Вена, Австрия) проводили кислотный гидролиз сапонинового комплекса, выделенного из клубней *C. coum* и идентифицировали в качестве основных продуктов цикламиретины А, С, D и цикламигенин А (рис. 7). Также ими было установлено, что вне зависимости от стадии развития растения по количественному содержанию в клубнях *C. coum* преобладает деглюкоцикламин (рис. 7) [32].

Исследователями технического университета Карадениз (Турция) из всего растения *C. coum* были выделены стерины – стигмастерин (рис. 7) и его родственные соединения. Экстракция проводилась аналогично, как при выделении сапонинов. Идентифицировали выделенные соединения с помощью ЯМР-спектроскопии и ГХ-МС-спектрометрии [35].

Немного позднее этими же исследователями были выделены глюкоза и пиперидиновый алкалоид 2- β -D-гликопиранозил-2-ундецил-3,5-дигидрокси-6-карбоксихиперидин (рис. 7). Структура этого соединения была установлена с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии [34].

В Национальном университете Ан-Наджа (Наблус, Палестина) изучался качественный и количественный состав надземных частей *C. coum*. Было установлено высокое содержание флавоноидов, их содержание было выражено в пересчете на кверцетин и составило 60,88 мг/г экстракта. Также в большом количестве были обнаружены фенолы (32,7 мг/г в пересчете на галловую кислоту). В умеренном количестве, по сравнению с содержанием в других растениях, был выделен танин, его содержание составило 11,7 мг/г в пересчете на катехин. Помимо этого, в надземных частях растения были найдены аминокислоты, белки, редуцирующие сахара, углеводы и сердечные гликозиды [26].

Антоцианы, придающие окраску цветкам, были изучены у многих сортов цикламена. Однако, в настоящее время антоциановый состав цикламена косского остаётся неисследованным.

Последние несколько лет рак остается одной из главных причин смертности и число пострадавших от этой болезни продолжает расти. По этой причине основная часть нынешних фармакологических исследований посвящена разработке противоопухолевых препаратов. Растения являются потенциальным источником химических соединений с противоопухолевой и цитотоксической активностью. Исследователями из Турции изучалось цитотоксическое действие экстракта *S. coum* на раковые клетки шейки матки и раковые клетки легких. Выяснилось, что экстракт цикламена обладает умеренной цитотоксичностью и вызывает апоптоз в обеих клеточных линиях, но на раковые клетки шейки матки действует сильнее. Такую селективность цитотоксичности авторы объяснили разной чувствительностью клеток к активным веществам в экстракте. Данное исследование является обнадеживающим шагом в разработке нового цитотоксического препарата, эффективно применяющегося в химиотерапии [39].

Сапонины и фенольные соединения являются основными группами, ответственными за антимикробную активность растений. Взаимодействие агликоновых фрагментов сапонинов и грибковых мембранных стеринов является основным механизмом, который вызывает образование трансмембранных пор, разрушает целостность и приводит к лизису мембран. В Университете Альзахра (Тегеран, Иран) изучалась восприимчивость трех видов *Candida* к экстракту клубней *S. coum*. Было установлено, что этилацетатный экстракт не оказывал ингибирующего действия на штаммы *Candida* из-за низкого содержания сапонинов, в то время как водный и н-бутанольный экстракты проявляли значительную активность. По сравнению с кетоконазолом было показано, что экстракты обладают значительным противогрибковым действием. Восприимчивость *Candida* к экстракту цикламена оценивали по минимальной ингибирующей концентрации (MIC) и минимальной фунгицидной концентрации (MFC).

Гликозидная водная и н-бутанольная фазы показали противогрибковую активность против всех исследуемых штаммов грибов, что свидетельствует о важной роли сахарных цепей в стимулировании активности сапонинов. Водная фаза агликонового экстракта с низким содержанием сапонинов и высоким содержанием фенола имела наибольшую активность. MIC и MFC водного и н-бутанольного экстрактов варьировали в пределах 2-32 мкг/мл для разных образцов *Candida* [33].

Группой исследователей Университета Пастера (Тегеран, Иран), Университета Альзахра (Тегеран, Иран) и Научно-исследовательского центра иммунорегуляции (Тегеран, Иран) была выявлена активность н-бутанольного экстракта цикламена кассского в подавлении образования биопленки *Pseudomonasaeruginosa*. Данный факт играет существенную роль для людей с муковисцидозом, так как биопленки устойчивы к некоторым антибиотикам из-за их непроницаемой структуры. Антибиопленочные и антибактериальные свойства н-бутанольного экстракта цикламена отдельно и в комбинации с ципрофлоксацином изучались с помощью метода серийных разведений. Согласно данному исследованию, антибиотик или н-бутанольный экстракт цикламена (в концентрации 55±0,3 мкг/мл) значительно нарушают формирование пленки *P. aeruginosa*, но их сочетание более значительно ингибирует пленкообразование (концентрации антибиотика и экстракта снижены – 38±0,3 мкг/мл) [15].

Исследователями Национального университета Ан-Наджа (Наблус, Палестина) оценивались антибактериальная и антиоксидантная активность метанольного экстракта надземных частей *S. coum* за счет высокого содержания флавоноидов и фенолов [22, 30]. Антиоксидантная активность (АО) определялась методом спектрофотометрии при длине волны 517 нм и значение АО составило 31 мкг/мл. Методом серийных разведений была определена минимальная ингибирующая концентрация (MIC) в диапазоне 6,25-12,5 мг/мл против различных бактериальных штаммов, включая *Staphylococcus aureus*, *Escherichiacoli* и *Pseudomonasaeruginosa*, а также метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA). Более высокая активность была отмечена в отношении *P. aeruginosa* (MIC = 6,25 мг/мл), которые поражают дыхательную систему, кости, суставы, мочевыводящие пути, вызывают желудочно-кишечные инфекции, дерматит, различные системные инфекции, особенно у пациентов с тяжелыми ожогами [23].

Из-за своего горного происхождения *S. coum* имеет высокий уровень морозостойкости, а также достаточно устойчив к болезням, что делает его ценным источником генетического материала для селекционеров и предпрятий, занимающихся промышленным разведением растений. Группа исследователей из Германии показала, что соматический эмбриогенез может являться эффективной и стабильной системой для регенерации и размножения *S. coum*. Был разработан протокол выделения протопластов из соматических зародышей и суспензионных культур, также оптимизированы культуральные условия для роста эмбриогенных культур на твердых и жидких средах [31].

Заключение

В последнее время многие растения были включены в официальную медицину благодаря обнаруженным ценным свойствам и за счёт успеха доказательной медицины. Усовершенствованные методы анализа и контроля качества, а также достижения клинических исследований показывают перспективность использования растительных лекарственных средств для профилактики и лечения различных заболеваний.

В составе *C. coum* содержится достаточно широкий спектр БАС. В растении обнаружены: сапонины, стерины, пиперидиновый алкалоид, флавоноиды, фенолы, танин, углеводы и сердечные гликозиды.

Сапонины и фенольные соединения обладают антимикробной активностью, и поэтому сырьё цикламена косского можно рассматривать как потенциальное антибактериальное и противогрибковое средство. Наибольшая активность выявлена в отношении синегнойной палочки (*P. aeruginosa*), также отмечена активность в подавлении образования биопленки *P. aeruginosa*. Экстракт цикламена в комбинации с соответствующими антибиотиками может служить перспективной антибактериальной терапией для пациентов с муковисцидозом.

Экстракт *C. coum* обладает противоопухолевым и цитотоксическим действием, поэтому *C. coum* может позиционироваться как источник для получения препаратов для профилактики раковых заболеваний.

Следует отметить, что существует необходимость в дальнейших исследованиях для выделенных химических соединений с целью выявления иных фармакологических эффектов, а также с целью возможного определения других БАС. Информация, представленная в данной научно-исследовательской работе, может служить теоретическим обоснованием перспективности *C. coum* и целесообразности дальнейшего фармакогностического исследования лекарственного растения, включая разработку фармакопейных статей и методик контроля качества на лекарственное растительное сырьё с целью внедрения препаратов на его основе в официальную медицину.

Литература (references)

1. Бойко Н.Н., Бондарев А.В., Жилиякова Е.Т. и др. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2017. – Т.3, №4. – С. 30-38. [Boyko N.N., Bondarev A.V., Zhilyakova E.T. et al. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskih issledovanij*. Research Results in Biomedicine. – 2017. – V.3, N4. – P. 30-38. (in Russian)]
2. Вахрушева Л.П., Ена А.В., Болдырев Е.В. *Cyclamen coum* в Крыму: оценка морфологических критериев видовой принадлежности и возрастных состояний // Экосистемы, их оптимизация и охрана. – 2009. – №1. – С. 74-81. [Vakhrusheva L.P., Yena A.V., Boldyrev E.V. *Jekosistemy, ih optimizacija i ohrana*. Optimization and Protection of Ecosystems. – 2009. – N1. – P. 74-81. (in Russian)]
3. Евсеенков П. Цветущие растения. Крым, Белогорский р-н, хр. Кубалач, дубово-буковый лес // Плантариум. Онлайн гид по растениям. Открытый Атлас Растений и Лишайников в России и соседних странах. Цикламен косский. URL:<https://www.plantarium.ru/page/image/id/606248.html> [Evseenkov P. *Planitarium. Onlajn gid po rastenijam. Otkrytyj Atlas Rastenij i Lishajnikov v Rossii i sosednih stranah. Ciklamen kosskij*. Plantarium. The online guide of plants. Open Atlas of Plants and Lichens in Russia and Adjacent Countries. *Cyclamen coum* Mill. URL:<https://www.plantarium.ru/page/image/id/606248.html>]
4. Куркин В.А. Фармакогнозия как методологическая основа доказательной фитотерапии // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – №1. – С. 592-596. [Kurkin V.A. *Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. News of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. – 2015. – N1. – P. 592-596. (in Russian)]
5. Литвинская С.А. Цикламен косский // Красная книга Краснодарского края. Растения и грибы. – Краснодар: Дизайн бюро №1, 2007. – С. 157-158. [Litvinskaya S.A. *Krasnaja kniga Krasnodarskogo kraja. Rastenija i griby*. Red Data Book of the Krasnodar Territory. Plants and mushrooms. – Krasnodar: Dizajn bjuro N1. – 2007. – P. 157-158. (in Russian)]
6. Лучкина М.А. Сравнительный анализ онтогенезов цикламенов *Cyclamen coum* Mill. и *Cyclamen kuznetzovii* Kotovet Czernov // Вестник Московского университета. Биология. – 2010. – Т. 16, №2. – С. 46-51. [Luchkina M.A. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Biologiya*. Bulletin of Moscow University. Biology – 2010. – V.16, N2. – P. 46-51. (in Russian)]
7. Мазнев Н.И. Высокоэффективные лекарственные растения. Большая энциклопедия народной медицины. – 2012. – 608 с. [Maznev N.I. *Vysokojeffektivnyje lekarstvennyje rastenija. Bol'shaja jenciklopedija*. Highly effective medicinal plants. Great Encyclopedia. – 2012. – 608 p. (in Russian)]

8. Малибог В. Раскрывшиеся плоды со зрелыми семенами. Украина, Киевская обл., в культуре из Краснодарского края // Плантариум. Онлайн гид по растениям. Открытый Атлас Растений и Лишайников в России и соседних странах. Цикламен косский. URL:<http://www.planтариум.ru/page/image/id/194505.html> [Malibog V. *Planтариум. Онлайн гид по растениям. Открытый Атлас Растений и Лишайников в России и соседних странах. Цикламен косский*. Plantarium. The online guide of plants. Open Atlas of Plants and Lichens in Russia and Adjacent Countries. *Cyclamen coum* Mill. URL:<http://www.planтариум.ru/page/image/id/194505.html>]
9. Морозов С.В., Ткачева Н.И., Ткачев А.В. Проблемы комплексного химического профилирования лекарственных растений // Химия растительного сырья. – 2018. – №4. – С. 5-28. [Morozov S.V., Tkacheva N.I., Tkachev A.V. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. Chemistry of plant raw materials. – 2018. – N4. – P. 5-28. (in Russian)]
10. Новиков О.О., Писарев Д.И., Жиликова Е.Т. и др. К вопросу расширения возможностей аналитического оборудования // Научный результат. Медицина и фармация. – 2016. – Т.2, №4. – С. 84-88. [Novikov O.O., Pisarev D.I., Zhilyakova E.T. et al. *Nauchnyj rezul'tat. Medicina i farmacija*. Scientific result. Medicine and pharmacy. – 2016. – V.2, N4. – P. 84-88. (in Russian)]
11. Саплицкая Л. Цветок. Крым, Белогорский р-н, хр. Кубалач, лиственный лес // Плантариум. Онлайн гид по растениям. Открытый Атлас Растений и Лишайников в России и соседних странах. Цикламен косский. URL:<http://www.planтариум.ru/page/image/id/605949.html> [Saplickaja L. *Planтариум. Онлайн гид по растениям. Открытый Атлас Растений и Лишайников в России и соседних странах. Цикламен косский*. Plantarium. The online guide of plants. Open Atlas of Plants and Lichens in Russia and Adjacent Countries. *Cyclamen coum* Mill. URL:<http://www.planтариум.ru/page/image/id/605949.html>]
12. Сорокина А.А., Самылина И.А. Фармакогнозия. Учебная практика: Учебное пособие. М.: Медицинское информационное агентство. – 2011. – 432 с. [Sorokina A.A., Samylina I.A. *Farmakognozija. Uchebnaja praktika: Uchebnoe posobie*. Pharmacognosy. Educational practice: Textbook. – Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011. – 432 p. (in Russian)]
13. Спиридонова Г.Я. Азбука цветов или немецко-русский этимологический словарь названий цветов. Ижевск: Удмуртский университет. – 2015. – 302 p. [Spiridonova G.Ya. *Azbuka cvetov ili nemecko-russkij jetimologicheskij slovar' nazvanij cvetov*. Alphabet of flowers or German-Russian etymological dictionary of names of flowers. – Izhevsk: Udmurtskij universitet, 2015. – 302 p. (in Russian)]
14. Тюветская М.А. Ритм сезонного развития видов рода *Cyclamen* L. (Primulaceae) в условиях оранжерейной культуры // Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отдел биологический. – 2013. – Т.118, №1. – С. 61-72. [Tyuvetskaya M.A. *Bjulleten' Moskovskogo obshhestva ispytatelej prirody. Otdel biologicheskij*. Bulletin of Moscow Society of Naturalists. Biological series. – 2013. – V.118, N1. – P. 61-72. (in Russian)]
15. Abdi-Ali A., Shafiei M., Shahcheraghi F. et al. The Study of Synergistic Effects of n. butanolic *Cyclamen coum* Extract and Ciprofloxacin on inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation // *Zistshinasii Mikruurganismha*. – 2015. – V.3, N12. – P. 25-32.
16. Akita Y., Kitamura S., Hase Y. et al. Isolation and characterization of the fragrant cyclamen O-methyltransferase involved in flower coloration // *Planta*. – 2011. – V.234, N6. – P. 1127-1136.
17. Çaliş İ., Sticher O. Triterpene saponins from plants of the flora of Turkey. Saponins Used in Traditional and Modern Medicine. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 1996. – N404. – P. 485-500.
18. Çaliş İ., Yürüker A., Tanker N. et al. Triterpene Saponins from *Cyclamen coum* var. *coum*. *Planta Medica*. – 1997. – V.63, N2. – P. 166-170.
19. Connolly J.D., Hill R.A. Triterpenoids // *Natural Product Reports*. – 2000. – V.17, N5. – P. 463-482.
20. Curuk P., Sogut Z., Bozdogan E. et al. Morphological characterization of *Cyclamen* sp. grown naturally in Turkey: Part I // *South African Journal of Botany*. – 2015. – V.100. – P. 7-15.
21. Curuk P., Sogut Z., Bozdogan E. et al. Morphological characterization of *Cyclamen* sp. grown naturally in Turkey: Part II // *Acta Scientiarum Polonorum Hortorum Cultus*. – 2016. – V.15, N5. – P. 205-224.
22. Cushnie T.T., Lamb A.J. Antimicrobial activity of flavonoids // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2005. – V.26, N5. – P. 343-356.
23. Debussche M., Garnier E., Thompson J.D. Exploring the causes of variation in phenology and morphology in Mediterranean geophytes: a genus-wide study of *Cyclamen* // *Botanical Journal of the Linnean Society*. – 2004. – V.145, N4. – P. 469-484.
24. Doorenbos J. Taxonomy and nomenclature of *Cyclamen* // *Mededel Landbouwhogeschool Wageningen*. – 1950. – V.50, N2. – P. 19-29.
25. Foubert K., Theunis M., Apers S. et al. Chemistry, Distribution and Biological Activities of 13,28-Epoxy-Oleanane Saponins from the Plant Families Myrsinaceae and Primulaceae // *Current Organic Chemistry*. – 2008. – V.12, N8. – P. 629-642.
26. Jaradat N.A., Al-Masri M., Hussen F. et al. Preliminary Phytochemical and Biological Screening of *Cyclamen coum* a Member of Palestinian Flora // *Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – V.23, N3. – P. 231-237.

27. Mazouz W., Djeddi S. A Biological Overview on the Genus *Cyclamen*. *European Journal of Scientific Research*. – 2013. – V.1, N110. – P. 7-22.
28. Özbucak T.B., Polat G., Akçın Ö.E., Kutbay H.G. The Effects of Elevation on the Morpho-Anatomical and Ecological Traits in *Cyclamen coum* subsp. *coum* Mill. Populations in the Central Black Sea Region of Turkey in Contrasting Habitats // *Polish journal of ecology*. – 2017. – V.65, N2. – P. 211-227.
29. Pauli G.F., Jaki B.U., Lankin D.C. et al. Quantitative ¹H NMR. Development and Potential of an Analytical Method: An Update. // *Journal of Natural Products*. – 2012. – V.75, N4. – P. 834-851.
30. Pietta P.G. Flavonoids as Antioxidants // *Journal of Natural Products*. – 2000. – V.63, N7. – P. 1035-1042.
31. Prange A.N.S., Serek M., Bartsch M., Winkelmann T. Efficient and stable regeneration from protoplasts of *Cyclamen coum* Miller via somatic embryogenesis // *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*. – 2010. – V.101, N2. – P. 171-182.
32. Reznicek G., Jurenitsch J., Robient W., Kubelka W. Saponins in *Cyclamen* species: configuration of cyclamiretin C and structure of isocyclamin // *Phytochemistry*. – 1989. – V.28, N3. – P. 825-828.
33. Sajjadi S.T., Saboora A., Mohammadi P. Comparison of aglycon and glycosidic saponin extracts of *Cyclamen coum* tuber against *Candida* spp // *Current medical mycology*. – 2016. – V.2, N2. – P. 40.
34. Yayli N., Baltaci C. A novel glycosidically linked piperidine alkaloid from *Cyclamen coum* // *Turkish Journal of Chemistry* – 1997. – V.21, N2. – P. 139-143.
35. Yayli N., Baltaci C. The sterols of *Cyclamen coum* // *Turkish Journal of Chemistry* – 1996. – V.20, N4. – P. 329-334.
36. Yayli N., Baltaci C., Zengin A. et al. Pentacyclic Triterpenoid Saponin from *Cyclamen coum* // *Planta Medica*. – 1998. – V.64, N4. – P. 382-384.
37. Yayli N., Baltaci C., Zengin A. et al. Triterpenoid saponin from *Cyclamen coum* // *Phytochemistry*. – 1998. – V.48, N5. – P. 881-884.
38. Yesson C., Culham A. A phyloclimatic study of *Cyclamen* // *BMC Evolutionary Biology*. – 2006. – V.6, N1. – P. 72.
39. Yildiz M., Bozcuk H., Tokgun O. et al. *Cyclamen* Exerts Cytotoxicity in Solid Tumor Cell Lines: a Step Toward New Anticancer Agents? // *Asian Pacific journal of cancer prevention*. – 2013. – V.14, N10. – P. 5911-5913.

Информация об авторах

Боков Дмитрий Олегович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтического естествознания Института фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». E-mail: fmmsu@mail.ru

Красикова Мария Константиновна – студентка института фармации Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). E-mail: Mary040197@yandex.ru