

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ТРИТЕРПЕНОВЫЕ ГЛИКОЗИДЫ ФАТСИИ ЯПОНСКОЙ (*FATSIA JAPONICA* (THUNB) DECNE. ET PLANCH), КУЛЬТИВИРОВАННОЙ В ГРУЗИИ

З.С. Кемоклидзе

к.фарм.н., ст. науч. сотрудник, Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе,
Тбилисский государственный медицинский университет (Грузия)
E-mail: zuga_qemoklidze@yahoo.com

Г.Е. Деканосидзе

д.фарм.н., гл. науч. сотрудник, Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе,
Тбилисский государственный медицинский университет (Грузия)

Э.П. Кемертелидзе

д.фарм.н., академик Национальной Академии наук Грузии, гл. науч. сотрудник,
Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе, Тбилисский государственный медицинский университет (Грузия)

Изучено культивируемое в Грузии декоративное растение фатсия японская (*Fatsia japonica* (Thunb.) Decne. et Planch), из листьев которого создан препарат «Fatsiflogin» – «Фатсифлогин», применяемый в медицине как противовоспалительное, антиревматическое и жаропонижающее средство.

Ключевые слова: тритерпены, сапонины, гликозиды, фатсия японская.

Для цитирования: Кемоклидзе З.С., Деканосидзе Г.Е., Кемертелидзе Э.П. Биологически активные тритерпеновые гликозиды фатсии японской (*Fatsia japonica* (Thunb.) Decne. et Planch), культивируемой в Грузии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(10):77–80. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-10-15>

Тритерпеновые сапонины, один из биологически активных классов природных соединений, широко представлены в растениях сем. *Araliaceae*. В этом аспекте привлекает внимание культивируемое в Грузии вечнозеленое декоративное поликустарное растение фатсия японская (ФЯ) – *Fatsia japonica* (Thunb.) Decne. et Planch. (сем. *Araliaceae*) [1].

Химическое изучение тритерпеновых гликозидов ФЯ, произрастающей на родине (в Японии), начато (в основном японскими исследователями) с 1920-х гг. Так, Otha впервые выделил из листьев растения два сапонины: фатсиятоксин – с $T_{пл}$ 223–224 °С, фатсин – с $T_{пл}$ 162–163 °С [2]. Впоследствии Aoki, Tomimogi и др. из отдельных органов ФЯ выделили несколько полярных и малополярных гликозидов и установили их структуры [3].

Сапонины листьев фатсии японской на родине применялись как отхаркивающее средство, а также против ревматизма пользовались ванной из листьев [4, 5].

Богатый химический состав ФЯ, произрастающей на территории Грузии, вызвал необходимость углубленного изучения ее тритерпеновых гликозидов и проведения работ с целью ее возможного использования в медицинской практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были свежие и воздушно-сухие листья фатсии японской, собранные в Зугдиди (Грузия) в августе.

Получение суммы тритерпеновых сапонинов из листьев фатсии японской

Выделение малополярных гликозидов по способу Tanetura [4]. Измельченные листья (1 кг в/с) экстрагировали метанолом при нагревании. Извлечения сгущали, остаток разбавляли водой (1,5 л), выпавший осадок отделяли, промывали этиловым эфиром. затем из него извлекали гликозиды н-бутанолом; бутанол отгоняли. Полученный коричневый порошок (80 г) обрабатывали 3%-ным гидратом окиси калия в 70%-ном метаноле, разбавляли водой, подкисляли уксусной кислотой; выпавший осадок отделяли, растворяли в спирте, обрабатывали активированным углем и высушивали. Таким образом получали 16 г аморфного порошка бежеватого цвета.

Выделение малополярных гликозидов по разработанному авторами способу [6]. Свежесобранные мелконарезанные листья (1 кг) экстрагировали 4 л метанолом трехкратно. Объединенный экстракт сгущали до 0,5 л, фильтровали,

переносили в делительную воронку, добавляли равный объем экстракционного бензина, перемешивали в течение 15 мин и оставляли. Через 1 ч на границе двух слоев выделилась порошкообразная масса малополярных сапонинов, которую отделяли, промывали водой и высушивали при 40 °С. Получали 8 г аморфного порошка сероватого цвета – сумму неполярных тритерпеновых сапонинов.

Выделение полярных гликозидов [6]. Измельченные до размера частиц 0,5–0,8 мм листья ФЯ (1 кг в/с) форэкстрагировали хлороформом и трехкратно извлекали 80%-ным этанолом при температуре кипения растворителя. Из 12 л объединенных этаноловых экстрактов спирт отгоняли, водную жидкость фильтровали и сгущали до объема 0,6 л; разбавляли в 3 л метанола, оставляли на 24 ч, фильтровали; сгущали до 0,6 л и переосаждали из 6 л ацетона. Надосадочную жидкость сливали, осадок переносили на нутч-фильтр, промывали небольшим количеством ацетона, сушили под вакуумом и измельчали. Таким образом получили 140 г суммы полярных сапонинов.

Сравнивая полученные результаты, можно утверждать, что предложенные способы обеспечивают выделение из листьев полной суммы малополярных и полярных сапонинов [6].

Разделение суммы тритерпеновых гликозидов фатсии японской на индивидуальные компоненты

Разделение суммы гликозидов ФЯ на индивидуальные компоненты проводили адсорбционной и распределительной колоночной хроматографией с последующим рехроматографированием узких фракций:

а) 8 г суммы малополярных гликозидов переносили на колонку силикагеля КСК 60/100 ($h - 130$ см; $d - 4,5$ см) в соотношении 1:80. Элюировали системами: хлороформ–метанол–вода (82:32:6) и хлороформ–метанол (5:1). Таким образом достигнуто получение четырех обогащенных по 2-3 гликозида фракций:

- фракция I – неполярная 1,1 г;
- фракция II – малополярная 2,4 г;
- фракция III – средней полярности 1,8 г;
- фракция IV – полярная 3 г.

Отдельные обогащенные фракции содержали по одному основному гликозиду и по 1–2 из предыдущих фракций.

Малополярные обогащенные фракции рехроматографировали на колонку силикагеля КСК ($h -$

100 см; $d - 4$ см). Удалось выделить четыре индивидуальных компонента:

- фатсиозид A' – 130 мг;
- B' – 240 мг;
- C' – 100 мг;
- D' – 300 мг.

б) 10 г суммы полярных гликозидов из воздушно-сухих листьев ФЯ хроматографировали на колонку силикагеля КСК 60/100 ($h - 150$ см; $d - 4,5$ см). Элюирование проводили системами: хлороформ–метанол–вода (26:14:3) и (65:35:10). В результате получены четыре наиболее обогащенные фракции:

- I – малополярная 2,7 г;
- II – средней полярности 3,8 г;
- III – полярная 3,1 г;
- IV – полярная 1,1 г.

Рехроматографированием отдельных обогащенных фракций на колонке силикагеля КСК 50/90 ($h - 100$ см; $d - 4$ см) в соотношении 1:100, когда для элюирования были использованы хлороформ–метанол–вода (65:35:10) и (26:14:3) удалось изолировать три гликозида:

- фатсиозид D – 250 мг;
- фатсиозид F – 320 мг;
- фатсиозид G – 280 мг.

Из неполярной суммы сапонинов ФЯ изолированы все четыре индивидуальных компонента: A', B', C', D', а из полярной – три основных D, F, G [13, 18]. Тритерпеновые гликозиды и их агликоны на хроматограмах обнаруживали 25% раствором фосфорновольфрамовой кислоты в этаноле, моносахариды – О-толуидинсалицилатом и анилинфталатом.

Установление структуры выделенных гликозидов

Для установления структуры выделенных малополярных гликозидов проводили кислотный гидролиз и метилирование по методу Хакомори [7].

Для установления структуры выделенных полярных гликозидов осуществляли кислотный и щелочный гидролиз, для установления порядка присоединения моносахаридов проводили метилирование по методу Хакомори [7].

Клиническое изучение фатцифлогина выполняли на кафедре Харьковского института усовершенствования врачей, в Республиканском ревматологическом центре Грузии, на клинической базе отдела экспериментальной и клинической фармакотерапии Института фармакохимии АН Грузии.

Эффективная терапевтическая доза (ЭД₅₀) субстанции фатсифлогина была установлена по

степени угнетения воспалительного отека и составила 25 мг/кг [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследований позволяют охарактеризовать тритерпеновые гликозиды.

Малополярные гликозиды – фатсиозид А' как α -L-арабинопиранозид (1→3) олеаноловой кислоты, фатсиозид В' идентифицирован как α -L-арабинопиранозид (1→3) хедерагенин, для фатсиозид С' предложено строение: 3-0- β -D-глюкопиранозил (1→2)- α -L-арабинопиранозид олеаноловой кислоты. Углеводная часть фатсиозид Д' идентична таковой гликозида С', а ему соответствует следующая структура: 3-0- β -D-глюкопиранозид(1→2)- α -L-арабинопиранозид(1→3)-хедерагенин фатсиозид Д имеет следующее строение: 3-0- α -L-арабинопиранозил-хедерагенин 28-0- α -L-рамнопиранозил-(1→4)- β -D-глюкопиранозил (1→4)- β -D-глюкопиранозид [9, 10].

Полярные гликозиды – фатсиозид Д имеет следующее строение: 3-0- α -L-арабинопиранозил-хедерагенин 28-0- α -L-рамнопиранозил-(1→4)- β -D-глюкопиранозил (1→4)- β -D-глюкопиранозид [18], фатсиозид F имеет следующую структуру: 3-0- β -D-глюкопиранозил(1→2)- α -L-арабинопиранозил олеаноловая кислота 28-0- α -L-рамнопиранозил(1→4)- β -D-глюкопиранозил (1→4)- β -D-глюкопиранозид, фатсиозид G имеет строение: 3-0- β -D-глюкопиранозил(1→4)- α -L-арабинопиранозил хедерагенин 28-0- α -L-рамнопиранозил (1→4)- β -D-глюкопиранозил (1 →6)- β -D-глюкопиранозид.

Биологические эксперименты показали, что полученные тритерпеновые гликозиды листьев ФЯ проявляют ясно выраженную противовоспалительную активность. Это дало основание разработать способ выделения суммы гликозидов данного растения, который лег в основу получения предполагаемого лекарственного средства, условно названного авторами «Fatsifloginum» – «Фатцифлогин» [9]. Выделенная сумма состоит почти из всех находящихся в исходном растении тритерпеновых гликозидов. Фармакологическим изучением установлено высокое антиэкссудативное, жаропонижающее и анальгезирующее действие фатцифлогина [8, 9].

Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Грузии разрешено применение фатцифлогина в терапевтической практике. Согласно инструкции, утвержденной фармакологическим комитетом Минздрава Грузии, фатцифлогин показано применять при следующих заболеваниях:

ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилирующий спондилоартрит; ревматизм; деформирующий остеоартроз с сопутствующим реактивным синовитом; остеохондроз, тендиниты и тендовагиниты; подагра; боли в позвоночнике; миалгии; травматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата.

ВЫВОДЫ

1. Изучением химического состава фатсии японской *Fatsia japonica* (Thunb.) Decne. et Planch., культивируемой в Грузии, установлен богатый состав тритерпеновых гликозидов, которые выделены и охарактеризованы.
2. Из растения приготовлен оригинальный лекарственный препарат «Фатсифлогин», применяемый в медицинской практике как противовоспалительное, антиревматическое и жаропонижающее средство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сванидзе Н.Т., Баджеллидзе Л.С., Баджеллидзе А.Ш. и др. Агрорекомендации по выращиванию *Fatsia japonica* (Thunb.) Decne. et Planch. во влажной субтропической зоне Западной Грузии // В кн.: Кемертелидзе Э.П. Фитохимическое и растениеводческое исследование некоторых растений, произрастающих в Аджарии. Тбилиси: Изд-во НАН Грузии. 2010. С. 83–86.
2. Aoki T. Structures and biosynthetic sequence of triterpenoid saponins of *Fatsia japonica* // J. Sci. Hiroshima Univ. Ser. A. 1980. V. 44. № 1. С. 199.
3. Tomimori T., Kuza H. On the Saponins from the Zeawes of *Fatsia japonica* Decne. et Planch. // Yakugaku Zasshi. 1979. V. 99. № 1. P. 92.
4. Tonemura M., Takamura K. Studies on the Saponin in *Fatsia japonica* Decne et Planch. // Yakugaku Zasshi. 1975. V. 95. № 1. P. 2.
5. Aoki T., Tanio V., Suga T. Triterpenoid saponins from the flower buds of *Fatsia japonica* // Phytochemistry. 1976. № 15. P. 781; 1978. № 17. P. 771; 1981. № 20. P. 7, 168.
6. АС № 4282347 (СССР). Способ получения сапонинов из фатсии японской, проявивших противовоспалительную активность / З.С. Кемоклидзе, Г.Е. Деканосидзе, Э.П. Кемертелидзе, А.И. Березнякова, В.А. Волковой, М.Е. Локтева.
7. Nakamori S. A rapid permetidation of glycolipid and polysacchakide catalysed by methylsulphenil carbonil in dimethyl sulfoxide // J. Biochem. (Tokyo). 1964. V. 55. P. 205.
8. Березнякова А.И. Отчет о научно-исследовательской работе изучения фармакологической активности и безвредности тритерпеновых сапонинов из растительного сырья Грузии. Харьков. 1987. 95 с.
9. Кемертелидзе Э.П., Кемоклидзе З.С., Деканосидзе Г.Е., Березнякова А.И. Тритерпеновые гликозиды *Fatsia japonica*, культивируемой в Грузии и их фармакологические свойства // Химико-фармацевтический журнал. 2001. № 35. С. 24–27.
10. Getia M., Mshvildadze V., Pichette A., Dekanosidze G. Development of Analytical Procedure for the Quantification of «Fatsiflogin» // IOSR. Journal of Pharmacy. 2017. V. 7. Is. 3. version 1 (March). P. 96–99.

Поступила 13 августа 2018 г.

THE BIOLOGICALLY ACTIVE TRITERPENOID GLYCOSIDES FROM *FATSIA JAPONICA* (THUNB.) DECNE ET PLANCH) CULTIVATED IN GEORGIA

© Authors, 2018

Z.S. Kemoklidze

Ph.D (Pharm.) Senior Research Scientist,
Tbilisi State Medical University I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry (Tbilisi, Georgia)
E-mail: zura_gemoklidze@yahoo.com

G.E. Dekanosidze

Ph.D. (Pharm.), Chief Research Scientist,
Tbilisi State Medical University I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry (Tbilisi, Georgia).

E.P. Kemertelidze

Ph.D (Pharm.), Academician of the Geurgian National Academy of Sciences, Chief Research Scientist,
Tbilisi State Medical University I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry (Tbilisi, Georgia)

It is investigated a decorative plant – *Fatsia Japonica* (Thunb.) Decne et Planch) cultivated in Georgia. From its leaves it is received a medicament – «Fatsiflogin», which is used in medicine as anti-inflammatory, anti-rheumatic and anti-piretic substance.

The rich composition of triterpene glycosides, which are isolated and characterized, has been established.

The original medicinal drug Fatsiflogin was prepared from the plant and used in medical practice as an anti-inflammatory, anti-rheumatic and antipyretic agent.

Key words: triterpens, saponins, glycosides, *Fatsia japonica*.

For citation: Kemoklidze Z.S., Dekanosidze G.E., Kemertelidze E.P. The biologically active triterpenoid glycosides from *Fatsia japonica* (Thunb.) Decne. et Planch.) cultivated in Georgia. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(10):77–80. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-10-15>

REFERENCES

1. Svanidze N.T., Badzhelidze L.S., Badzhelidze A.Sh. i dr. Agrokoremdacii po vyrashchivaniyu *Fatsia japonica* (Thunb.) Decne. et Planch. vo vlazhnoj subtropicheskoj zone Zapadnoj Gruzii // V kn.: Kemertelidze E.P. Fitohimicheskoe i rastenievodcheskoe issledovanie nekotoryh rastenij, proizrastayushchih v Adzharii. Tbilisi: Izd-vo NAN Gruzii. 2010. S. 83–86.
2. Aoki T. Structures and biosynthetic sequence of triterpenoid saponins of *Fatsia japonica* // J. Sci. Hiroshima Univ. Ser. A. 1980. V. 44. № 1. C. 199.
3. Tomimori T., Kuza H. On the Saponins from the Zeawes of *Fatsia japonica* Decne et Planch. // Yakugaku Zasshi. 1979. V. 99. № 1. P. 92.
4. Tonemura M., Takamura K. Studies on the Saponin in *Fatsia japonica* Decne et Planch. // Yakugaku Zasshi. 1975. V. 95. № 1. P. 2.
5. Aoki T., Tanio V., Suga T. Triterpenoid saponins from the flower buds of *Fatsia japonica* // Phytochemistry. 1976. № 15. P. 781; 1978. № 17. P. 771; 1981. № 20. P. 7, 168.
6. AS № 4282347 (SSSR). Sposob polucheniya saponinov iz fatsii yaponskoj, proyavivshih protivovospalitel'nyu aktivnost' / Z.S. Kemoklidze, G.E. Dekanosidze, E.P. Kemertelidze, A.I. Bereznyakova, V.A. Volkovoj, M.E. Lokteva.
7. Hakamori S. A rapid permetidation of glycolipid and polysacchakide catalysed by methylsulfenil carbonil in dimethyl sulfoxide // J. Biochem. (Tokyo). 1964. V. 55. P. 205.
8. Bereznyakova A.I. Otchet o nauchno-issledovatel'skoj rabote izucheniya farmakologicheskoy aktivnosti i bezvrednosti triterpenovyh saponinov iz rastitel'nogo syr'ya Gruzii. Har'kov. 1987. 95 s.
9. Kemertelidze E.P., Kemoklidze Z.S., Dekanosidze G.E., Bereznyakova A.I. Triterpenovye glikozidy *Fatsia japonica*, kul'tiviruemoj v Gruzii i ih farmakologicheskie svojstva // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2001. № 35. S. 24–27.
10. Getia M., Mshvildadze V., Pichette A., Dekanosidze G. Development of Analytical Procedure for the Quantification of «Fatsiflogin» // IOSR. Journal of Pharmacy. 2017. V. 7. Is. 3. version 1 (March). P. 96–99.