

ლალა კინწურაშვილი, ნათელა გოგიტიძე, ნადეჟდა მუშკიაშვილი, კარენ მულკიჯანიანი  
საქართველოში გავრცელებული *Delphinium freynii conrath* მიწისზედა ორგანოების  
ალკალოიდები და მათი ტკივილგამაყუჩებელი აქტივობა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,

იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2023.02.04>

LALI KINTSURASHVILI, NATELA GOGITIDZE, NADEZHDA MUSHKIASHVILI, KAREN  
MULKIJANYAN

ALKALOIDS OF ABOVEGROUND ORGANS OF *DELPHINIUM FREYNI* CONRATH COMMON IN  
GEORGIA AND THEIR ANALGESIC ACTIVITY

Tbilisi State Medical University, Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Tbilisi, Georgia

SUMMARY

The aim of the research was to study the aerial organs of *Delphinium freynii conrath*, common in Georgia, for the content of alkaloids and to determine their pharmacological activity. It was found that the sums of bases obtained by two methods are identical in terms of the qualitative composition of alkaloids and contain diterpene bases: methyllycaconitine, delfrenine, songoramine, anthranolilicoctonine, norzongoramine, norzongoine, delflexine, lycoctonine. In sum I (classical method), pharmacologically active methyllycaconitine dominates, and in sum II (extraction with 2% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) lycoctonine dominates. In “Hot plate” assay both samples reveal dose-dependent analgesic activity, reaching a maximum one hour after administration.

**Keywords:** Alkaloid, *Delphinium freynii*, Helleboraceae, methyllycaconitine, analgesic activity.

ტკივილი ჯანმრთელობის ერთ-ერთი გავრცელებული პრობლემაა, რომელსაც აქვს მნიშვნელოვანი სოციალურ-ეკონომიკური გავლენა.

ტკივილის მკურნალობისათვის ძირითადად არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებს იყენებენ, რომლებიც, როგორც ცნობილია, მთელი რიგი არასასურველი გვერდითი მოვლენებით ხასიათდებიან. ასპირინით, დიკლოფენაკით, კეტოროლაკით, პიროქსიკამით და ა.შ. როგორც მწვავე, ასევე ქრონიკული თერაპიის დროს იზრდება სისხლდენის რისკი, აგრეთვე ღვიძლის დაზიანება დაწყებული ასიმპტომური, გარდამავალი, ჰიპერტრანსამინაზემიიდან ღვიძლის ფულმინანტურ უკმარისობამდე [1].

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში, ინტერესი მცენარეული მედიკამენტების მიმართ მთელ მსოფლიოში იზრდება. ნაკლებად ტოქსიკური ახალი სამკურნალო საშუალებების ძიება მეტად მნიშვნელოვანია და სამკურნალო მცენარეების გამოყენება ამ თვალსაზრისით გარკვეულ პერსპექტივებს იძლევა ეფექტური და უსაფრთხო ტკივილგამაყუჩებელი პრეპარატების შექმნის პროცესში, მით უმეტეს, რომ ბოლო დროს ბევრი ბუნებრივი წამალია მიღებული სამკურნალო მცენარეებიდან, როგორცაა *Capsicum annum*, *Cannabis sativa*, *Cucumis sativus* L. და სხვ., რომლებიც ავლენენ ტკივილგამაყუჩებელ ეფექტს [2], გამოხატული ტოქსიკურობის გარეშე. თითოეულ მათგანს შეუძლია ტკივილის შემსუბუქება ტკივილგამაყუჩებელი მოქმედების სპეციფიკური მექანიზმით. ტკივილი ასოცირდება ოქსიდაციური სტრესის მატებასთან და ანტიოქსიდანტურ მცენარეულ ექსტრაქტებს შეუძლიათ მისი შემსუბუქება.

ამ მხრივ საინტერესო იყო გვარის *Delphinium* მცენარეების შესწავლა. კერძოდ ცნობილია, რომ დებურას *Delphinium* (ოჯ. *Helleboraceae*) სახეობები მდიდარია დიტერპენული ალკალოიდებით, რომლებიც ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, ფარმაკოლოგიური მოქმედების ფართო სპექტრით ხასიათდებიან: კურარეს მსგავსი, ანთებისსაწინააღმდეგო, ტკივილგამაყუჩებელი, ანტიარითმიული, სიმსივნის საწინააღმდეგო, ანტიდოტური და ინსექტიციდური [3-7]. ტრადიციულ მედიცინაში დებურას სახეობებიდან მიღებული ალკალოიდები გამოიყენება, როგორც მიორელაქსანტები, ცენტრალური ნერვული სისტემის დაავადებების დროს, რომელთაც თან ახლავს კუნთების ტონუსის მომატება, ზურგის ტვინის დაზიანებისას, პარკინსონის დაავადებისა და გაფანტული სკლეროზის დროს [8-10].

საქართველოში გვარი *Delphinium* წარმოდგენილია 18 სახეობით, რომელთა შორის ალკალოიდების შემცველობაზე ნაკლებად შესწავლილია *Delphinium freynii conrath* [11]. ამასთან დაკავშირებით, მიზანშეწონილი იყო აღნიშნული მცენარის შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე საქართველოს ტერიტორიაზე გავრცელებული *Delphinium* სახეობებს შორის ახალი მცენარეული ნედლეულის წყაროების ძიების მიზნით [12].

ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში მოზარდი *Delphinium freynii conrath* მინისზედა ორგანოების შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე და მათი ფარმაკოლოგიური აქტივობის გამოვლენა.

**კვლევის მასალა და მეთოდები:** კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა საქართველოში მოზარდი *Delphinium freynii* მინისზედა ორგანოები, შეგროვილი კოჭრის მიდამოებში, ყვავილობის ფაზაში.

**ქიმიური ექსპერიმენტი.** ალკალოიდების ჯამის მიღება მოვახდინეთ სითხურ-სითხოვანი ექსტრაგირების ორი მეთოდით: I - ჰაერმშრალი დაწვრილმანებული ნედლეულის წინასწარი შეტუტანება ნატრიუმის კარბონატის 5% ხსნარით და გამონვლილვა ქლოროფორმით (კლასიკური მეთოდი); II - ექსტრაგირება გოგირდმჟავას 2% ხსნარით. ორივე მეთოდით მიღებული ექსტრაქტები გავასუფთავეთ გოგირდმჟავას 5% ხსნარით. გამონაწვლილები დავამუშავეთ ეთილის ეთერით, შევატუტინეთ ნატრიუმის კარბონატით pH-9-მდე და ექსტრაგირება მოვახდინეთ ორგანული გამხსნელით. I - მეთოდით მიღებული ალკალოიდების ჯამის გამოსავალი შეადგენდა: 0.25%, II - 0.23%, მცენარის ჰ/მ მასალაზე გადაანგარიშებით. ალკალოიდების ჯამები დავაყავით ფრაქციონირებით ფუძიანობის მიხედვით pH 2,0-10,0 (ბიჯი 1,0). ფრაქციები გავასუფთავეთ აცეტონით და გადავაკრისტალეთ მეთანოლით. გამოყოფილი ფუძეების იდენტიფიკაცია მოვახდინეთ ალკალოიდების ჭეშმარიტ ნიმუშებთან ლღობის ტემპერატურის შერეული სინჯის (Wenk LabTec, Germany), GS/MS სპექტრალური (Agilent Technologies, USA) და თვისობრივი ანალიზების საფუძველზე - თუქ მეთოდით (ფირფიტა Silicagel<sup>254</sup>, Merck; სისტემები: I-III-ქლოროფორმი-მეთანოლი (9:1; 6:1; 4:1 შესაბამისად); დეტექტორი: დრაგენდორფის რეაქტივი) ჭეშმარიტ მონუშებთან ერთად.

#### ფარმაკოლოგიური ექსპერიმენტი

**ცხოველები.** ცდებში გამოყენებული იქნა  $28 \pm 2$  გ ( $n = 40$ ) წონის თეთრი არახაზოვანი თაგვები. ცხოველები ინახებოდა ვივარიუმის სტანდარტულ პირობებში (ტემპერატურა  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ , ტენიანობა 55-65%, 12/12-საათიანი სინათლე/სიბნელის ციკლი, გრანულირებული საკვები - 4 გ/ცხოველი/დღეში, წყალი ad libitum). ყველა ექსპერიმენტი ჩატარდა ევროკავშირის 2010/63 დირექტივისა და აშშ ჯანდაცვის ეროვნული ინსტიტუტის ლაბორატორიული ცხოველების მოვლისა და გამოყენების სახელმძღვანელოს შესაბამისად [13,14] და დამტკიცებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ცხოველებზე წარმოებული კვლევის ეთიკის კომიტეტში (ნებართვის ნომერი AP -56-22).

**ანალგეზიური აქტივობა.** ორივე მეთოდით მიღებული ალკალოიდების ჯამის ნიმუშები (DFC1 და DFC2) შესწავლილი იყო ტკივილგამაყუჩებელ მოქმედებაზე „Hot plate” (ცხელი ფირფიტის) მოდელზე [15]. ცდები ჩატარებული იყო ორივე სქესის თეთრ უჯიშო თაგვებზე. ცხოველები ინდივიდუალურად თავსდებოდნენ ღია ცილინდრულ სივრცეში, რომელიც შედგებოდა  $52 \pm 2^\circ\text{C}$  ტემპერატურამდე გაცხელებული ლითონის იატაკისა და გამჭვირვალე ვერტიკალური კედლებისგან. დრო ცხოველის იატაკზე მოთავსებასა და პირველ ნოციციპტურ რეაქციას შორის (უკანა თათების ალოკვა ან ცილინდრიდან ამოხტომის მცდელობა) ფიქსირდებოდა, როგორც საბაზისო ლატენტურობა. გაზომვები ხდებოდა საკვლევი ნიმუშების 10 და 20 მგ/კგ ინტრაპერიტონეალური შეყვანის წინ (საწყისი ლატენტურობა) და შემდგომ ყოველ 30 წუთში ერთი საათის განმავლობაში. 10 წამზე მაღალი საბაზისო ლატენტურობის მქონე თაგვები გამორიცხული იქნა კვლევისგან. ტკივილგამაყუჩებელი ეფექტი გამოითვლებოდა ფორმულით:  $E\% = ((T_0 - T_n) / T_0) \times 100$ , სადაც  $T_0$  არის რეაქციის დრო საკვლევი ნიმუშების ინექციამდე და  $T_n$  - შესაბამისი პერიოდის შემდეგ (30 ან 60 წთ) ინექციის შემდეგ, შესაბამისად.

**შედეგები და განხილვა.** დადგინდა, რომ გამოყოფილი ფუძეები მიეკუთვნებიან დიტერპენულ ჯგუფს. ალკალოიდების განაწილება ფუძიანობის მიხედვით მოყვანილია ცხრილში 1.

**ცხრილი 1.** *Delphinium freynii* მიწისზედა ორგანოების ალკალოიდების განაწილება ფუძიანობის მიხედვით

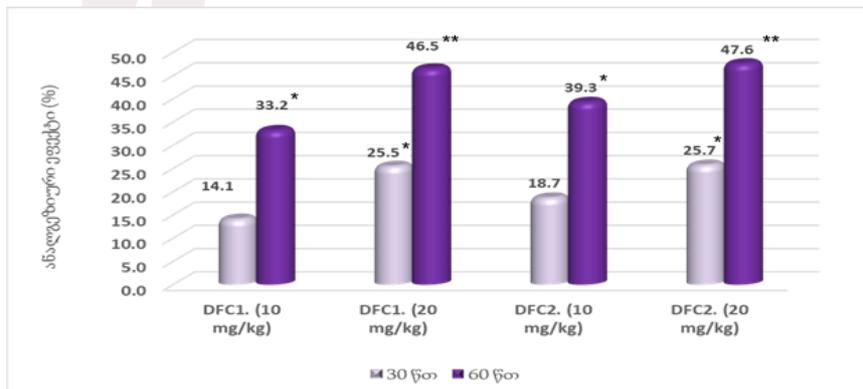
№	ფრაქციის pH	ალკალოიდები	ემპირიული ფორმულა	ლღობის ტემპ. (°C)	m/z
1	2,0 – 4,0	მეთილლიკაკონიტინი*	C <sub>37</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>10</sub>	ამორფული	682(M <sup>+</sup> ), 667, 651(100), 649
		დელფერენინი	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>6</sub>	246-247° (ეთანოლი-აცეტონი)	465(M <sup>+</sup> )
2	4,0 – 5,0	ზონგორამინი	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub>	211-212° (აცეტონი)	355(M <sup>+</sup> +100), 327, 299, 122
3	5,0 – 7,0	ანტრანოილლიკოკტონინი	C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	153-155°(აცეტონი)	586,3(M <sup>+</sup> ), 571, 569, 568,555(100), 538,523
4	7,0 – 8,0	ნორზონგორამინი	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	286-288° (აცეტონი)	327(M <sup>+</sup> ), 310, 299, 281(100), 271
		ნორზონგორინი	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	284-286°(მეთანოლი)	329(M <sup>+</sup> ), 310, 299, 281(100)
5	8,0-9,0	დელფლექსინი	C <sub>24</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>6</sub>	191-192°(აცეტონი)	437(M <sup>+</sup> ),
6	9,0-10,0	ლიკოკტონინი **	C <sub>25</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>7</sub>	136-140°(ეთანოლი)	467(M <sup>+</sup> ), 452, 450, 436(100), 418

\* დომინანტი ალკალოიდი I მეთოდით მიღებულ ჯამში (DFC1)

\*\* დომინანტი ალკალოიდი II მეთოდით მიღებულ ჯამში (DFC2)

ჩატარებული კვლევების საფუძველზე დადგინდა, რომ საქართველოში მოზარდი *Delphinium freynii* მიწისზედა ორგანოებიდან მიღებული ალკალოიდების ჯამები შეიცავს დიტერპენულ ალკალოიდებს, იდენტიფიცირებულებს, როგორც მეთილლიკაკონიტინი, დელფერენინი, ზონგორამინი, ანტრანოილლიკოკტონინი, ნორზონგორამინი, ნორზონგორინი, დელფლექსინი და ლიკოკტონინი. ორივე მეთოდით მიღებული ჯამები თვისობრივად პრაქტიკულად იდენტურია, იმ განსხვავებით, რომ I მეთოდით მიღებულ საერთო ჯამში დომინირებს ალკალოიდი მეთილლიკაკონიტინი, II - ლიკოკტონინი.

დებურას (*Delphinium freynii conroth*) ალკალოიდების ჯამის ორივე ნიმუშმა DFC1 და DFC2 გამოავლინა ზომიერი ტკვილგამაყუჩებელი აქტივობა. პრეპარატების ინტრაპერიტონეალური შეყვანა (10 და 20 მგ/კგ) „Hot plate“ მოდელზე დოზადამოკიდებულად ახანგრძლივებდა თერმულ სტიმულზე ტკვილის შეგრძნების ლატენტურ პერიოდს. ეფექტი მაქსიმუმს აღწევდა შეყვანიდან 1 საათში (სურ.1).



**სურათი 1.** დებურას (*D. freynii*) ალკალოიდების ჯამების ტკვილგამაყუჩებელი ეფექტი:

\* - p < 0.05; \*\*p < 0.01 კონტროლთან შედარებით.

**დასკვნა.** ამრიგად, ალკალოიდების შემცველობაზე პირველადაა შესწავლილი საქართველოში მოზარდი *Delphinium freynii conrath*. მცენარის მინისზედა ორგანოებიდან ორივე მეთოდით მიღებულ ჯამებში ალკალოიდების სპექტრი თვისობრივად იდენტურია, I მეთოდით მიღებულ ჯამში დომინირებს ფარმაკოლოგიურად აქტიური ფუძე მეთილლიკაკონიტინი, II - ლიკოკტონინი. ჩატარებული ფარმაკოლოგიური კვლევების შედეგად, გამოვლენილია დეზურას (*Delphinium freynii conrath*) ალკალოიდების ჯამის ორივე ნიმუშის DFC1 და DFC2 ზომიერი ანალგეზიური აქტივობა.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010, 16(45): 5651–5661. doi:10.3748/wjg.v16.i45.5651.
2. Kumar D. et al. Free Radical Scavenging and Analgesic Activities of *Cucumis sativus* L. Fruit Extract. *J Young Pharm.* 2010, 2(4):365-8. doi: 10.4103/0975-1483.71627.
3. Ling Zhuang, Tao Li et al. Diterpenoid alkaloids from *Delphinium ajacis* and Their Anti-RSV Activities. *Planta Medica*, 2017, 83: 1-184.
4. Liu, F.; Yang, C.H.; Liang, J.Y.; Liu, J.H. Advances in the studies on the pharmacological activities and toxicities of C19 diterpenoid alkaloids. *Strait Pharm. J.* 2012, 24: 1–5.
5. Shan, L., Zhang, J. et al. Diterpenoid Alkaloids from *Delphinium anthriscifolium* var. *majus*. *Sci Rep.* 2017, 7: 6063.
6. Wang, J.L.; Shen, X.L.; Chen, Q.H.; Wang, W.; Wang, F.P. Structure–analgesic Activity Relationship Studies on the C18-and C19-Diterpenoid Alkaloids. *Chem. Pharm. Bull.* 2009, 57: 801–807.
7. Faridi, B.; Zello, A.; Touati, D.; Alaoui, K.; Cherrah, Y. Toxicite aigue et activite anti-inflammatoire des grains de *Delphinium staphysagria*. *Phytotherapie* 2014, 12: 175–180.
8. Xu, T.F.; Liu, S.; Meng, L.L.; Pi, Z.F.; Liu, Z.Q. Bioactive heterocyclic alkaloids with diterpene structure isolated from traditional Chinese medicines. *J. Chromatogr. B* 2016, 1026: 56–66.
9. Кобелянская Л. Г. Применение метилликаконитина в клинике нервных болезней при спастических парезах. *Фармакология и Токсикология.* 1959, 1: 38-42.
10. Коваленков К.М. Фармакологическая характеристика отечественны заменителей кураре, их действие на нервно-мышечный аппарат. *Фармакология и Токсикология.* 1952, 1: 43-51
11. Gagnidze, R. Vascular plants of Georgia a nomenclatural checklist. Tbilisi.: “Universal” 2005: 33-34.
12. L. Kintsurashvili, K. Mulkijanyan, N. Gogitidze, N. Mushkiashvili. Alkaloids from the Aerial Parts of Larkspur (*Delphinium speciosum* Beeb.) and their Pharmacological Activity. *Ijppr.Human.*2020,18 (4):204-11
13. Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official J of the European Union* L.2010,276,53: 33-80.
14. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. The National Academies Press. 2011.
15. Milind P, Monu Y. Laboratory models for screening analgesics. *International Research Journal of Pharmacy.* 2013, 4(1): 15-19.

ЛАЛИ КИНЦУРАШВИЛИ, НАТЕЛА ГОГИТИДZE, НАДЕЖДА МУШКИАШВИЛИ,  
КАРЕН МУЛКИДЖАНЫН

#### АЛКАЛОИДЫ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ, РАСПРОСТРАНЕННОГО В ГРУЗИИ *DELPHINIUM FREYNI CONRATH* И ИХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Тбилисский государственный медицинский университет;  
Институт фармакохимии им. Иовела Кутателадзе. Тбилиси. Грузия

#### РЕЗЮМЕ

Целью исследования было изучение надземных органов, распространенного в Грузии *Delphinium freynii conrath.*, на содержание алкалоидов и определение их фармакологической активности. Было установлено, что суммы оснований, полученные двумя методами, по

качественному составу алкалоидов идентичны и содержат дитерпеновые основания: метилликаконитин, дельфренин, зонгорами, антраноилликоктонин, норзонгорамин, норзонгоин, дельфлексин, ликоктонин. В I сумме (классический метод), доминирует фармакологический активный метилликаконитин, а во II (экстракция 2% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) - ликоктонин. Оба изученных образца обладают дозозависимой анальгезирующей активностью, достигающей максимума через час после введения.

*ლალის კინწურაშვილი, ნათელა გოგიტიძე, ნადეჟდა მუშკიაშვილი, კარენ მულუკჯანიანი*  
**საქართველოში გავრცელებული *Delphinium freynii conrath* მინისზედა ორგანოების**  
**ალკალოიდები და მათი ტკივილგამაყუჩებელი აქტივობა**  
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი,  
 იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

### რეზიუმე

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში მოზარდი *Delphinium freynii conrath*. მინისზედა ორგანოების შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე და მათი ტკივილგამაყუჩებელი აქტივობის გამოვლენა. ჩატარებული კვლევების საფუძველზე დადგენილია, რომ საქართველოში მოზარდი *Delphinium freynii* მინისზედა ორგანოებიდან მიღებული ალკალოიდების ჯამები შეიცავს დიტერპენულ ალკალოიდებს: მეთილლიკაკონიტინს, დელფრენინს, ზონგორამინს, ანტრანოილლიკოკტონინს, ნორზონგორამინს, ნორზონგორინს, დელფულექსინსა და ლიკოკტონინს. ორივე მეთოდით მიღებული ჯამები თვისობრივად იდენტურია, I მეთოდით მიღებულ საერთო ჯამში დომინირებს ფარმაკოლოგიურად აქტიური ალკალოიდი მეთილლიკაკონიტინი, II - ლიკოკტონინი.

ორივე ჯამი ავლენს დოზადაპოკიდებულ ტკივილგამაყუჩებელ აქტივობას, რომელიც მაქსიმუმს აღწევს შეყვანიდან 1 საათის შემდეგ.

✍