



საქართველოში მოზარდი ზოგიერთი მცენარის ტრიტერპენული საპონინები და მათი ბიოლოგიური აქტივობა

ზურაბ ქემოკლიძე¹; მარინე სულაქველიძე²; ჟანა ნოვიკოვა³; კარენ მულკიჯანიანი⁴

¹ფარმაციის დოქტორი, თსსუ იოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტის უფროსი მეცნიერ თანამშრომელი; ²თსსუ იოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტის უფროსი მეცნიერ თანამშრომელი; ³თსსუ იოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტის მეცნიერ თანამშრომელი; ⁴თსსუ იოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტის მთავარი მეცნიერ თანამშრომელი

რეზიუმე

ტრიტერპენული საპონინები, რომლებიც ფართოდ გავრცელებულია მცენარეულ სამყაროში, მრავალმხრივი ბიოლოგიური მოქმედებით გამოირჩევიან. მათ ახასიათებთ იმუნომასტიმულირებელი, სიმსივნის საწინააღმდეგო, ანტიმუტაგენური, ანთების საწინააღმდეგო და სხვა მნიშვნელოვანი ფარმაცოლოგიური აქტივობები. ნაშრომში მოყვანილია იაპონური ფაცია *Fatsia japonica* გასუფთავებული საპონინების ჯამის (PS-551) და ქვაპურას სახეობებიდან, *Bupleurum wittmannii* Stev. და *B.rotundifolium* მიღებული გლიკოზიდების ჯამების ქიმიური შესწავლის და მათი ანთების საწინააღმდეგო მოქმედების შედეგები. გლიკოზიდების შემცველობა *F. japonica*-ში იყო 6.5%, *B.wittmannii* Stev.-ში - 3,4%, ხოლო *B.rotundifolium* L.-ში -3,7%. მიწისზედა ორგანოებიდან მიღებულ ტრიტერპენული გლიკოზიდებს შორის გამოვლინდა ოლეანოლის ტიპის საპონინები - საიკოსაპონინი A და საიკოსაპონინი C. მდრღნელებში კარაგენანით გამოწვეული შეშუპების მოდელში დადგინდა, რომ ყველა გამოკვლეული პროდუქტი ავლენს გამოხატულ დოზადამოკიდებულ ანთების საწინააღმდეგო ეფექტს. ამასთან, *B.wittmannii* Stev.-ის გლიკოზიდების ეფექტური დოზა ორჯერ მეტი აღმოჩნდა, ვიდრე *B.rotundifolium* და *F.japonica*-ს, რის გამო *B.wittmannii* Stev. შეიძლება განხილული იქნას, როგორც საიკოსაპონინებით მდიდარი პერპექტიული ნედლეული ეფექტური ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების შესაქმნელად.

საკვანძო სიტყვები: ქვაპურა, იაპონური ფაცია, ჟენშენი, ტრიტერპენული გლიკოზიდები, საიკოსაპონინები, ანთების საწინააღმდეგო აქტივობა.

შესავალი

ბიოლოგიურად აქტიურ ბუნებრივ შენაერთთა შორის ტრიტერპენული საპონინები ფართოდ გავრცელებულია მცენარეულ სამყაროში და მრავალმხრივი თერაპიული მოქმედებით გამოირჩევიან.

ტრიტერპენული საპონინების უმრავლესობა, როგორც ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები, ხასიათდებიან მდგრადი ქაფწარმოქმნით, ფიზიოლოგიურად აქტიური თვისებებით და გამოიყენებიან მედიცინაში, პარფიუმერიაში და ტექნიკის ზოგიერთ სფეროში. ტრიტერპენული საპონინების ბაზაზე ცნობილია პრეპარატები ჟენშენიდან (*Panax ginseng* C.A.Meyer); ქვაპურადან (*Bupleurum falcatum*), ძირტკბილადან (*Glycyrrhiza glabra* L.), მანჯურიის არალიასგან (*Aralia mandshurica* Rupr.et.Maxim), ცხენისწაბლიდან (*Aesculus hippocastanum* L.), აზიური ცენტელადან (*Centella asiatica* L.), ყოჩივარდადან (*Cyclamen adzharicum*) და კოლხური სუროსაგან (*Hedera colchica*). ამ ჩამონათვალიდან საინექციო წამლის ფორმები შემუშავებულია ჟენშენიდან „პანდიმექსი“, ცენტელადან - „მადეკასოლი“ და ქვაპურადან - „საიკოსაპონინები“, რომლებიც ორალური წამლის ფორმასთან შედარებით ანალოგიური ფარმაცოლოგიურ ეფექტს აღწევენ 10-ჯერ ნაკლები დოზით შეყვანის პირობებში [1,2].

ტრადიციულ მედიცინაში ყველაზე ფართოდ და ხანგრძლივად გამოყენებულ სამკურნალო მცენარეების მეფედ აღიარებული, ტრიტერპენული საპონინების შემცველი ჟენშენის სავაჭრო ბრუნვა 2022 წელს მსოფლიო ბაზარზე 8 მილიარდი აშშ \$ იყო [3].

ჟენშენს და ტრიტერპენული გლიკოზიდების შემცველ რიგ მცენარეებს ახასიათებთ იმუნომასტიმულირებელი, სიმსივნის საწინააღმდეგო, ანტიმუტაგენური, ანთების საწინააღმდეგო და სხვა მნიშვნელოვანი ფარმაცოლოგიური აქტივობები.

ნივთიერების ქიმიურ სტრუქტურას და მისი ორგანიზმზე მოქმედების დამოკიდებულებას უდიდესი მნიშვნელობა აქვს ახალი სამკურნალო ობიექტების მოძიების და მათი რაციონალურად გამოყენებისთვის.

ტრიტერპენული საპონინების სტრუქტურასა და ბიოლოგიურ აქტიობას შორის კავშირის დადგენაში დიდი ღვაწლი მიუძღვის იაპონელ მეცნიერებს, რომლებიც აღნიშნულ დამოკიდებულებას შეისწავლიდნენ მცენარე ქვაპურა, *Bupleurum falcatum* L. (იაპონური სახელწოდება - Saiko) ოლეანოლის ტიპის ტრიტერპენული საიკოსაპონინების მაგალითზე. *B.falcatum* უძველესი დროიდან გამოიყენებოდა იაპონიის და ჩინეთის ტრადიციულ მედიცინაში რევმატიზმის, ღვიძლის და სხვა დაავადებების სამკურნალოდ. *Bupleurum* L.-ის სახეობებიდან გამოყოფილი საიკოსაპონინები აგლიკონების მრავალფეროვანი სტრუქტურის გამო ამჟღავნებენ მრავალფეროვან ბიოლოგიურ აქტივობას, როგორცაა ცენტრალური ნერვული სისტემისა და ღვიძლის დაცვა, ანტივირუსული, სიმსივნის საწინააღმდეგო, ანთების საწინააღმდეგო და იმუნური რეგულაციის ფუნქციები [5].

საიკოსაპონინები არის ძირითადი ბიოაქტიური ნაერთები ქვაპურაში, რომლებიც შედგება ტრიტერპენული აგლიკონისა და ნახშირწყლებისგან, რომელიც შეიცავს 1-13 მონოსაქარიდს, ისინი შეიძლება დაიყოს შვიდ ტიპად მათი სტრუქტურული მახასიათებლების მიხედვით.

მე-20 საუკუნის 80-იან წლებში საიკოსაპონინების სტრუქტურასა და მათი ფარმაკოლოგიური აქტიურობის შორის კავშირის ფუნდამენტალური შესწავლის შედეგად დადგინდა რომ საიკოსაპონინების C-24 მდგომარეობაში ჰიდროქსილის რადიკალის არსებობა მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ბიოლოგიურ აქტიურობაში, კერძოდ კი საიკოსაპონინების ანთებისსაწინააღმდეგო მოქმედებაში [1,2,4].

ზემოთ აღნიშნული ჰიპოტეზური კვლევების დაგვირგვინებად შეიძლება ჩაითვალოს საპონინების ცნობილი მკვლევარის ჰ. ვაგნერის 1989 წ ნაშრომი [6], სადაც მან მიმოიხილა რა ანტიფლოგისტონური და ანტიალერგიული აქტიურობის ახალი მცენარეულ ნედლეულები, და მიუთითა, რომ ტრიტერპენოიდი ბოსველის მჟავა, რომელიც C-24 მდგომარეობაში შეიცავს COOH რადიკალს 0.1 μ M კონცენტრაციით, იწვევს ანთებითი პროცესის 100 %-იან ინჰიბირებას, რაც დადასტურდა შემდეგ პუბლიკაციებშიც [7,8]. ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, კვლევის ობიექტებს წარადგენდა საქართველოში მოზარდი იაპონური ფაციას *Fatsia japonica* გასუფთავებული საპონინების ჯამის (PS-551) და ქვაპურას სახეობებიდან, *B. wittmannii* Stev. და *B. rotundifolium* მიღებული საიკოსაპონინების ჯამების ფიტოქიმიური შესწავლა და მათი ფარმაკოლოგიური პოტენციალის შეფასება.

მასალა და მეთოდები:

ქიმიური ექსპერიმენტი

იაპონური ფაციას საპონინების ჯამის მიღებას ვახდენდით შემდეგი მეთოდით: დაწვრილმანებული ფოთლების ექსტრაქცია 80 %-იანი ეთანოლით, ექსტრაქტის შესქელების შემდეგ მისი გაწმენდა ქლოროფორმით; გაწმენდილი ექსტრაქტის გატარება ქრომატოგრაფიულ სვეტზე (ალუმინის ჟანგი, ბროკმანის მიხედვით II აქტიურობა), მიღებული ელუატების შესქელება და მშრალ ნაშთამდე ამოშრობა.

„საიკოსაპონინების“ მიღების მეთოდი: დაწვრილმანებული ქვაპურას ექსტრაქცია მეთანოლით, ამოშრობა, წყალში გახსნა, ნაკლებპოლარული გამხსნელით გაწმენდა გამყოფ ძაბრში, წყლით გაჯერებული ბუთანოლით ექსტრაქცია გამყოფ ძაბრში, ბუთანოლიანი ფენის შესქელება და ამოშრობა მშრალ ნაშთამდე [10].

ბიოლოგიური ექსპერიმენტი:

ცხოველები

ცდებში გამოყენებული იქნა თეთრი CD1 თაგვები 26 ± 2 გ ($n = 40$). ცხოველები იმყოფებოდნენ ვივარიუმის სტანდარტულ პირობებში (ტემპერატურა $20 \pm 2^\circ\text{C}$, ტენიანობა 55-65%, 12/12-სთ სინათლის/სიბნელის ციკლი, გრანულირებული საკვები - 4 გ/ცხოველი/დღეში, წყალი ad libitum) ექსპერიმენტამდე. ყველა ექსპერიმენტი ჩატარდა ევროკავშირის 2010/63 დირექტივისა და ჯანმრთელობის ეროვნული ინსტიტუტის ლაბორატორიული ცხოველების მოვლისა და გამოყენების სახელმძღვანელოს შესაბამისად [11,12] და დამტკიცებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ექსპერიმენტულ ცხოველებზე წარმოებული კვლევის ეთიკის კომიტეტის მიერ (ნებართვა # AP-56-2022).

ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება

მწვავე ანთება გამოწვეული იყო კარაგენანის 1% ხსნარის ფიზიოლოგიურ ხსნარში $50 \mu\text{l}$ სუბკლანტარული ინექციით თაგვების უკანა მარჯვენა თათში. კარაგენანის ინიექციამდე ერთი საათით ადრე, 0.5 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარი და საცდელი ნაერთები დოზით 25-100 მგ/კგ შეჰყავდათ ინტრაპერიტონეალურად საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებში, შესაბამისად. თათის სისქე იზომებოდა ციფრული მიკრომეტრით კარაგენანის ინიექციამდე (საწყისი) და 2 საათის შემდეგ. ანთების საწინააღმდეგო ეფექტურობა გამოითვლებოდა შემდეგი ფორმულით: $E(\%) = (1 - (\Delta T_{\text{exp}} / \Delta T_{\text{con}})) \times 100$, სადაც ΔT_{con} და ΔT_{exp} - თათის სისქის საშუალო განსხვავება პირობითი ერთეულებში კარაგენანის შეყვანამდე და 2 საათის შემდეგ საკონტროლო და ექსპერიმენტული ჯგუფების ცხოველებში, შესაბამისად [13].

შედეგები

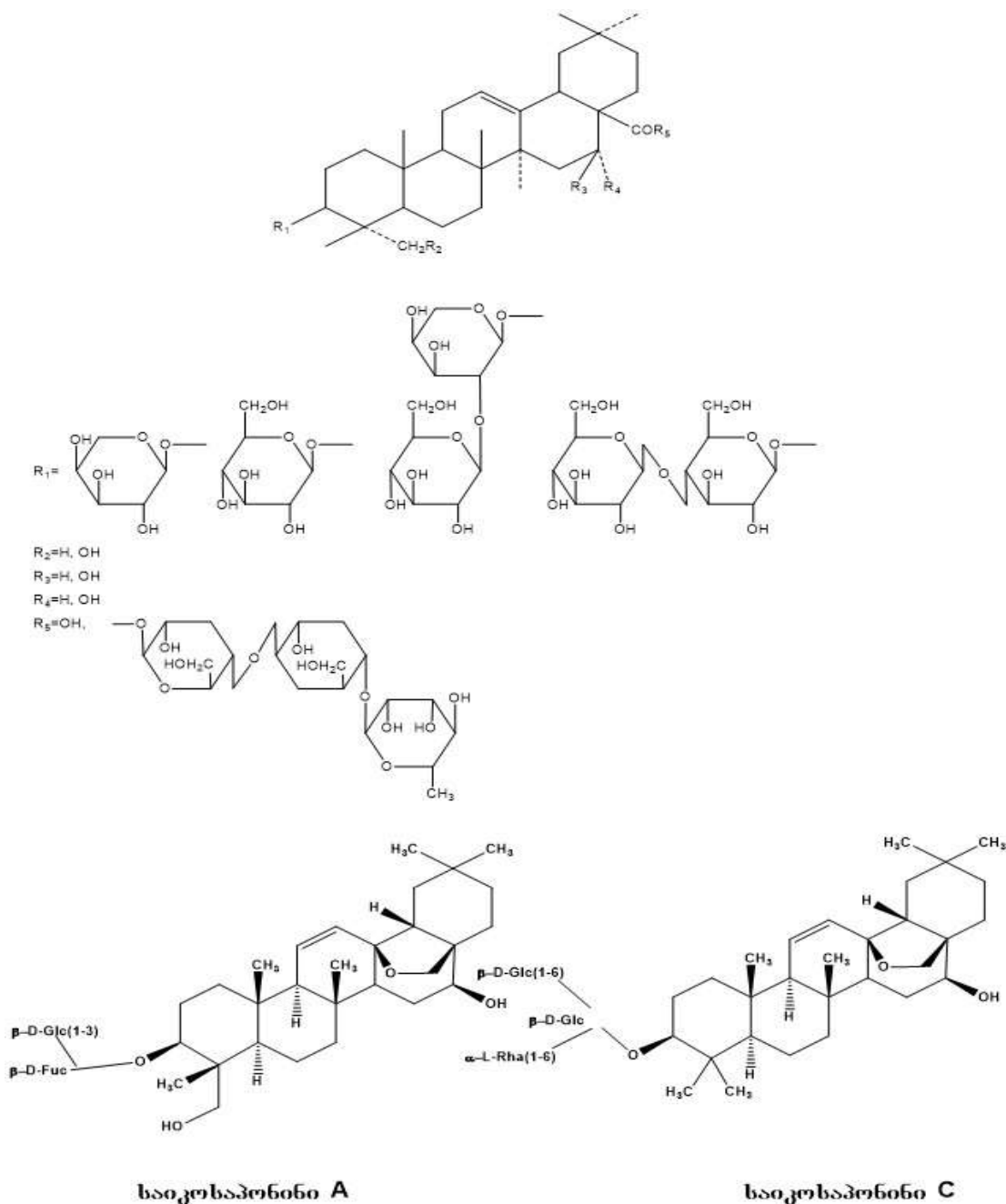
დადგინდა, რომ ტრიტერპენული გლიკოზიდების შემცველობა *F. japonica*-ში იყო 6.5%, *B.wittmannii* Stev.-ში - 3,4%, ხოლო *B.rotundifolium* L.-ში -3,7%. მიწისზედა ორგანოებიდან მიღებულ ტრიტერპენული გლიკოზიდებს შორის გამოვლინდა ოლეანოლის ტიპის საპონინები - საიკოსაპონინი A და საიკოსაპონინი C. (ცხრილი 1)

ცხრილში.

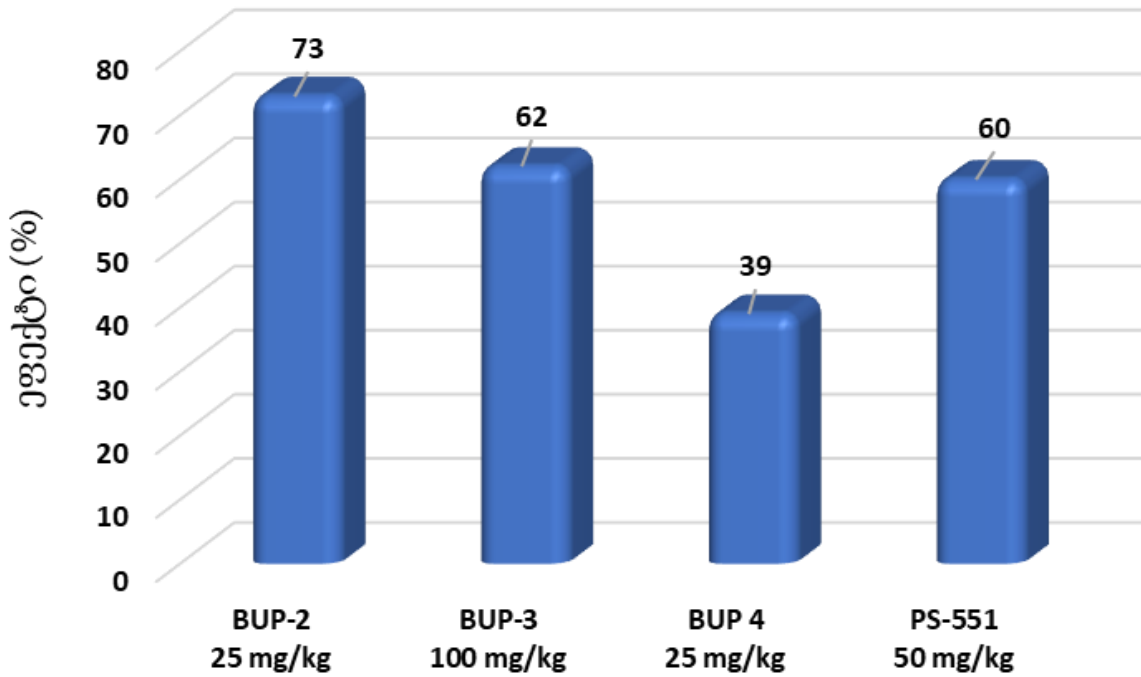
ცხრილი 1

მცენარე / ვეგეტატიური ორგანო	ტრიტერპენული გლიკოზიდები	აგლიკონი	მონომეჩარი	შემცველობა (%)
<i>Fatsia japonica</i> ფოთოლი	ფაციოზიდიA'	ოლეანოლის მჟავა	არაბინოზა	6.5
	ფაციოზიდიB'	ხედერაგენინი	არაბინოზა	
	ფაციოზიდიC'	ოლეანოლისმჟავა	არბინოზა:გლუკოზა (1:1)	
	ფაციოზიდიD'	ხედერაგენინი	არბინოზა:გუკოზა (1:1)	
	ფაციოზიდიA	ოლეანოლის მჟავა	არბინოზა:გლუკოზა (1:1)	
	ფაციოზიდიB	ხედერაგენინი	არაბინოზა:გლუკოზა (1:1)	
	ფაციოზიდიD	ხედერაგენინი	არაბინოზა:რამნოზა :გლუკოზა(1:1:2)	
	ფაციოზიდიF	ოლეანოლის მჟავა	რამნოზა:არაბინოზა:გლუკოზა(1:1:3)	
	ფაციოზიდიG	ხედერაგენინი	რამნოზა:არაბინოზა:გლუკოზა(1:1:3)	
<i>B.wittmannii</i> მიწისზედა ორგანოები	საიკოსაპონინი A	საიკოგენინი A	გლუკოზა, ფუკოზა	3.4
	საიკოსაპონინი C	საიკოგენინი C	გლუკოზა, გლუკოზა, რამნოზა	
<i>B.rotundifolium</i> მიწისზედა ორგანოები	საიკოსაპონინი A	საიკოგენინი A	გლუკოზა, ფუკოზა	3.7
	საიკოსაპონინი C	საიკოგენინი C	გლუკოზა, გლუკოზა, რამნოზა	

იაპონური ფაციას ტრიტერპენული გლიკოზიდების ზოგადი ფორმულა, საიკოსაპონინი A და საიკოსაპონინი C ქიმიური სტრუქტურები მოყვანოლია სურ.1.



სურათი 1. *B. rotundifolium*, *B. wittmannii* და *F. japonica*-ს ტრიტერპენული გლიკოზიდები *B. rotundifolium* (BUP-2) და *B. wittmannii*-ის (BUP-3 და BUP-4) და *F. japonica*-ს (PS-551) მიწისზედა ნაწილებიდან მიღებული ტრიტერპენული გლიკოზიდების ჯამების მდრღნელებში კარაგენანით გამოწვეული შეშუპების მოდელში დადგინდა, რომ ყველა გამოკვლეული პროდუქტი ავლენს გამობატულ დოზადამოკიდებულ ანთების საწინააღმდეგო ეფექტს (სურ.2).



სურათი 2. *F. japonica*-ს (PS-551), *B.rotundifolium* (BUP-2) და *B. wittmannii*-ის (BUP-3 და BUP-4) ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება

აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ *B.wittmannii* Stev.-ის გლიკოზიდების ეფექტური დოზა ორჯერ მეტი აღმოჩნდა, ვიდრე *B.rotundifolium* და *F. japonica*-ს.

საიკოსაპონინების A და C შემცველი ქვაპურას ექსტრაქტების ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი შეესაბამება [14]-ში წარმოდგენილ მონაცემებს. აქედან გამომდინარე, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ხსენებული ექსტრაქტების ფარმაკოლოგიური მოქმედება შეიძლება განპირობებული იყოს არაქიდონის მჟავას მეტაბოლიზმის გზის რეგულირებით.

დასკვნა

მიღებული შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ საქართველოში მოზარდი ქვაპურას სახეობები, განსაკუთრებით კი *B.wittmannii* Stev. შეიძლება განხილული იქნას, როგორც საიკოსაპონინებით მდიდარი პერპექტიული ნედლეული ეფექტური ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების შესაქმნელად.

ლიტერატურა :

1. Kwon SY, Park JW, Young-Jae YJ. Effects of Korean red ginseng on cold- and heat-related symptoms and the autonomic nervous system. *European J. of Integrative Medicine*. 2015; 7:228-233. DOI: 10.1016/j.eujim.2015.01.004
2. Yamamoto M, Kumagai A, Yamamura Y. Structure and actions of saikosaponins isolated from *Bupleurum falcatum* L. I. Anti-inflammatory action of saikosaponins. *Arzneimittelforschung*. 1975; 25(7): 1021-3.,
3. Ginseng: Global Strategic Business Report.
<https://www.researchandmarkets.com/reports/5029877/>
4. Abe H et al. Pharmacological actions of saikosaponins isolated from *Bupleurum falcatum*. 1. Effects of saikosaponins on liver function. *Planta Med*. 1980; 40(4): 366-372. DOI: 10.1055/s-2008-1074987.
5. Jia A, Yang X, Zou B, et al. Saikosaponins: A Review of Structures and Pharmacological Activities. *Natural Product Communications*. 2022; 17(5): 1–24. DOI:10.1177/1934578X221094908
6. Wagner H. Search for new Constituents with Potential Antiphlogistic and Antiallergic Activity. *Planta med*. 1989; 55(3): 235-241.
7. Hao M et al. Structure-activity relationship and substrate-dependent phenomena in effects of ginsenosides on activities of drug-metabolizing P450 enzymes. *nPLoS One*. 2008; 3(7):e2697. DOI: 10.1371/journal.pone.0002697
8. Kim BM. The Role of Saikosaponins in Therapeutic Strategies for Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 8275256. DOI: 10.1155/2018/8275256
9. Ye X, Yu S, Lian XY, Zhang Z. Quantitative determination of triterpenoid glycosides in *Fatsia japonica* Decne. & Planch. using high performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal*. 2014; 88: 472-476. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.09.017.
10. Soldati F, Sticher O. HPLC Separation and Quantitative Determination of Ginsenosides from *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium* and from Ginseng Drug Preparations. *Planta Med* 1980; 39(8): 348-357. DOI: 10.1055/s-2008-1074929
11. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, 8th Ed. USA: the National Academies Press: 2011.
12. Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*, L 276/33, 2010.
13. Morris CJ. Carrageenan-Induced Paw Edema in the Rat and Mouse. In: *Inflammation Protocols*. Humana Press. 2003; 225:115-112
14. Ma, Y., Bao, Y., Wang, S. et al. Anti-Inflammation Effects and Potential Mechanism of Saikosaponins by Regulating Nicotinate and Nicotinamide Metabolism and Arachidonic Acid Metabolism. *Inflammation*. 2016; 39:1453–1461 DOI: 10.1007/s10753-016-0377-4

Triterpene saponins of some plants growing in Georgia and their biological activity

Zurab Kemoklidze¹, Marine Sulakvelidze², Zhana Novikova³, Karen Mulkijanyan⁴

¹Doctor of Pharmacy, Senior Researcher, Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Tbilisi State Medical University, ²Senior Researcher, Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Tbilisi State Medical University, ³Researcher, Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Tbilisi State Medical University, ⁴Principal Researcher, Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Tbilisi State Medical University

Abstract

Triterpene saponins, which are widely distributed in the plant world, are characterized by versatile biological activity. They are characterized by diverse pharmacological activity including, but not limited to immunostimulating, antitumor, antimutagenic, anti-inflammatory. The study reports the results of chemical study of glycosides obtained the sum of purified saponins (PS-551) from *Fatsia japonica* and *Bupleurum B. wittmannii* Stev. and from *B. rotundifolium* and their anti-inflammatory activity. Glycosides content in *F. japonica* appeared 6.5%, in *B. wittmannii* Stev. - 3.4%, and in *B. rotundifolium* L. - 3.7%. Among the triterpene glycosides obtained from above-ground organs, saponins of the oleanol type were identified - saikosaponin A and saikosaponin C. In the model of carrageenan-induced edema in rodents, it was determined that all the investigated products exhibit a pronounced dose-dependent anti-inflammatory effect. In addition, the effective dose of glycosides of *B. wittmannii* Stev. was found to be twice more than that of *B. rotundifolium* and *F. japonica*, due to which *B. wittmannii* Stev. can be considered as a promising raw material rich in saikosaponins for the development of effective anti-inflammatory drugs.

Key words: *Fatsia japonica*; *Bupleurum wittmannii*; triterpene glycosides, saikosaponins, anti-inflammatory.