

იოველ ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი

ხელნაწერის უფლებით

ტაბიძე ბადრი

Cyclamen adzharicum Pobed. – აჭარული ყოჩივარდას ტრიტერპენული
გლიკოზიდების შესწავლა

15.00.02 – ფარმაცევტული ქიმია და ფარმაკოგნოზია

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

ფარმაცევტულ მეცნიერებათა კანდიდატის
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:
საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის
აკადემიკოსი, ფარმაცევტულ მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი
ე. ქემერტელიძე

თბილისი - 2006

შინაარსი

შესავალი

ლიტერატურული მიმოხილვა

თავი 1

ბმ.

1.1 თანამედროვე ლიტერატურული მონაცემები ტრიტერპენული გლიკოზიდების სტრუქტურული თავისებურებებისა და ბიოლოგიური აქტივობის შესახებ 8

1.2 ლიტერატურული მონაცემები *Cyclamen L.* – ყოჩივარდას გვარის შესახებ 21

ექსპერიმენტული ნაწილი

თავი 2.

2.1 ობიექტები და კვლევის მეთოდები 33

2.2 *Cyclamen adzharicum Pobed.* – ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენული გლიკოზიდების ქიმიური გამოკვლევა 36

2.2.1 ტრიტერპენული საპონინების თვისობრივი შედგენილობა 36

2.2.2 ყოჩივარდას ტუბერების მეთანოლიანი ექსტრაქტის გამოკვლევა 40

2.2.3 ყოჩივარდას ტუბერებიდან ტრიტერპენული საპონინების ჯამის მიღება 42

2.2.4 ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების დაყოფა ინდივიდუალურ ნივთიერებებად 44

2.2.5 ინდივიდუალური ტრიტერპენული გლიკოზიდების სტრუქტურის დადგენა 47

2.2.6 ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული (HPLC) ანალიზი 88

2.2.6.1 HPLC ანალიზის პირობები და ტრიტერპენული საპონინების შედგენილობის განსაზღვრა 88

2.2.6.2 ტრიტერპენული საპონინების H P L C რაოდენობრივი განსაზღვრა

2.3 ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინების ბიოლოგიური აქტივობის
გამოკვლევა 99

2.3.1 ბიოლოგიური კვლევისათვის ობიექტების მომზადება 99

2.3.2 ბიოლოგიური აქტივობის განსაზღვრა 100

დასკვნები 110

ლიტერატურა 113

დანართი

შესავალი

მცენარეულ ნივთიერებათა ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კლასის ტრიტერპენული საპონინების (გლიკოზიდების) შესწავლისადმი ინტერესი ბოლო წლებში მოწინავე ქვეყნებში განსაკუთრებით გაიზარდა მათი მრავალმხრივი ბიოლოგიური აქტივობის გამო, მედიცინაში და სხვა დარგებში გამოყენებისათვის.

წინამდებარე შრომა საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტში 60-იანი წლებიდან დაწყებული კვლევების გაგრძელებას წარმოადგენს საქართველოს ფლორიდან ტრიტერპენული საპონინების შემცველი მცენარეების გამოვლინებისა და ქიმიური შესწავლის მიმართულებით.

ნაშრომი, რომელიც ჩვენში ფართოდ გავრცელებული, ტრადიციულ მედიცინაში სხვადასხვა დანიშნულებით გამოყენებული მცენარის *Cyclamen adzharicum Pobed.* - ყოჩივარდას შესწავლას ეძღვნება უთუოდ აქტუალურია.

კვლევის მიზანი და ამოცანები:

- საქართველოში გავრცელებული ყოჩივარდას სახეობების *Cyclamen vernum Sweet.* და *Cyclamen adzharicum Pobed.* – ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების შედგენილობის შედარებითი გამოკვლევა;

- ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების ჯამის გამოყოფა, ინდივიდუალურ კომპონენტებად დაყოფა და სტრუქტურების დადგენა;

- ყოჩივარდას ტუბერებიდან ტრიტერპენული საპონინების მიღების ეფექტური ხერხის და რაოდენობრივი ანალიზის მეთოდის შემუშავება;

- ყოჩივარდას საპონინების ბიოლოგიური აქტივობის გამოკვლევა;

- გამოვლინებული ფარმაცოლოგიური მოქმედების მქონე სავარაუდო სამკურნალო პრეპარატის ნორმატიულ-ტექნიკური დოკუმენტაციის შედგენა.

შრომის მეცნიერული სიახლე:

- დადგენილია *Cyclamen vernum* და *C. adzharicum* ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების თვისობრივი ქიმიური შედგენილობის იდენტიფიკაცია. ისინი არანაკლებ 17 გლიკოზიდით არიან წარმოდგენილნი;

- *Cyclamen adzharicum*-ის ტუბერების საპონინების რთული ჯამიდან იზოლირებულია 9 ინდივიდუალური გლიკოზიდი: ციკლამენი D, F, G, K, L, M, N, P, Q

თანამედროვე ფიზიკურ-ქიმიური და სპექტრული მეთოდებით დადგენილია მათი ქიმიური სტრუქტურები. ციკლამენი F და M ახალი ორგანული ნივთიერებები აღმოჩნდნენ. ღირსშესანიშნავია ის გარემოება, რომ ციკლამენი F-ის აგლიკონი ახალ ტრიტერპენულ გენინს წარმოადგენს;

- მოწოდებულია ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინების სუფთა ჯამის გამოყოფის ეფექტური ხერხი;

- შერჩეულია ყოჩივარდას ტრიტერპენული გლიკოზიდების მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული (HPLC) ანალიზის პირობები და მოწოდებულია მათი რაოდენობრივი განსაზღვრის მაღალმგრძობიარე, კარგად აღწარმოებადი მეთოდიკა;

- გამოვლენილია ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინების ჯამის და ინდივიდუალური გლიკოზიდების მაღალი ფუნქციური ეფექტურობა და ძლიერი არასპეციფიკური ციტოტოქსიური აქტივობა;

- ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტის ბიოლოგიური კვლევების განყოფილებაში პროფ. გედევანიშვილის ხელმძღვანელობით, ყოჩივარდას გლიკოზიდების ჯამიდან მწვავე და რეციდივული პარანაზალური სინუსიტების სამკურნალო სავარაუდო პრეპარატია მომზადებული კლინიკური აპრობაციისათვის „ყოჩივარდინის,, სახელწოდებით.

შრომის პრაქტიკული მნიშვნელობა:

- მოწოდებულია ტრიტერპენული საპონინებით მდიდარი მცენარე *Cyclamen adzharicum Pobed.* – ყოჩივარდა, რომლის საექსპლუატაციო ბუნებრივი რესურსები საქართველოში მნიშვნელოვანი რაოდენობითაა აღრიცხული;

- გადაწყვეტილია ყოჩივარდას ტუბერებიდან ტრიტერპენული საპონინების მიღებასთან დაკავშირებული ძირითადი საკითხები, კერძოდ: შესწავლილია ქიმიური შედგენილობა, შემუშავებულია საპონინების გამოყოფის ოპტიმალური ხერხი, მოწოდებულია ტრიტერპენოიდების ანალიზის საიმედო მეთოდიკა, რაც მათი ხარისხის კონტროლს უზრუნველყოფს;

- შემუშავებულია ყოჩივარდას ტრიტერპენული გლიკოზიდებიდან მომზადებული სავარაუდო სამკურნალო პრეპარატის „ყოჩივარდინის,, მიღების ტექნოლოგია და სტანდარტიზაციის მეთოდიკა;

- შედგენილი და დამტკიცებულია დროებითი ფარმაკოპეის სტატიები მცენარეულ ნედლეულზე და პრეპარატ „ყოჩივარდინზე,,.

სადისერტაციო ნაშრომი შესრულებულია საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტის სამეცნიერო-კვლევითი გეგმით, მიმართულებით: „ბუნებრივი (მცენარეული) ნედლეულის ფიტოქიმიური შესწავლა და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების გამოვლინება,,.

სადისერტაციო შრომის შედეგები გამოქვეყნებულია 4 სტატიაში; მასალები მოხსენებულია 3 სამეცნიერო კონფერენციაზე..

გულითად მალობას ვუხდით ფარმაცევტულ მეცნიერებათა დოქტორს ბატონ **გ. დეკანოსიძეს** დისერტაციაზე მუშაობის პერიოდში გაწეული დახმარებისათვის.

ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინების ქიმიური სტრუქტურების დადგენა და ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლა განხორციელდა საფრანგეთში, მარსელის ხმელთაშუა ზღვის უნივერსიტეტის ფარმაცევტული ფაკულტეტის ფარმაკოგნოზიის კათედრაზე და მარსელის პოლ სეზანის უნივერსიტეტის bmr კვლევების ლაბორატორიაში. მადლობას ვუხდით აღნიშნული ლაბორატორიების მთელს კოლექტივს **გ. ბალანსარდის** და **რ. ფოდის** ხელმძღვანელობით გაწეული დახმარებისა და თანადგომისათვის.

ლიტერატურული მიმოხილვა

თ ა ვ ი 1.

1.1 თანამედროვე ლიტერატურული მონაცემები ტრიტერპენული გლიკოზიდების სტრუქტურული თავისებურებებისა და ბიოლოგიური აქტივობის შესახებ

ტრიტერპენული საპონინები (გლიკოზიდები) მცენარეთა მეორეული მეტაბოლიტების ფართოდ გავრცელებულ ერთ-ერთ მნიშვნელოვან კლასს წარმოადგენენ და მრავალმხრივი ბიოლოგიური აქტივობის გამო მათი შემცველი სამკურნალო საშუალებები გამოყენებას პოულობენ მედიცინაში.

ყველა ზედაპირულად აქტიურ, ქაფის წარმოქმნის უნარის მქონე ნივთიერებას საპონინს უწოდებდნენ, მაგრამ საპონინების გლიკოზიდური ბუნების და მოლეკულის აგლიკონური ნაწილის ქიმიური სტრუქტურის დადგენის შემდეგ, მათ სამ ძირითად ჯგუფად ყოფენ: ტრიტერპენული საპონინები, სტეროიდული საპონინები და სტეროიდული ალკალოიდები. სტეროიდული საპონინები ძირითადად გავრცელებულნი არიან ერთლებნიან ანგიოსპერმებში, სტრუქტურაში შეიცავენ C₂₇ სპიროსტანულ ან ფუროსტანულ ჩონჩხს (აგლიკონს), ხოლო ტრიტერპენული საპონინები ორლებნიან ანგიოსპერმებში ბიოსინთეზირდებიან, აგლიკონის მრავალფეროვანი C₃₀ ჩონჩხით. ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, დღემდე გამოყოფილი და დახასიათებულია ასეულობით გენინის ნაწარმი ათასზე მეტი ტრიტერპენული გლიკოზიდი, რომელთა სტრუქტურას ძირითადად საფუძვლად უდევთ ტეტრა- და პენტაციკლური აგლიკონები.

ტეტრაციკლურს მიეკუთვნებიან დამარანის (I), ლანოსტანის (II), ჰოლოსტანის (III) და ციკლოარტანის (IV) ტიპის აგლიკონები [79]. შესწავლილი ტეტრაციკლური გლიკოზიდების უმეტესობა დამარანის ნაწარმია. მგამოყოფილი და დახასიათებულია 20S,24S-ეპოქსიდამარანის და მისი 3-აცეტატის, 3β,12β,23S,25-ტეტრაჰიდროქსი-20S,24S-ეპოქსიდამარანის, 3β,20S,21-ტრიჰიდროქსი-25-მეტოქსიდამარან-23-ენის, 19-ოქსო-3β,20S,21-ტრიჰიდროქსი-25-ჰიდროპეროქსიდამარან-23-ენის, ლოტოგენინის, 11α-აცეტოქსი-20S-ჰიდროქსიდამარან-24-ენ-3-ონის, 11α,20S-დიჰიდროქსიდამარან-24-ენ-3-ონის, 11α-აცეტოქსიდამარან-24-ენ-3β,20S-დიოლის, 3,19-ეპოქსიდამარან-20(22)E-ენ-3α,11α,23R,24R,25-პენ-ტოლის, 3,19-ეპოქსიდამარან-20(22)E,25-დიენ-3α,11α,23R,24S-

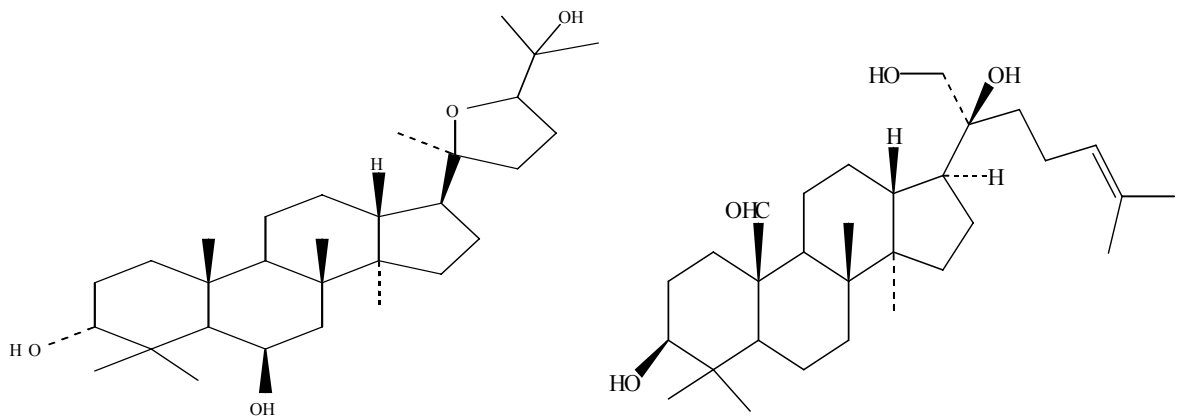
ტეტროლის, 24R,25-ეპოქსი-11 α ,23R-დიჰიდროქსი-3-ოქსოდამარან-20(22)E-ენ-19-ალი, 24R,25-ეპოქსი-11 α ,23R-დიჰიდროქსიდამარან-20(22)E-ენ-3-ონი, 11 α ,23R,24S-ტრიჰიდროქსიდამარან-20(22)E,25-დიენ-3-ონის ნაწარმი გლიკოზიდები [80,109,111,128,152,169,182,195,217]. შესწავლილია შემდეგი გენინები: 3 β ,20S,21-ტრიჰიდროქსიდამარან-24-ენ-19-ალი, 16,22-ეპოქსი-24-მეთილი-დენდამარან-15 α ,16 α ,20 β -ტრიოლი, დამარან-24-ენ-3 β ,6 α ,12 β ,17 α ,20S-პენტო-ლი და სხვა [39,68,182].

დამარანის ტიპის გლიკოზიდები ფართოდ არიან გავრცელებული არალიასებრთა (*Araliaceae*) ოჯახის მცენარეებში, ჟენშენის (*Panax*) სხვადასხვა სახეობებიდან გამოყოფილია ნოტოგინსენოზიდები, გინსენოზიდები, მალონილ-გინსენოზიდები, მაჟონოზიდები და სხვა [74,101,115,198,221,232]. მსგავსი ტიპის ნივთიერებები აღწერილია გოგრისებრთა (*Cucurbitaceae*) ოჯახის წარმომადგენლებში: *Bolbostemma paniculatum*, *Luffa operculata* [110,124] და სხვა მრავალი. ხბოლო წლებში გამოყოფილია საინტერესო სტრუქტურის აგლიკონი 23(24 \rightarrow 25)აბეო-20R,24-დიჰიდროქსიდამარან-3-ონი *Dysoxylum cauliflorum*-იდან. 21,23R-ეპოქსიტირუკალ-7,24-დიენ-21S-ეტოქსი-3 β -ოლი, 21,23R-ეპოქსიტირუკალ-7,24-დიენ-21S-მეტოქსი-3 β -ოლი, 21,23R-ეპოქსი-ტირუკალ-7,24R-დიენ-3 β ,21-დიოლი, 24S,25-დიჰიდროქსიტირუკალ-7-ენ-3-ონი, 21,24R-ეპოქსი-25-ჰიდროქსიტირუკალ-7-ენ-3-ონი, ადიანტუტირუკალენ A, 23R,24R,25-ტრიჰიდროქსიტირუკალ-7-ენ-3-ონი და მათი შემცველი გლიკოზიდები შესწავლილია *Sapindus mukorossi*, *Owenia cepiodora*, *Adiantum venustum*, *Castela texana*-დან [35,82,136,151,154,193].

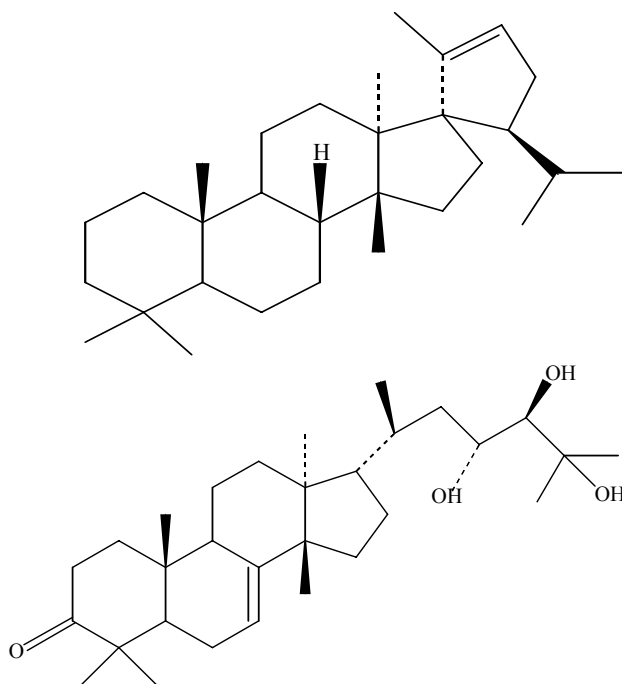
ასევე ფართოდაა გავრცელებული ციკლოარტანის ტიპის გლიკოზიდები. უზბეკეთის მეცნიერებათა აკადემიის მცენარეულ ნივთიერებათა ქიმიის ინსტიტუტში, აგრეთვე, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტში *Asragalus*-ის სხვადასხვა სახეობებიდან 150-მდე ციკლოარტანული აგლიკონი და გლიკოზიდია გამოყოფილი – ციკლოდისექტოზიდების, ციკლოკანტოზიდების, ციკლოგლობიციპოზიდების, ციკლოორბიკოზიდების, ციკლოსივერსიგენოზიდების, ციკლოარალიზიდების, ციკლოგალეგინო-ზიდების, მაკროფილოსაპონინის და სხვა სახელწოდებით [9,15,160,190,203,234-239,248], *Cimifuga foetida*-ს და *Cimifuga simplex* მიწისზედა ნაწილებში აღმოჩენილია გლიკოზიდები – ციმიფოე-ტიზიდები და ციმიციფუგენოლი, 24-ჰიდროქსი-24-მეთილენციკლოარტან-3-ონის, 23-ჰიდროქსი-3-ოქსოციკლო-არტან-24-ენ-26-ის

მჟავას და 3β,23-დიჰიდროქსი-ციკლოარტან-24-ენ-26-ოს მჟავას ნაწარმები შესწავლილია *Mangifera indica*-დან, გენინების – ციკლოტრიკუსპიდოგენინ A, B და C –ს გლიკოზიდები გამოყოფილია *Trichosanthes tricuspidata*-დან [3,8,94,162]. ნორციკლოარტანები – 27-ნორციკლოარტან-3,25-დიონი, 25,26,27-ტრისნორ-3-ოქსოციკლოარტან-24-ალი, 24,25,26,27-ტეტრანორ-3-ოქსოციკლოარტან-23-ალი და 3β-ჰიდროქსი-27-ნორციკლოარტან-24-ონი შესწავლილია *Tillandsia usneoides* და *Bryonia dioica* -დან [4,27].

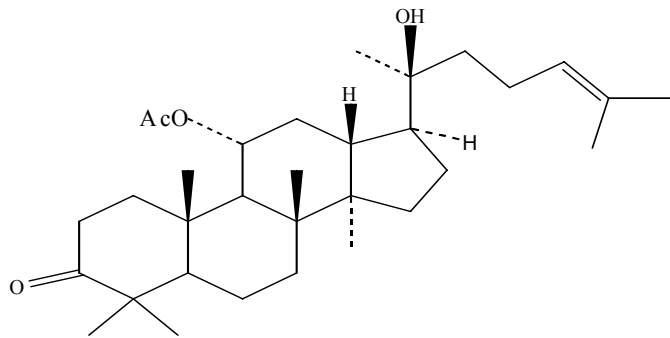
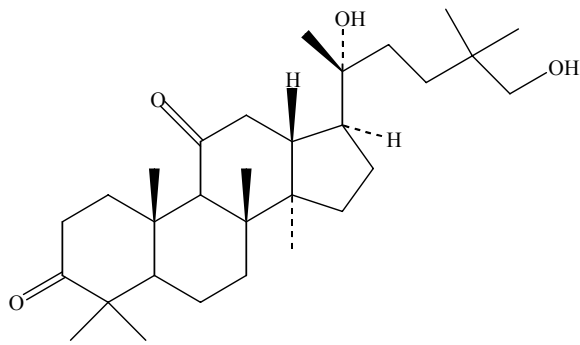
დამარანის ტიპის გენინები



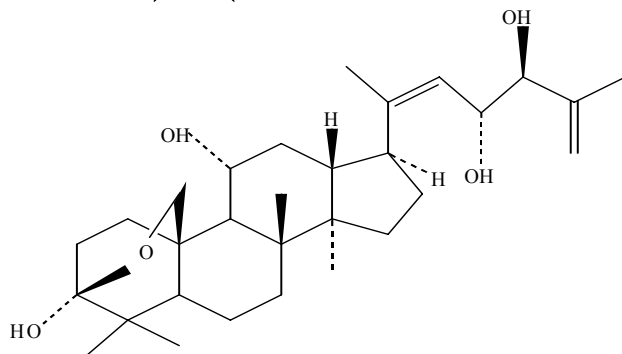
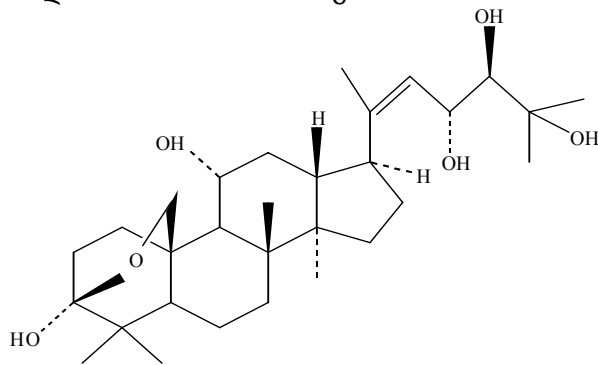
20S,24S-ეპოქსიდამარანი 3β,20S,21-ტრიჰიდროქსიდამარან-24-ენ-19-ალი



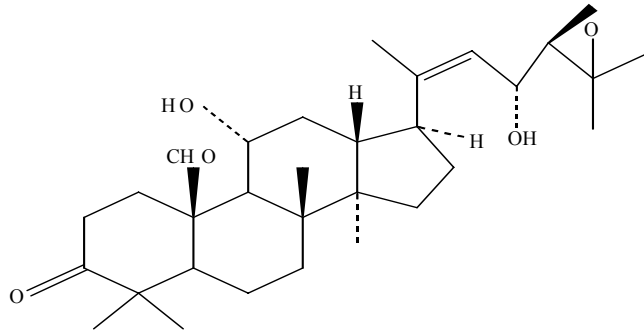
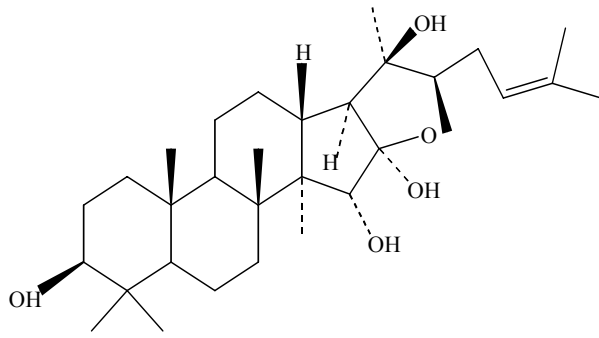
ადიანტუტირუკალენ A 23R,24R,25-ტრიჰიდროქსიტირუკალ-7-ენ-3-ონი



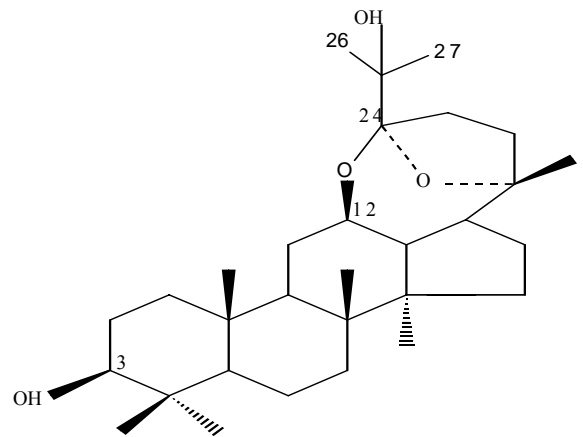
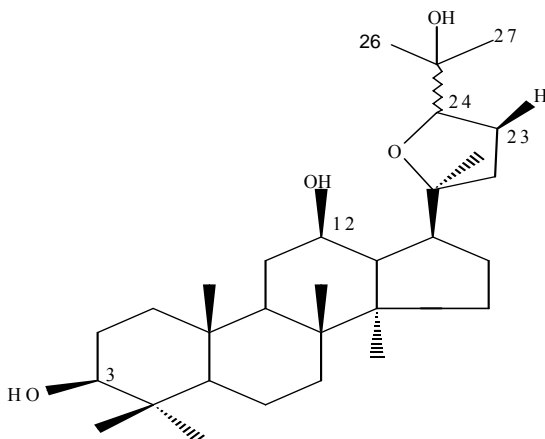
23(24→25)აბეო-20R,24-დიჰიდროქსი- 11 α -აცეტოქსი-20S-ჰიდროქსიდამარან-
 დამარან-3-ონი 24-ენ-3-ონი



3,19-ეპოქსიდამარან-20(22)E-ენ- 3,19-ეპოქსიდამარან-20(22)E,25-დიენ-
 3 α ,11 α ,23R,24R,25-პენტოლი 3 α ,11 α ,23R,24S-ტეტროლი

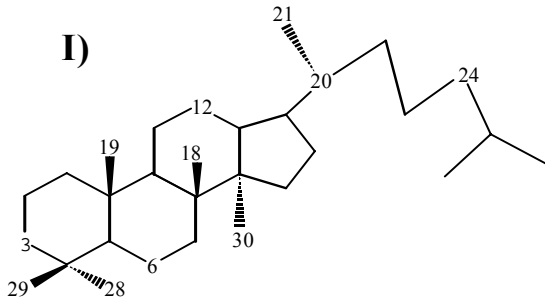


ლლოტოგენინი 24R,25-ეპოქსი-11 α ,23R-დიჰიდროქსი-3-ოქსოდამარან-20(22)E-ენ-19-ალი

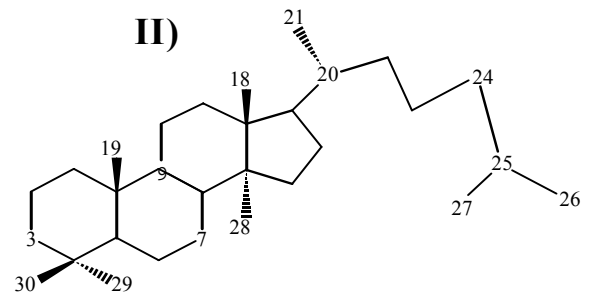


(20S,24S)-20,24-ეპოქსიდამარან- (12R,20S,24S)-20,24;20,12-დიეპოქსი-3 β ,12 β ,25-ტრიოლი დამარან-3 β ,25-დიოლი

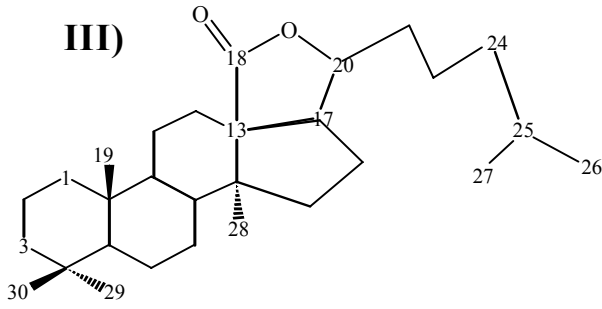
ტეტრაციკლური აგლიკონები



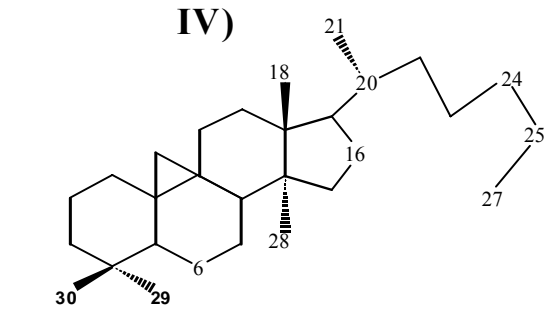
დამარანის ტიპი



ლანოსტანი

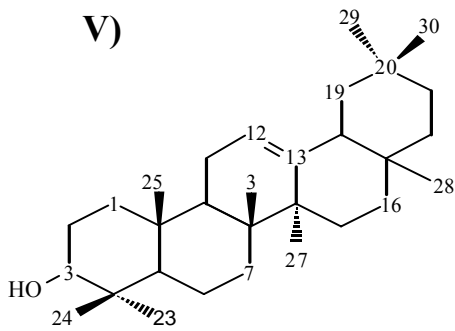


ჰოლოსტანი

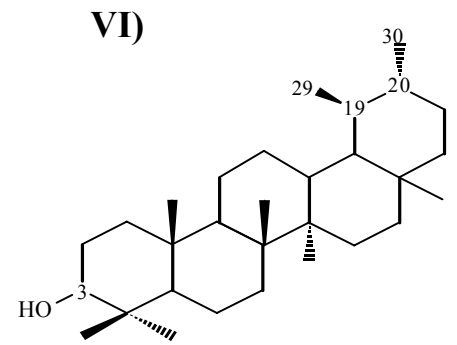


ციკლოარტანი
(9,19-ციკლოლანოსტანი)

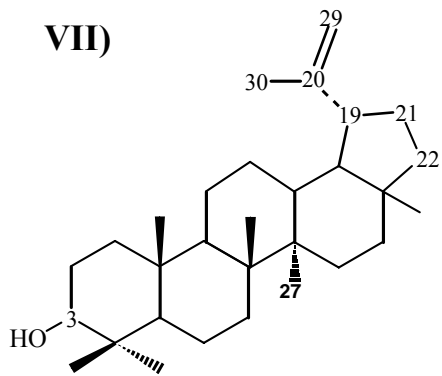
პენტაციკლური აგლიკონები



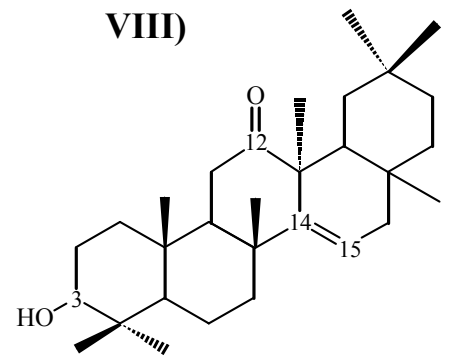
β-ამირინის ტიპი
(ოლქანანი)



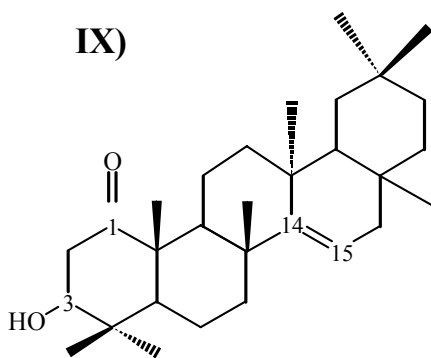
α-ამირინის ტიპი
(ურსანი)



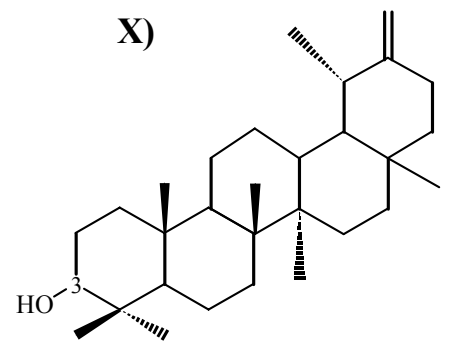
ღუპეოლის ტიპი
(ღუპანი)



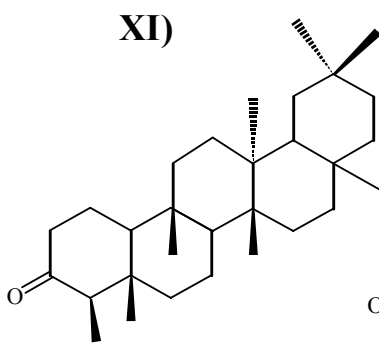
ტარაქსაროლი
(ტარაქსარანი)



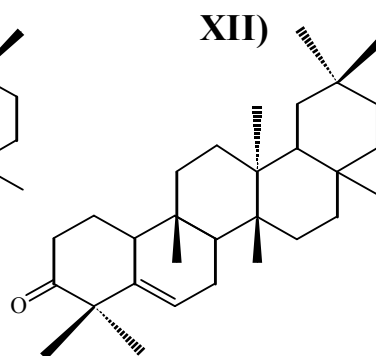
ტარაქსეროლი
(ტარაქსერენი)



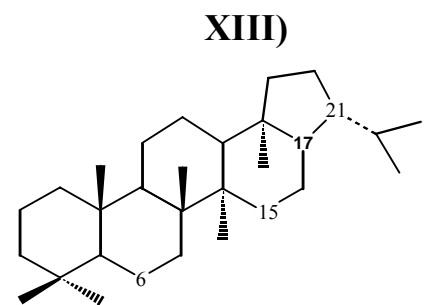
ტარაქსასტეროლი
(ტარაქსასტანი)



ფრიდელინი
(ფრიდელანი)



გლუტინონი
(გლუტინანი)



ჰოპანი

ლანოსტანის ტიპის გლიკოზიდები – ლაქტიპოზიდები A-D, 24-მეთილენლანოსტ-9(11)-ენ-3 α -ოლი, 3 β -აცეტოქსილანოსტან-8,24-დიენ-11ონი, ლანოსტ-9(11)-ენ-3 α ,24S,25-ტრიოლი, 24-მეთილენლანოსტ-8-ენ-2 β ,3 β ,21-ტრიოლი, 24(E)-3,4-სეკო-9 β H-ლანოსტა-4(28),7,24-ტრიენ-3,26-დიოის-მჟავა, ფომეფიცინისმჟავა

A-E დასხვა მრავალი გამოყოფილია *Laetiporus versiporus, Quercus oliena, Ficus fistulosa, Holothuria scabra, Larix kaempferi, Polyalthia lancilimba, Fomitopsis pinicola, Ganoderma applanatum, Abies koreana, Fomes officinalis*-დან [98,126,157,186,189,201,211,219,220,222], ლანოსტან-ლაქტონები და ნორლანოსტანი საპონინები შესწავლილია *Abies sibirica, Ectyoplasia ferox* და სხვა მცენარეებში [23,250]. ჰოლოსტანის ტიპის გლიკოზიდები: ფრონდოზიდი D, ექსიმისოზიდი A და სხვა გამოყოფილია *Cucumaria frondosa, Psolus eximius*-დან, ლანოსტანის და ჰოლოსტანის ტიპის ტრიტერპენული გლიკოზიდები ფართოდაა გავრცელებული ზღვის ორგანიზმებში [19,89,100,103,213].

პენტაციკლური რიგის ტრიტერპენოიდები აგლიკონის სტრუქტურის მიხედვით შემდეგ ძირითად კლასად იყოფიან: β -ამირინის (ოლენანნი) (V), α -ამირინის (ურსანი) (VI) და ლუპეოლის (ლუპანი) (VII). შედარებით იშვიათად გვხვდებიან აგლიკონები ჰოპანი (XIII), ტარაქსაროლი (VIII), ტარაქსეროლი (IX), ტარაქსასტეროლი (X), ფრიდელინი (XI), გლუტინონი (XII) და მათი გლიკოზიდები.

პენტაციკლური ტრიტერპენოიდებიდან ყველაზე გავრცელებულია β -ამირინის ტიპის საპოგენინების ოლენანოლის მჟავისა და ჰედერაგენინის გლიკოზიდები, რომლებიც აღმოჩენილია *Araliaceae, Sapindaceae, Leguminosae, Labiateae, Ranunculaceae, Chenopodiaceae, Dipsacaceae, Berberidaceae* და სხვა ოჯახის მცენარეებში [1,28,40,88,92,96, 105,113,121,138-140,147,149,156,168,177,216,224,225,229].

ბოლო წლებში აღწერილია ოლენანის ტიპის აგლიკონები: 24-ჰიდროქსიტერმინოლის მჟავა, ოლენან-11,13(18)-დიენ-1 β ,3 β ,22 β -ტრიოლი, ჯასქვინის ლაქტონი, 11 α ,12 α -ეპოქსი-3 β -ჰიდროქსიოლენან-28,13 β -ოლიდი, 3 β ,16 α ,23,28-ტეტრაჰიდროქსიოლენან-11,13(18)-დიენ-30-ოის მჟავა, 3 β -ჰიდ-როქსი-22-ოქსოლენან-11,13(18)-დიენ-29-ოის მჟავა, 3 β ,15,23-ტრიჰიდრო-ქსიოლენან-12-ენ-16-ონი, 2 β ,3 β ,16 α -ტრიჰიდროქსიოლენან-12-ენ-28,21 β -ოლიდ-23-ოის მჟავა, 2 β ,3 β ,6 β ,16 α -ტეტრაჰიდროქსიოლენან-12-ენ-28-ოის მჟავა, 22 α -აცეტოქსი-საიკოგენინი G, 21 β -ჰიდროქსისაიკოგენინი F, 16-კეტოსაიკოგენინი F, 30-ჰიდროქსისაიკოგენინი F, 30-ოქსოსაიკოგენინი F, 3 α -ჰიდროქსი-21-ოქსოლენან-9(11),12-დიენ-28-ოის მჟავა, ბუპლეუროგენინი B, ოლენან-18-ენე-3 β ,11 α ,16 β ,23,28-პენტოლი, 3 β ,16 α -დიჰიდროქსიოლენან-12-ენე-28,30-დიოის მჟავა, ოლენან-12-ენე-1 β ,3 β ,11 α ,28-ტეტრაოლი, 11 α -მეტოქსი-ოლენან-12-ენე-1 β ,3 β ,28-ტრიოლი, 2 β ,3 β ,6 β ,28-ტეტრაჰიდროქსი-ოლენან-12-ენ-23-ოის მჟავა, 6 β ,28-დიჰიდროქსი-3-ოქსოლენან-12-

ენ-23-ოს მჟავა, ოლეან-12-ენე-3,15,16,21,22,28-ჰექსაოლი, A-სეკო გენინი [22,41,46,66,73,90,97,90,122,132-135,144,146,174,185,206,214,228].

ლიტერატურაში აღწერილია β-ამირინის ტიპის სხვა აგლიკონებიც როგორებიცაა: ანაგალიგენინი, გიპსოგენინი, საიკოგენინი, ქვილაის მჟავა, კამელიაგენინი, პრესენეგენინი, ბარინგტოგენოლი, ბეტულინის მჟავა, პროტოესციგენინი, ეხინოცისტის მჟავა, ზანის მჟავა, ფიტოლაკაგენის მჟავა, სერჟანის მჟავა, ბარიგენოლი, სოიასაპოგენოლი, ცინხოლის მჟავა, 13β,28-ეპოქსი-16-ოქსო-ოლეანან-3β,30-დიოლი, 3β-ჰიდროქსი-13β,28-ეპოქსი-16-ოქსო-ოლეანან-30-ალი, ბეიოგენინი, 2β-ჰიდროქსი-ოლეანოლის მჟავა, 12α,13α-ეპოქსი-ოლეანოლის მჟავა, 16-O-აცეტილ კამელიაგენინი A, 16-O-აცეტილ პრიმულაგენინი A, A₁-ბარიგენოლი, არჯუნოლის მჟავა, ანგელოილბარინგტოგენოლი, ანგელოილპროტოესციგენინი, 3β-ჰიდროქსი-30-ნორ-ოლეან-12,20(29)-დიენ-28-ოს მჟავა, ბეტულონის მჟავა, 3β-ჰიდროქსი-30-ნორ-ოლეან-12,19-დიენ-28-ოს მჟავა, მოროლის მჟავა და სხვა [17,38,42,45,53,54,58,60,61,64,67,70,76,77,81,83,84,86,87,91,102,104,125,137,143, 145,148,158,174,180,181,183,184,187,188,204,205,207,208,227,230].

ნორ-ოლეანანის, 24-ნორ-ოლეანანის და 27-ნორ-ოლეანანის ტიპის გლიკოზიდები აღწერილია *Acanthopanax japonicus*, *Salvia carduacea*, *Zygophyllum gaetulum* და სხვა მცენარეებიდან, ხოლო ოლეანანის ტიპის ლაქტონური გლიკოზიდები გამოყოფილია *Albizia gummifera* და *Ilex kudincha* – დან [11,44,161,164,173].

α-ამირინის (ურსანი) ტიპის აგლიკონებიდან აღსანიშნავია 1α,2α, 3β,19α-ტეტრაჰიდროქსიურს-12-ენ-28-ოს მჟავა, 3β-ჰიდროქსიურს-5-ენ-28-ოს მჟავა, 3β,19α-დიჰიდროქსიურს-5,12-ენ-28-ოს მჟავა (უნკარგენინი D), 1β-ჰიდროქსი-2-ოქსოპომოლის მჟავა, 2α,3β,23-ტრიჰიდროქსიურს-12,19(29)-დიენ-28-ოს მჟავა, 3β-ჰიდროქსიურს-20-ენ-28-ოს მჟავა, ურს-12-ენე-3β,22α,30-ტრიოლი, Lპომოლის და ურსოლის მჟავა, ქვინოვის მჟავა, პიროქვინოვის მჟავა და მათი გლიკოზიდები [32,37,43,95,116,119, 173,173¹,178,191,202,226].

24-ნორურსანის, 27-ნორურსანის, 28-ნორურსანის, 30-ნორურსანის გლიკოზიდები და ნორურსან ლაქტონები აღწერილია *Ilex kudincha*, *Zygophyllum coccineum*, *Calotropis gigantea*, *Mangifera indica*, *Eucommia ulmoides*-დან [5,10,69,155].

ლუპანის ტიპის პენტაციკლური გლიკოზიდები გამოყოფილია *Pulsatilla chinensis*, *Peganum nigellastrum*, *Garcinia subelliptica*, *Rhus typhina*, *Cnidioscolus vitifolius*, *Arenaria filicaulis*, *Acanthopanax koreanum*, *Pulsatilla koreana* და სხვა მრავალი მცენარიდან [12,21,29,36,55,127,141,163,179]. სულფირებული ლუპანის გლიკოზიდები, ნორლუპანის და ტრინორლუპანის წარმოებულები იზოლირებულია *Arenaria filicaulis*, *Melaleuca leucadendron*, *Koelpinia linearis*, *Diospyros maritime*, *Nerium oleander*-დან [16,106,107,114,196].

ლიტერატურაში აღწერილია ჰოპანის გლიკოზიდები – დიპლაზიო-ზიდი III და IV, სუკკულენტოზიდი A , B, C, D და F, გლინუზიდი D, E, F, G და H, ლოტოიდეზიდი A, B, C, D, E და F. 24-ნორჰოპანის და ნეოჰოპანის წარმოებული გლიკოზიდები გამოყოფილია *Diatenopteryx sorbifolia*, *Fucus pumila* და სხვა [18,31,56,71,169,170,153,167].

იშვიათად გავრცელებული გენინების: ტარაქსასტანის, ტარაქსერანის, ციკლოტარაქსერანის, ფრიდელინის, ნორფრიდელანის გლიკოზიდები აღმოჩენილია *Ficus mikrocarpa*, *Herrania cuatrecasana*, *Paeonia Suffruticosa*, *Syzgium formosanum*, *Galphimia glauca*-ში [30,33,123,159,210].

ტრიტერპენული გლიკოზიდების სტრუქტურაში ძირითადი მონომეტირება: გლუკოზა, გალაქტოზა, რამნოზა, ქსილოზა, არაბინოზა, გლუკურონის და გალაქტურონის მეჯვები, შედარებით იშვიათად გვხვდება აპიოზა, რიბოზა, ქვინოვოზა, ფუკოზა და ალოზა. დეზოქსიმეტირის შემცველი გლიკოზიდი - კოტშიოზიდი გამოყოფილია *Aspilia kotschyi*-დან [93].

ტრიტერპენული გლიკოზიდები წარმოდგენილია მონო-, ბის- და ზოგჯერ ტრიდესმოზიდების სახით. გლიკოზიდების უმრავლესობაში გენინთან 2-6 შაქრია მიერთებული განტოტვილი ან ხაზოვანი სახით. ცნობილია 9, 10 და 11 შაქრიანი გლიკოზიდებიც. მონოდესმოზიდებში შაქროვანი ჯაჭვი უმეტესად დაკავშირებულია C₃ ნახშირბადის ატომთან, C₂₈ –თან მონოსაქარიდული ჯაჭვით მონოდესმოზიდები გამოყოფილია *Centella asiatica*, *Cussonia barteri* და ზოგიერთი სხვა მცენარიდან [51,78,165,171,233,258].

ტრიტერპენული გლიკოზიდები მრავალმხრივი ბიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური ეფექტურობებით ხასიათდებიან.

დადგენილია ტრიტერპენული საპონინების მკვეთრად გამოხატული ციტოტოქსიური და სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობა ადამიანის ორგანიზმის სხვადასხვა ტიპის სიმსივნური უჯრედების მიმართ. *Symplocos chinensis* და *Aralia dasyphylla*-ს საპონინები ამჟღავნებენ მნიშვნელოვან აქტივობას KB (საყლაპავის ეპიდერმული კარცინომა) და HeLa-S₃ (თავის ტვინის კარცინომა) უჯრედებზე, *Ficus microcarpa*-ს ფესვების ტრიტერპენოიდები HONE-1 (ცხვირ-ხახის კარცინომა), KB და HT-29 (ნაწლავის კარცინომა) უჯრედების მიმართ, ხოლო *Acacia victoriae* და *Acacia concinna* Wall. გლიკოზიდები T-უჯრედის ლეიკემიის და HT-1080 ფიბროკარცინომაზე ეფექტურობით ხასიათდებიან. აღწერილია გლედისტიოზიდების და კონტორტი-სილიოზიდების A-G ციტოტოქსიური აქტივობა HL-60 (ლეიკემია), BACL2F5 (მაკროფაგები), EL-4 (ლიმფომა), L-929 (ფიბრობლასტები) უჯრედებზე. საინტერესო ციტოტოქსიური აქტივობით გამოირჩევიან *Pulsatilla koreana*, *Panax ginseng*, *Panax notoginseng*, *Hedera colchica* K. Koch, *Silene fortunei* Vis., *Liquidamber styraciflua*-ს და სხვა საპონინები [12,13,34,62,75,85,171,175,192,194,212,223,231].

ლიტერატურაში აღწერილია კალოპანაქსსაპონინ A-ს, პიქტოზიდ A-ს, ლონიცეროზიდ C-ს, ესცინის, იზოესცინის და დეზაცილესცინის, აგრეთვე ურსანის, ოლეანანის და დამარანის ტიპის სხვა საპონინების ანთების საწინააღმდეგო ეფექტურობა [59,112,117,209].

აღსანიშნავია ჟენშენის გლიკოზიდების: გინსენოზიდები Rb₃ და Rc, მაჟონოზიდი R₂, ნოტოგინსენოზიდები O, P, Q, S, T და ოლეანოლის მჟავას და გლუკურონიდ-მონოდესმოზიდების მაღალი ჰეპატოპრო-ტექტორული აქტივობა [99,197,218].

Cimicifuga racemosa-ს, *Crataegus pinatifida*-ს და სხვა ტრიტერპენოიდებისათვის დამახასიათებელია ადამიანის იმუნოდეფი-ციტურ ვირუსზე (HIV) ზემოქმედება, ხოლო *Clematis tangutica*-ს და *Phytolacca tetramera*-ს საპონინები გამოირჩევიან ფუნგიციდური ეფექტურობით [50,57,142,176].

ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები ტრიტერპენული საპონინების ანტივირუსული, ანტიბაქტერიული, ანტიმიკრობული, ანტიპროტოზოული და მრავალი სხვა ეფექტურობის შესახებ. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტის მკვლევარების მიერ *Hedera colchica*-დან მიღებულია

ბრონქოსპაზმოლიზური პრეპარატი „კავსურონი,, *Fatsia japonica*-დან ანთებისაწინააღმდეგო და რევმატიზმის სამკურნალო პრეპარატი „ფაციფლოგინი,, ხოლო ჩაის – *Thea sinensis* თესლებიდან გამოყოფილი თეასაპონინები ვაქცინების ადიუვანტად, პარფიუმერიაში და მაღალ-ხარისხოვანი სამედიცინო ფოტომასალების წარმოებაში გამოიყენებიან [52,63,124,240,249,260].

ამგვარად, შევეცადეთ უახლესი ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით გაგვეკეთებინა მოკლე მიმოხილვა ტრიტერპენული საპონინების გავრცელების, სტრუქტურული თავისებურებების და ბიოლოგიური ეფექტურობების შესახებ.

1.2. ლიტერატურული მონაცემები *Cyclamen L.*- ყოჩივარდას გვარის შესახებ

Cyclamen L.-ის გვარი ფურისულასებრთა (*Primulaceae*) ოჯახს მიეკუთვნება და 50-ზე მეტ სახეობას აერთიანებს, რომელთაგან საქართველოში გავრცელებულია 5:

1. Pentagallum O. Schwarz

- *Cyclamen colchicum* (Albov) Albov [*C. europaeum L. var. colchicum* Albov; *C. vernum Sweet var. abchasicum* (Medw. & Kusn.) Menits.]

2. Helicocaulon O. Schwarz

- *Cyclamen vernum Sweet [C. coum Mill. Subsp. Caucasicum (C. Koch) O. Schwarz p.p.]*
- *Cyclamen coum Mill.*
- *Cyclamen adzharicum Pobed. [C. coum Mill. Subsp. Caucasicum (C. Koch) O. Schwarz p.p.]*
- *Cyclamen abchasicum (Medw. ex Kusn.) Kolak. [C. coum Mill. var. abchasicum Medw. ex Kusn.; C. coum Mill. subsp. caucasicum (C. Koch) O. Schwarz p.p.] [252,259,261].*

ყოჩივარდას სამშობლოდ მცირე აზიასა და საბერძნეთს თვლიან, თვით სახელწოდება *Cyclamen* ბერძნული წარმოშობისაა, „Cyclos,, მრგვალს ნიშნავს და მცენარეს მრგვალი ტუბერების გამო ეწოდა.

Cyclamen-ის სახეობები მრავალწლოვანი ბალახოვანი მცენარეებია მოზრდილი მრგვალი ტუბერებით, მომრგვალო ან კვერცხისებური ფოთლებით, მარტოული ყვავილებით, 5-ნაკვთიანი ჯამით. სახეობები ერთმანეთისაგან განსხვავდებიან ყვავილის ფერით და გვირგვინის ზომით, ასევე ყვავილობისა და ნაყოფობის პერიოდებით. არჩევენ თეთრ-, ყვითელ-, ვარდისფერ-, წითელ- და მუქ

წითელყვავილა ყოჩივარდებს, რომელთა უმეტესობა თებერვალ-მარტში ყვავილობს და მაის-ივნისში ნაყოფიანობს. გავრცელებულნი არიან ალპურ მდელოებსა და მთიან ტყეებში. ყოჩივარდები შხამიანი და დეკორატიული მცენარეებია [252,256,259,261,262].

საქართველოში მოზარდი სახეობები გვხვდება რცხილნარსა და წიფნარებში, ღია ფერდობებზე, მთის ქვედა და შუა სარტყელში, ტყეებსა და ბუჩქნარებში. ზაფხულში ყოჩივარდებს მიწისზედა ნაწილი არ ემჩნევათ, ისინი ტუბერებში ინახავენ რამდენიმე ფოთოლს და შემოდგომაზე, როდესაც სხვა მცენარეებისათვის ვეგეტაცია წყდება, ყოჩივარდები ფოთლებს და კოკრებს ივითარებენ, რომლებიც იშლებიან დეკემბერ-თებერვალში. ეს ყოჩივარდებისათვის დამახასიათებელი თავისებურებაა. ერთი მცენარის ტუბერი 50-მდე ყვავილს იძლევა, მრავლდება როგორც თესლებით, ისე ტუბერებით.

Cyclamen-ის სახეობები ტრიტერპენულ საპონინებს და სხვა ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს შეიცავენ [24,172,245,251]. მცენარის ტუბერებში, ფოთლებში და ყვავილებში დადგენილია ტანინების, ფისების, ლიპიდების, C ვიტამინის და ოლიგოსაქარიდების არსებობა [20,118,131,254].

ინტენსიური კვლევები *Cyclamen*-ის გვარის მცენარეთა ტრიტერპენოიდების შესწავლის მიმართულებით 60-იანი წლებიდან იწყება Tschesche-ს, Dorchai-ს, Reznicek-ის, Barton-ის და თანაავტორების მიერ. მათ შრომებში აღწერილია ყოჩივარდას გენინების სტრუქტურული მრავალფეროვნება და თავისებურებანი. ერთ-ერთ გენინს ციკლამირეტინი წარმოადგენს, რომელიც მოლეკულაში შეიცავს ერთ ალდეჰიდის, ორ მეორეულ და ერთ პირველად ჰიდროქსილის ჯგუფს. ციკლამირეტინი β -ამირინის დიჰიდროქსი-ალდეჰიდო წარმოებულია და მისი ქიმიური სტრუქტურა განისაზღვრება, როგორც 3 β ,16 α ,28-ტრიჰიდროქსი- β -ამირინ-25-ალ (I). ყოჩივარდას სახეობებში ფართოდ გავრცელებული გენინებია: ციკლამირეტინი AA, C, D და ციკლამიგენინი A, A¹, A², B, C და D. იშვიათ გენინს წარმოადგენს პრიმულაგენინი A. ციკლამირეტინ A-თვის დამახასიათებელია 13 β ,28-ეპოქსი ჯგუფის არსებობა, C-16-თან მეორეული ჰიდროქსილის და C-30 მდგომარეობაში ალდეჰიდის ჯგუფის მიერთება (II). ციკლამირეტინ D-ს ციკლამირეტინ A-სგან განსხვავებით 13 β ,28-ეპოქსი ჯგუფი არ გააჩნია და გენინის C-17 ატომთან მიერთებულია ჰიდროქსილი (III), ხოლო ციკლამირეტინ C-ს ქიმიური

სტრუქტურა განისაზღვრება, როგორც 30 α -ეტოქსი-28,30-ეპოქსიოლენ-12-ენ-3 β ,16 α -დიოლი (IV). ციკლამირეტინი C ციკლამიგენინ C-ს იდენტურია (IV), ხოლო ციკლამიგენინი A¹-ს სტრუქტურა (30 β -ეტოქსი-28,30-ეპოქსიოლენ-12-ენ-3 β ,16 α -დიოლი) ციკლამიგენინ A და A₁-ის მსგავსია (V) და ციკლამიგენინი C იზომერს წარმოადგენს. ციკლამიგენინ B-თვის დამახასიათებელია C-16 ატომთან კეტო-, C-30-თან ალდეჰიდის ჯგუფის მიერთება და მისი ქიმიური სტრუქტურაა- 13 β ,28-ეპოქსი-16,30-დიოქსო-ოლენან-3 β -ოლი (VI). ციკლამიგენინი D – 30,30-დიმეტოქსიეგიცერინი ციკლამიგენინ B-ს დიმეთილაცეტალია (VII), ხოლო ციკლამიგენინი A² 30(29) ნორეგიცერინს წარმოადგენს (IX). პრიმულაგენინ AA-ს (X) ციკლამირეტინ DD-სგან განსხვავებით C-30 ატომთან ალდეჰიდის ჯგუფი არ გააჩნია. აღნიშნული ავტორების მიერ, *Cyclamen europaeum L.*-დან (*C. purpurascens*) გამოყოფილია გლიკოზიდები ციკლამინი, საპონინი C და საპონინი D [14,47-49,199,200,170].

1997-1998 წლებში საინტერესო შრომები გამოქვეყნდა *Cyclamen coum* და *Cyclamen mirabile*-ს ტრიტერპენული საპონინების შესახებ. თურქი მკვლევარების Calis და Yayli-ს (თანაავტორებთან ერთად) მიერ აღწერილია რამდენიმე ახალი რთული სტრუქტურის ტრიტერპენული გლიკოზიდი - ციკლამინორინი, ციკლაკოუმინი, მირაბილინი, მირაბილინ ლაქტონი, კოუმოზიდი A, კოუმოზიდი B და სხვა. იზოლირებულია შემდეგი გენინები: 13 β ,28-ეპოქსი-3 β ,16 α -დიჰიდროქსი-ოლენ-30-ალი (XI), 13 β ,28-ეპოქსი-3 β ,16 α ,23-ტრიჰიდროქსი-ოლენ-30-ალი (XII), 3 β ,16 α ,28-ტრიჰიდროქსი-ოლენ-12-ენ-30-ოის მჟავა (XIII) და 3 β ,16 α -დიჰიდროქსი-ოლენ-12-ენ-30,28-ლაქტონი (XIV) [25,26,214,215].

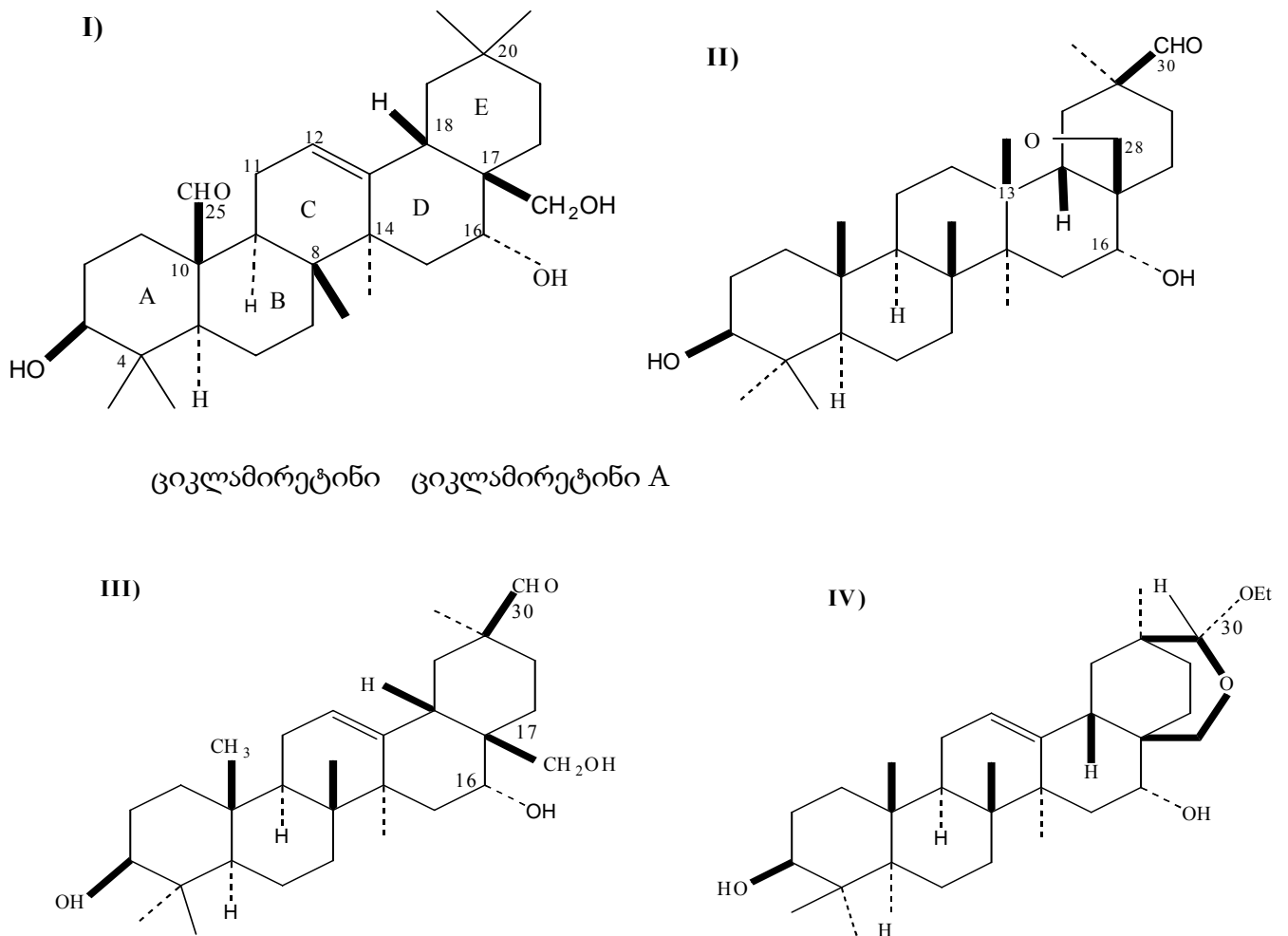
დეტალურადაა შესწავლილი ყოჩივარდას სამი სახეობის *C. neapolitanum*, *C. graecum* და *C. hederifolium* -ის ტრიტერპენული გლიკოზიდები და აგლიკონები. აღნიშნული მცენარეებიდან გამოყოფილი და დახასიათებულია ციკლამირეტინ A-ს წარმოებული გლიკოზიდები ციკლამინი, დეზგლუკოციკლამინი I, დეზგლუკოციკლამინი II, იზოციკლამინი, აგრეთვე გენინები: ციკლამიტერინი AA, C, D და ციკლამიგენინი A¹, C და *Cyclamen*-ის სახეობებში იშვიათად გავრცელებული აგლიკონი – პრიმულაგენინი A [6,7,72,170]. გარდა აღნიშნულისა, გლიკოზიდები ციკლამინი, დეზგლუკოციკლამინი I და იზოციკლამინი ფართოდ გავრცელებულ

გენინებთან ერთად გამოყოფილია *C. africanum*, *C. persicum*, *C. balearicum*, *C. pseudibericum*, *C. cypricum*, *C. cilicicum*, *C. repandum*, *C. rhodium*, *C. creticum* [170].

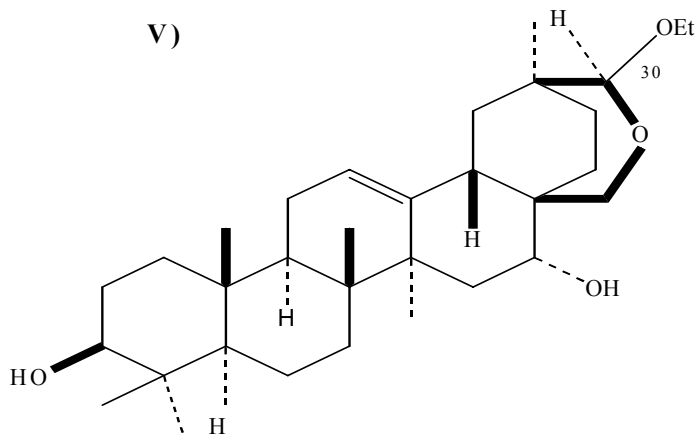
ლიტერატურაში აღწერილი *Cyclamen*-ის სახეობებიდან გამოყოფილი ტრიტერპენოიდები დადგენილი სტრუქტურებით მოყვანილია ცხრილ 1.1-ში.

არსებობს მონაცემები *Cyclamen*-ის გვარის მცენარეთა ბიოლოგიური აქტივობის შესახებ. აღწერილია *Cyclamen persicum*-ის სპირტიანი ექსტრაქტის მნიშვნელოვანი ინჰიბიტორული ზემოქმედება ადამიანის კარცინომას უჯრედებზე. საპონინებს აღმოაჩნდათ ჩასახვის საწინააღმდეგო ეფექტურობა [108,166]. ბიოლოგიურ ექსპერიმენტებში ნაჩვენებია, რომ *C. adzharicus* და *C. ibericum*-ის საპონინები სისხლში ქოლესტერინის დონეს ამცირებენ [243,255].

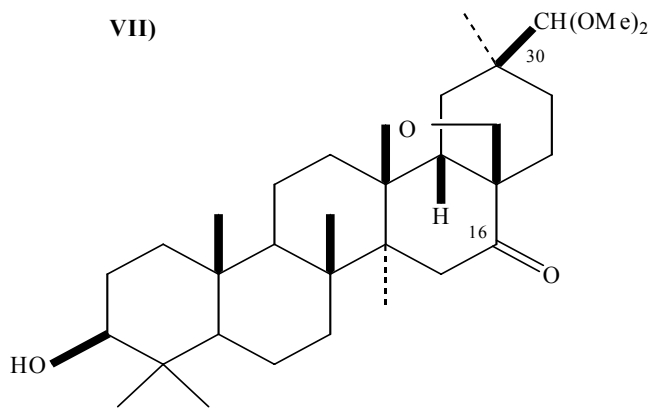
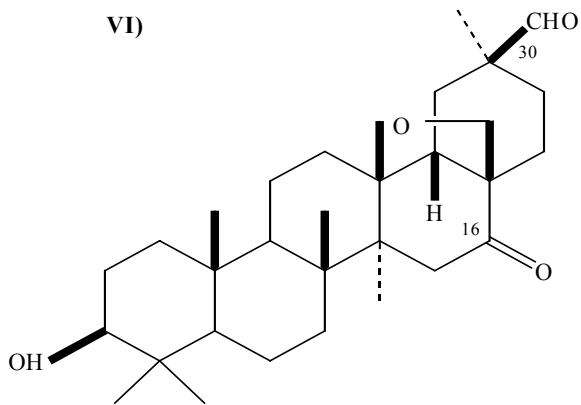
Y*Cyclamen* L.-ის ტრიტერპენული აგლიკონები



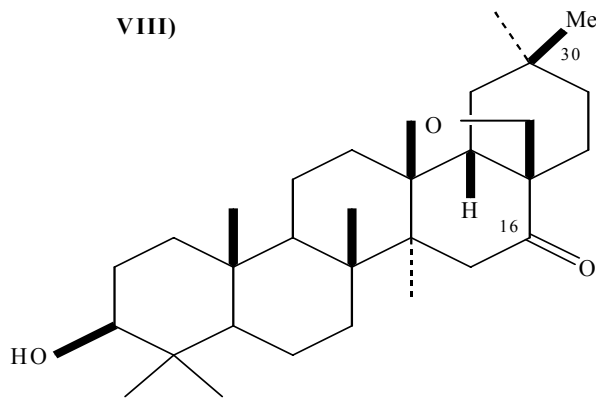
ციკლამირეტინი D ციკლამირეტინი C (ციკლამიგენინი C)



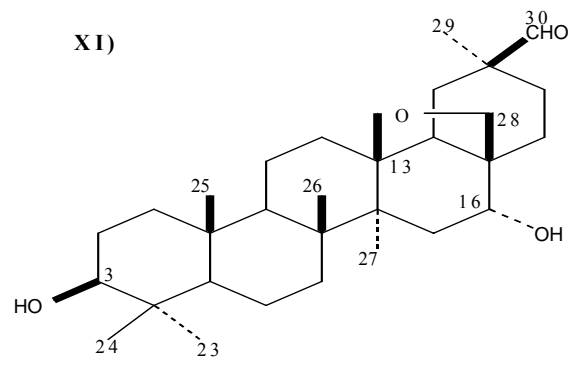
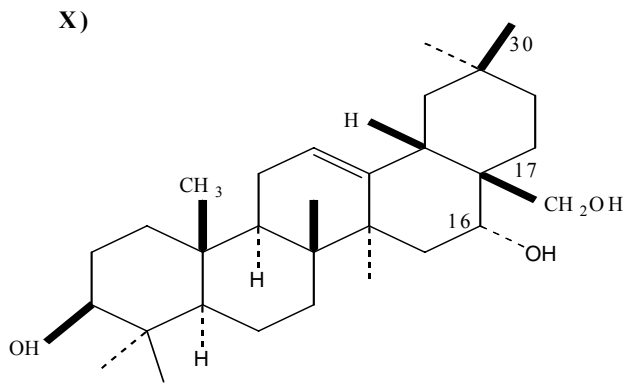
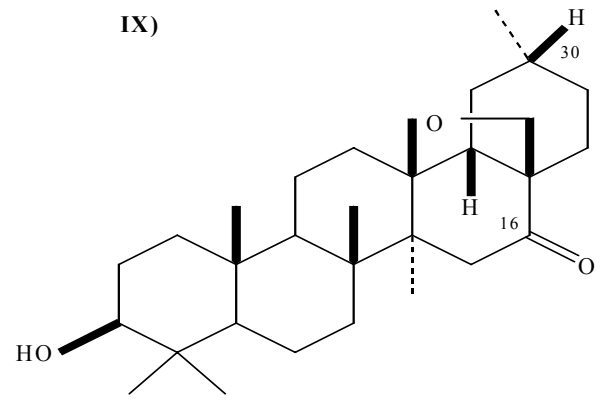
ციკლამიგენინი A¹ (ციკლამიგენინი A და A₁)



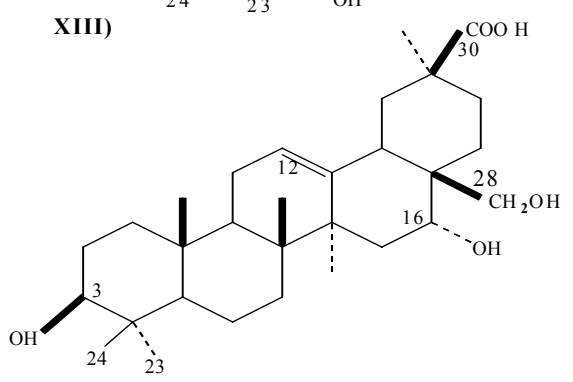
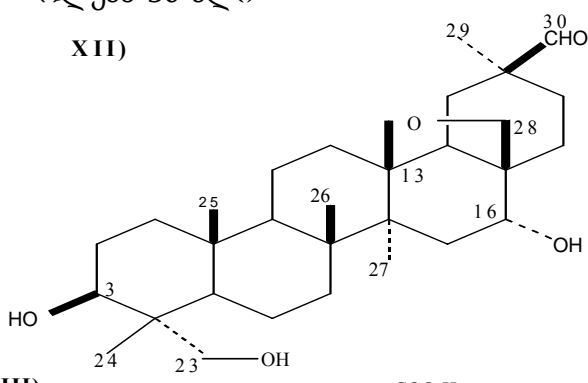
ციკლამიგენინი B ციკლამიგენინი D



E
ეგვიტერინი ციკლამიგენინი A²

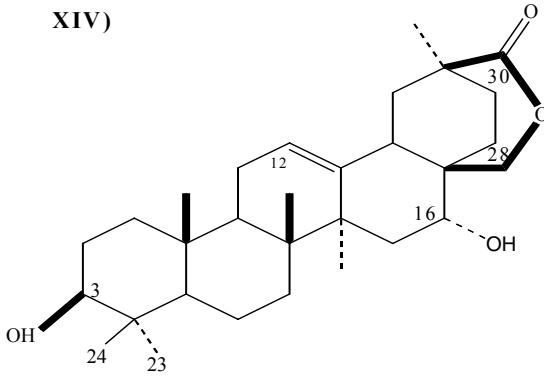


პრიმულაგენინი A 13β,28-ეპოქსი-3β,16α-დიჰიდროქსი-
ოლეან-30-ალი



13β,28-ეპოქსი-3β,16α,23-ტრიჰიდროქსი-ოლეან-30-ალი 12-ენ-30-ოის მჟავა
3β,16α,28-ტრიჰიდროქსი-ოლეან

XIV)



3β,16α-დიჰიდროქსი-ოლეან
12-ენ-30,28-ლაქტონი

Cyclamen ibericum-ის საპონინები მოქმედებენ გულ-სისხლძარღვოვან სისტემაზე, მნიშვნელოვნად ზრდიან კაპილარების განვლადობას, ასევე, ფართოდ გამოიყენებიან კოსმეტიკურ კომპოზიციებში [129,244].

C. europaeum-ს ტუბერებიდან ესპანეთში, ფირმა HARTINGTON BUSINESS S.L.-ში ვ. მქედლიძის მიერ მიღებული იქნა ლიოფილური ექსტრაქტი, რომელიც სინუსიტების სამკურნალო მაღალი ეფექტურობით ხასიათდება [150]. ამის საფუძველზე, შ.პ.ს „ივერიაფარმა“, აწარმოებს პრეპარატს „სინუფორტე“-ს სახელწოდებით.

ხალხურ მედიცინაში ყოჩივარდას სხვადასხვა დაავადებების სამკურნალოდ იყენებენ, კერძოდ: რევმატიზმის, პოდაგრას, ნევრალგიის, თავის ტკივილების, ფრონტიტის, ჰაიმორიტის, ტონზილიტების და სხვა [253,256,257,262,].

ცხრილი 1.1

Cyclamen L.-ის სახეობების ტრიტერპენული გლიკოზიდები

სახეობა	გლიკოზიდის ტრივ. სახელწოდება	აგლიკონი	ნახშირწყლოვანი ნაწილი	ლიტერატურა
2	3	4	5	6
C. europaeum	ციკლამინი	ციკლამირეტინი A	3-[D-Glc(1β3)]-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap	[1 4,199,200]
	საპონინი C (დეზგლუკო ციკლამინი I)	ციკლამირეტინი A	3-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap	[4 7-49]
	საპონინი D (დეზგლუკო ციკლამინი II) საპონინი	ციკლამირეტინი A	3-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap	[4 9]
C.	ციკლამინი	ციკლამირეტინი A	--	[2]

	neapolitanum, C. graecum C. hederifolium	დეზგლუკოციკლამინი I დეზგლუკოციკლამინი II იზოციკლამინი 3	ციკლამირეტინი A ციკლამირეტინი A ციკლამირეტინი A ციკლამირეტინი A 4	3-[D-Glc(1β3)]-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap 3-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap 3-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap 3-[D-Glc(1β6)]-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap 5	00] [6, 7,72,170] 6
	C. coum C. mirabile 2	კოუმოზიდი A კოუმოზიდი B ციკლაკოუმინი ციკლამინორინი მირაბილინლაქტონი ციკლამინორინი დეზგლუკოციკლამინი 3	3β,16α-დიჰიდროქსი-ოლეან-12-ენ-30,28-ლაქტონი 3β,16α-დიჰიდროქსი-ოლეან-12-ენ-30,28-ლაქტონი 3β,16α,23-ტრიჰიდროქსი-13β,28-ეპოქსი-ოლეან-30-ალ ციკლამირეტინი A 3β,16α-დიჰიდროქსი-ოლეან-12-ენ-30,28-ლაქტონი ციკლამირეტინი A ციკლამირეტინი A 4	3-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap 3-D-Glcp(1β6)-[L-Arap(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap 3-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap 3-[D-Glcp(1β2)]-[D-Glcp(1β4)]-L-Arap 3-[D-Xylp(1β2)]-[D-Glcp(1β6)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap 3-[D-Glcp(1β2)]-[D-Glcp(1β4)]-L-Arap 3-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap 5	[2 14] [2 15] [2 5] [2 5] [2 5] [2 6] [2 6] 6
		ციკლაკოუმინი ციკლამინი იზოციკლამინი	3β,16α,23-ტრიჰიდროქსი-13β,28-ეპოქსი-ოლეან-30-ალ ციკლამირეტინი A ციკლამირეტინი A	3-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap 3-[D-Glc(1β3)]-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-Glcp(1β2)]-L-Arap 3-[D-Glc(1β6)]-[D-Xylp(1β2)]-D-Glcp(1β4)-[D-	[2 6] [2 6] [2 6]

		მირაბილინი		Glc(1 β 2)]-L-Arap	
			3 β ,16 α ,28- ტრიპი- დროქსიოლენ- 12-ენ-30-ოს მჟავა	3-[D-Xylp(1 β 2)]-[D- Glc(1 β 6)]- D-Glc(1 β 4)-[D- Glc(1 β 2)]-L-Arap	[2 6]
0	C. africanum	ციკლამინი			
	C. persicum				
1	C. balearicum	დეზგლუკოც იკლამინი I	ციკლამი რეტინი A	3-[D-Glc(1 β 3)]-[D- Xylp(1 β 2)]-D-Glc(1 β 4)-[D- Glc(1 β 2)]-L-Arap	[1 70]
2	C. pseudiberic.				
3	C. cypricum	იზოციკლამი ნი	ციკლამი რეტინი A	3-[D-Xylp(1 β 2)]-D- Glc(1 β 4)- [D-Glc(1 β 2)]-L- Arap	[1 70]
4	C. cilicum	გლიკოზიდი B	ციკლამი რეტინი A		[1 70]
5	C. repandum	(დეზგლუკო ციკლამინი I)		3-[D-Glc(1 β 6)]-[D- Xylp(1 β 2)]-D-Glc(1 β 4)-[D- Glc(1 β 2)]-L-Arap	
6	C. rhodeum		ციკლამი რეტინი A		[2 47]
	C. creticum			3-[D-Xylp(1 β 2)]-D- Glc(1 β 4)- [D-Glc(1 β 2)]-L- Arap	
	C. vernum Sweet.				

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ქუთათელაძის სახელობის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტში ფარმ. მეცნ. კანდიდატმა თ. ხვედელიძემ დაიწყო მუშაობა საქართველოში მოზარდი ყოჩივარდას სახეობების ფიტოქიმიური შესწავლის მიმართულებით [257]. ჩატარებული კვლევებით დადგინდა ტუბერებში საპონინების შემცველობა. ეთერზეთები და ანტოციანები ნაპოვნია *C. vernum* და *C. adzharicum*-ის ყვავილებში, C ვიტამინი აღმოჩენილია ფოთლებში. ყოჩივარდას ტუბერებიდან მიღებულ იქნა ტრიტერპენული საპონინების ჯამი, შესწავლილ იქნა ტუბერების ანატომიური აგებულება და საპონინების დაგროვების დინამიკა.

ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტის ფიტოქიმიის განყოფილებაში შემდგომი ღრმა კვლევები გაგრძელდა *Cyclamen vernum sweet.*—ქართული ყოჩივარდას შესწავლის მიმართულებით.

C. vernum-ის ტუბერებიდან მიღებული საპონინების ჯამი არანაკლებ 14 ტრიტერპენული გლიკოზიდისაგან შედგება. პოლარობის ზრდის მიხედვით მათ ციკლამენი A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, Q ეწოდათ. ინდივიდუალური სახით იზოლირებულია ერთი საპონინი – გლიკოზიდი B (ციკლამენი G), რომლისთვისაც მოწოდებულია შემდეგი ქიმიური სტრუქტურა: 3 β -[O- β -D-Xylp(1 β 2)]-O- β -D-

Glc(1→4)-[O-β-D-Glc(1→2)]-α-L-Arap-16α-ჰიდროქსი-13β,28-ეპოქსი-ოლეან-30-ალი [247]. მსგავსი სტრუქტურის გლიკოზიდი პირველად აღწერილი იყო Tschesche-ს მიერ 1969 წელს *C. europaeum*-დან დეზგლუკოციკლამინი I-ის სახელწოდებით [200].

C. vernum-ის ტუბერებიდან მიღებული საპონინების ჯამის მაღალი ანთების საწინააღმდეგო აქტივობა დადგენილია ხარკოვის ფარმა-ცევტული ინსტიტუტის პათოლოგიის კათედრაზე ა. ბერეზნიაკოვას მიერ [240,246]. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტის ბიოლოგიური კვლევების განყოფილებაში მ. გედევანიშვილის ხელმძღვანელობით შესწავლილი იქნა ყოჩივარდას საპონინების გავლენა ნორმალურსა და სიმსივნურ უჯრედებზე. მიკროსკოპულმა გამოკვლევებმა აჩვენა სიმსივნური უჯრედების პლაზმური მემბრანების ნაკლები რეზისტენტობა საპონინის დამაზიანებელი მოქმედების მიმართ ნორმალურ უჯრედებთან შედარებით [241,242].

Cyclamen vernum-ის მსგავსად, საქართველოში ფართოდ გავრცელებულ სახეობას წარმოადგენს *Cyclamen adzharicum Pobed.* – აჭარული ყოჩივარდა. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტის ფარმაკობო-ტანიკური ექსპედიციების მიერ, ასლან ნაკაიძის ხელმძღვანელობით, ხელვაჩაურის და ქობულეთის რაიონებში შესწავლილია მცენარის მნიშვნელოვანი გავრცელება. გამოკვლეულ ადგილებში ტუბერების ყოველწლიური საექსპლუატაციო მარაგი 5 ტონა ნედლ მასას უნდა შეადგენდეს.

ამგვარად, ყოჩივარდა საკმაოდ ფართოდაა გავრცელებული ჩვენს ქვეყანაში, ამავდროულად ტრიტერპენული გლიკოზიდების მდიდარი და საინტერესო წყაროა, ამიტომაც მისი ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების შემდგომი ქიმიური შესწავლა, მათი ბიოლოგიური აქტივობის განსაზღვრა უთუოდ აქტუალური ამოცანაა, რაც წინამდებარე შრომის საგანს წარმოადგენს.

ექსპერიმენტული ნაწილი

თ ა ვ ი 2

2.1 ობიექტები და კვლევის მეთოდები.

საკვლევი ნედლეული

Cyclamen adzharicum Pobed. და *Cyclamen vernum Sweet.* ტუბერები შეგროვილი იყო საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ქუთათელაძის სახელობის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტის ფარმაცობოტანიკური ექსპედიციების მიერ ა. ნაკაიძის ხელმძღვანელობით აჭარის რეგიონში, სოფელ ციხისძირში. ნედლეულს ვასუფთავებდით მიწისაგან, ვაცილებდით კანს. ვიკვლევდით ნედლ ან ბუნებრივ პირობებში, ჩრდილში, კარგად განიავებულ ადგილას და მიკროტალღოვან ღუმელში გამშრალ მასალას. გამოყენების წინ ტუბერებს ვაწვრილმანებდით.

2. თხელფენოვანი ქრომატოგრაფირებისთვის (თფქ) ვიყენებდით სილუფოლს „Silica gel 60 F 254,, (Merck), აგრეთვე, სილიკაგელის ფირფიტებს დამაგრებული შრით „KCK,, „L,, (ნაწილაკების ზომა < 0,05 მმ) და LS 5/40.

სვეტურ ქრომატოგრაფირებას (sq) ვახდენდით სილიკაგელზე: L100/160 და L40/100, Silica gel 60 (0,04-0,063) (Merck). ვიყენებდით აგრეთვე ადსორბენტებს: შებრუნებული ფაზა RP-18 (Waters Sep-Pak Vac 35 cc) და MN პოლიამიდი SC6.

სილიკაგელის („KCK,,) გრანულებს ვაწვრილმანებდით ბურთულეზიან წისქვილში და ვცრიდით 0,1 მმ და 0,5 მმ საცერში. 0,05 მმ ზომის ნასვრეტებიან საცერში გამავალს ვიყენებდით თფქ, ხოლო 0,05 მმ-0,12 მმ ნაწილაკებს sq-თვის.

თფქ-თვის სილიკაგელის ფირფიტებს ვამზადებდით შემდეგნაირად: 30 გ სილიკაგელის, 2,1 გ თაბაშირის და 85 მლ წყლის ნარევეს ენერგიულად ვანჯღრევდით. მიღებული სუსპენზია გადაგვექონდა 10x18 სმ ზომის მინის ფირფიტებზე. ვაშრობდით ჰაერზე, შემდეგ ვაქტიურებდით მაშრობ კარადაში 100°C 1 სთ განმავლობაში.

3. თფქ-თვის გამხსნელთა შემდეგი სისტემები იყო

გამოყენებული:

ა) ტრიტერპენული აგლიკონებისა და გლიკოზიდებისათვის:

1) ქლოროფორმი-მეთანოლი 20:1; 25:1; 50:1; 30:1; 10:1; 5:1;

2) მეთანოლი-წყალი 60:40; 70:30; 75:25; 80:20; 90:10;

3) ქლოროფორმი-მეთანოლი-წყალი 26:14:3; 26:18:3; 65:35:8;

65:35:10; 70:25:4;

4) ეთილაცეტატი-მეთანოლი-წყალი 10:2:5;

5) ნ-ბუტანოლი-ძმარმჟავა-წყალი 5:1:4;

ბ) მონოსაქარიდებისათვის:

- 8) დიქლორმეთანი-მეთანოლი-წყალი 50:25:5;
- 9) ეთილაცეტატი-მეთანოლი-ძმარმჟავა-წყალი 65:15:25:15;
- 10) ძმარმჟავა-მეთილეთილკეტონი-მეთანოლი 1:3:1;
- 11) ნ-ბუტანოლი-აცეტონი-წყალი 40:50:10;

4. თფქ-ზე ნივთიერებათა გამომჟღავნება შემდეგი რეაქტივებით ხდებოდა:

ა) ტრიტერპენული აგლიკონებისა და გლიკოზიდების:

- 1) გოგირდმჟავას 20% სპირტიანი ხსნარი.
- 2) ფოსფორვოლფრამის მჟავას 25% სპირტიანი ხსნარი.

ბ) მონოსაქარიდების:

ნაფტორეზორცინოლის 0,2% ეთანოლიანი ხსნარის (A) და ორთოფოსფორმჟავას 85% ხსნარის (B) ნარევი ფარდობით 22:1.

5. საანალიზო ნიმუშებს ვაშრობდით ვაკუუმ-პისტოლეტში ფოსფორის ანჰიდრიდზე ტოლუოლის ან ბენზოლის დუდილის ტემპერატურაზე 4-8 სთ განმავლობაში.

6. ლღობის ტემპერატურას ვსაზღვრავდით BUCHI Melthing Point B-540 აპარატზე არანაკლებ სამჯერადი განმეორებით.

7. იწ- სპექტრებს ვიღებდით „კარლ-ცეისის,, ფირმის UR-20 სპექტროფოტომეტრზე ვაზელინის ზეთში ან KBr ტაბლეტებში.

8. ხვედრით ბრუნვას $[\alpha]^{25}_D$ ვსაზღვრავდით Perkin-Elmer model 341 პოლარიმეტრზე.

9. ექსტრაქტების და ტრიტერპენოიდებით გამდიდრებული ფრაქციების დაყოფას ვახდენდით დაბალი წნევის სითხურ ქრომატოგრაფზე - Jobin, Yvon Chromato SPAC Prep 100, შებრუნებული ფაზის RP-18 გამოყენებით 8 ბარი წნევის პირობებში. გამხსნელთა სისტემაში: მეთანოლი-წყალი გრადიენტული პირობებით.

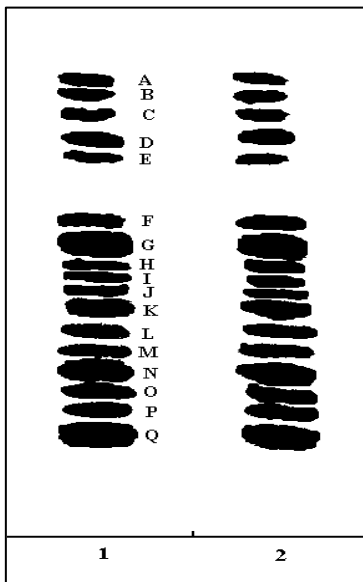
10. ყოჩივარდას ტრიტერპენოიდების თვისობრივი და რაოდენობრივი ანალიზი შესრულდა მაღალეფექტურ სითხოვან (HPLC) ქრომატოგრაფებზე: Waters 486 (UV) და Waters 996 (PDA).

11. ბირთვულ მაგნიტური რეზონანსის (bmr) ^1H და ^{13}C სპექტრებს ვიღებდით Bruker DRX-500 აპარატზე (CD_3OD , ოთახის ტემპერატურაზე, δ (მ.წ.), ტეტრამეთილენსილანი (TMS)).

2.2. *Cyclamen adzharicum* Pobed. – ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენული გლიკოზიდების ქიმიური გამოკვლევა

2.2.1 ტრიტერპენული საპონინების თვისობრივი შედგენილობა

ჩავატარეთ თბილისის შემოგარენში, დიდგორის ველზე მოზარდი *Cyclamen vernum* Sweet. და აჭარის რეგიონში მოზარდი *Cyclamen adzharicum* Pobed. ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების შედარებითი თვისობრივი ანალიზი. კანგაცლილი და დაწვრილმანებული ნედლი ტუბერების 5 გ ვუმატებდით 30 მლ მეთანოლს, ვაყოვნებდით 24 საათის განმავლობაში, შემდეგ 10 წთ ვათავსებდით ულტრაბგერით აბაზანაზე, ექსტრაქტს გადმოვწურავდით, მცენარეულ ნაშთს კვლავ ვასხამდით 30 მლ მეთანოლს და გამოწვლილვას ვაგრძელებდით მდულარე წყლის აბაზანაზე 1 საათის განმავლობაში, შეერთებულ ექსტრაქტებს ვფილტრავდით, ვასქელებდით და ვატარებდით მიღებული ნაშთების (25 მკლ რაოდენობით) თფქ ანალიზს.



სურათი 2.1. თფქ სქემა. სილუფოლი

სისტემა: ქლოროფორმი-მეთანოლი-წყალი

(26:14:3).

რეაქტივი: ფოსფორვოლფრამის მჟავას 25% სპირტიანი ხსნარი

Cyclamen adzharicum-ის ტუბერების ექსტრაქტი

2.

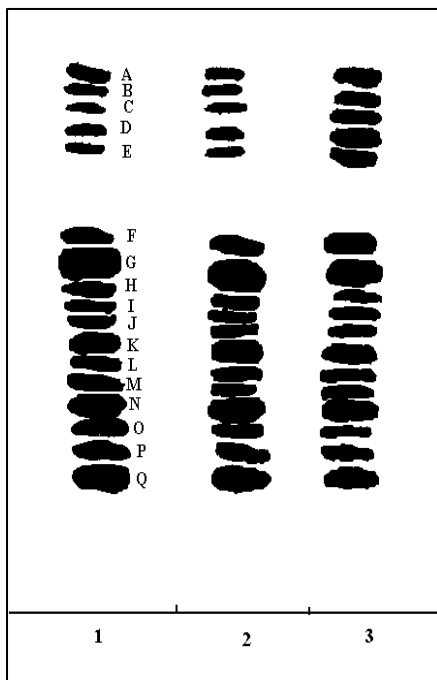
Cyclamen vernum-ის ტუბერების

ექსტრაქტი

როგორც სურ. 2.1-დან ჩანს, ყოჩივარდას ორივე სახეობის ტუბერების ტრიტერპენოიდების თვისობრივი შედგენილობა იდენტურია და წარმოდგენილია არანაკლებ 17 გლიკოზიდით, რომლებიც პოლარობის ზრდის მიხედვით A-დან Q-მდეა აღნიშნული და მათ „ციკლამენები,, ეწოდათ.

Cyclamen adzharicum ფართოდაა გავრცელებული აჭარაში, აღრიცხულია მცენარის ტუბერების მნიშვნელოვანი ბიოლოგიური რესურსი, ამიტომაც ჩვენი შემდგომი კვლევები აჭარული ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენოიდების ფიტოქიმიურ შესწავლას მივუძღვენით.

ჩავატარეთ აჭარული ყოჩივარდას ნედლი, ჰაერზე და მიკროტალღოვან ღუმელში გამშრალი ტუბერების ტრიტერპენული გლიკოზიდების შედარებითი თვისობრივი თექ ანალიზი. მიკროტალღოვან ღუმელში ტუბერებს ვაშრობდით 4-ჯერ 1-1 წთ, ექსტრაქტებს ვამზადებდით ისე, როგორც წინა შემთხვევაშია აღწერილი. ანალიზის შედეგები მოყვანილია სურათ 2.2-ზე.



სურათი 2.2. თექ სქემა. სილუფოლი სისტემა: ქლოროფორმი-მეთანოლი-წყალი (26:14:3).

რეაქტივი: გოგირდმჟავას 20% ხსნარი მეთანოლში.

1. ნედლი ტუბერების ექსტრაქტი
2. მიკროტალღოვან ღუმელში გამშრალი ტუბერების ექსტრაქტი
3. ჰაერმშრალი ტუბერების ექსტრაქტი

გამოირკვა, რომ შრობის პირობები მნიშვნელოვან გავლენას არ ახდენს ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენოიდების შედგენილობაზე. ყველა ნიმუშში ერთი და იგივე ნივთიერება მჟღავნდება, თუმცა ჰაერმშრალ ტუბერებში ნაკლებპოლარულ ნივთიერებათა ლაქები შედარებით ინტენსიურია. მიკროტალღოვან ღუმელში გამშრალი ნედლეული ინარჩუნებს ნედლი ტუბერის შედგენილობას.

ნედლეულის კეთილხარისხოვნების და შეგროვების ოპტიმალური ვადების დადგენის მიზნით, შევისწავლეთ ყოჩივარდას ტუბერებში ტრიტერპენული საპონინების დაგროვების დინამიკა იანვარი-დეკემბერი (I-XII) პერიოდში. საანალიზო მასალა შეგროვილი იქნა აჭარის რეგიონში, სოფ. ციხისძირში ყოველი თვის 20-25 რიცხვში. ტუბერებში საპონინების შემცველობის დინამიკის შესწავლა მოვახდინეთ წონითი მეთოდით. ამისათვის ნედლი, კანგაცლილი, დაწვრილმანებული ტუბერების 20-20 გ ვათავსებდით 3 კოლბში, ვასხამდით 40 მლ მეთანოლს, ვაყოვნებდით 24 სთ. განმავლობაში, შემდეგ ვწვლილავდით უკუმაცივრით ცხელი წყლის აბაზანაზე სამჯერადად მუდმივი მორევის პირობებში. მიღებულ გამონაწვლილებს ვაერთებდით, მგამხსნელს გამოვხდით და ნაშთს ვაშრობდით წინასწარ აწონილ ფაიფურის ფიალაზე მუდმივ წონამდე. მიღებული შედეგების მიხედვით ვითვლიდით მთითოეულ თვეში ექსტრაქტის გამოსავლიანობას როგორც ნედლი ტუბერებიდან, ისე მშრალ მასალაზე გადაანგარიშებით (ცხრილი 2.1).

ცხრილი 2.1.

ყოჩივარდას ტუბერებში ექსტრაქტული ნივთიერებების შემცველობის დინამიკა იანვარი-დეკემბერი პერიოდში (გრამი)

	I	II	V	I	II	III	X	I	II			
1 ცდა	.9	.53	.92	.90	.79	.81	.56	.82	.84	.08	.30	.6
2 ცდა	.9	.28	.04	.87	.88	.85	.34	.88	.88	.05	.28	.3
3 ცდა	.8	.44	.89	.85	.85	.87	.30	.03	.03	.89	.55	.0
საშუალო (გ)	.86	.41	.95	.87	.84	.84	.40	.91	.91	.0	.37	.63
ნედლი მას. გამოს. (%)	4.3	7.05	4.75	4.35	4.20	4.20	2.0	4.55	4.55	5.0	1.85	3.15
აბს. მშრ.მას. გადაანგ. (%)	1.07	0.89	2.67	1.25	0.71	0.71	2.85	1.96	1.96	3.57	2.32	6.96

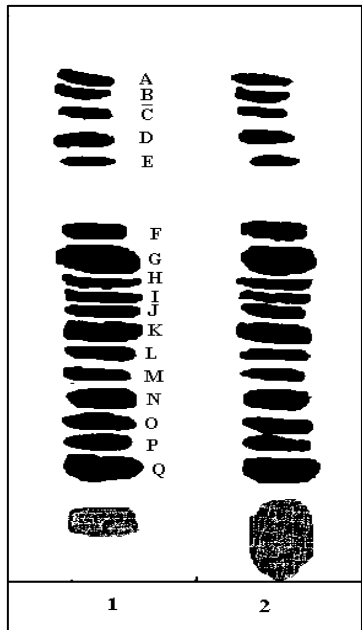
ჩავატარეთ ყოჩივარდას ფოთლების და ყვავილების სპირტიანი ექსტრაქტების თფქ ანალიზი, მათში ტრიტერპენული საპონინების ძალიან მცირე რაოდენობა აღმოჩნდა, ამავე დროს, ნედლეულის მასაც მცირეა, ამიტომ ჩვენი შემდგომი კვლევები წარვმართეთ ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენოიდების გამოყოფისა და შესწავლის მიმართულებით.

2.2.2. ყოჩივარდას ტუბერების მეთანოლიანი ექსტრაქტის გამოკვლევა

ექსპერიმენტის პირველ ეტაპზე საპონინების ჯამის მიღებას ვახდენდით 2 მეთოდით:

1. ყოჩივარდას ნედლი, კანგაცლილი, დაწვრილმანებული ტუბერების 3 კგ ვწვლილავდით 70%-იანი მეთანოლით ერთხელ ცივად ოთახის ტემპერატურაზე, ხოლო ოთხჯერადად მდუღარე წყლის აბაზანაზე. გაერთიანებული ექსტრაქტებიდან სპირტს გამოვხდიდით, წყლიან ფაზას ვასქელებდით მშრალ ნაშთამდე. ვღებულობდით 413 გ სქელ მასას (13.76 %, აბსოლუტურად მშრალ ნედლეულზე გადაანგარიშებით 49.16 %), რომელიც მცენარეში არსებული ნივთიერებების მთელ გამას შეიცავს.

2. ყოჩივარდას 3/მ დაწვრილმანებული (ფხვნილი) ტუბერების 61 გ ვათავსებდით ქრომატოგრაფიულ სვეტში, ვამატებდით აბსოლუტურ მეთანოლს სარკის წარმოქმნამდე და ვაყოვნებდით 24 საათის განმავლობაში, შემდეგ ვწვლილავდით ღია სვეტზე ცივი წესით ათმაგი რაოდენობა (600 მლ) მეთანოლით. გამხსნელის მოცილების შემდეგ ნაშთს ვაშრობდი ლიოფილიზატორში, ვღებულობდით 18 გ მოყავისფრო ფხვნილს (29.5 %).



სურათი 2.4. თფქ სქემა. სილუფოლი სისტემა: ქლოროფორმი-მეთანოლი-წყალი (26:14:3).
რეაქტივი: გოგირდმჟავას 20 % სპირტიანი ხსნარი
მშრალი ტუბერების აბს. მეთანოლიანი ექსტრაქტი

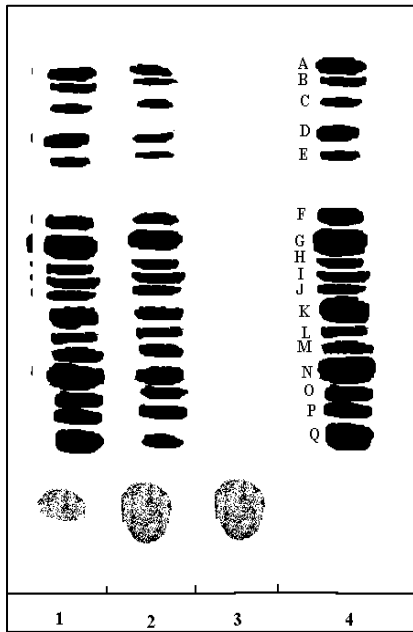
როგორც სურ. 2.4-დან ჩანს სხვადასხვა მეთოდით მიღებული მეთანოლიანი ექსტრაქტების საპონინების თვისობრივი შედგენილობა იდენტურია. შეფერილობის და თვქ ანალიზის მიხედვით, 70 % მეთანოლიანი ექსტრაქტი დიდი რაოდენობით შაქრებს და თანმდევ ნივთიერებებს შეიცავს, ხოლო აბსოლუტური მეთანოლით უფრო სუფთა ექსტრაქტი მიიღება. მეთანოლიანი ექსტრაქტის გამოსავლიანობა შედარებით მაღალია პირველი მეთოდით გამოწლილვისას.

2.2.3. ყოჩივარდას ტუბერებიდან ტრიტერპენული საპონინების ჯამის მიღება

ყოჩივარდას კანგაცლილ, დაწვრილმანებულ მშრალ და ნედლ ტუბერებს ვწვლილავდით აბსოლუტური და 70% მეთანოლით სხვადასხვა მეთოდით ისე, როგორც ეს წინა თავშია აღწერილი. მეთანოლის გამოხდის და ნაშთის გაშრობის შემდეგ საპონინების ჯამს ვღებულობდით ორი მეთოდით.

1. 3 კგ ნედლი ტუბერებიდან 70%-იანი მეთანოლით მიღებულ ექსტრაქტს (413 გ) ვხსნიდით წყალში და ვწვლილავდით ნ-ბუთანოლით 3-ჯერად, გაერთიანებული გამონაწვლილებიდან გამხსნელს გამოვხდიდით და ნაშთს ვაშრობდით ვაკუუმ-მაშრობში ფოსფორის ანჰიდრიდის თანაობისას. ვღებულობდით 243 გ საპონინების ბუთანოლიანი ჯამს თეთრი-მოყვითალო ფხვნილის სახით, ამგვარად, გამოსავალი ნედლი მასალიდან შეადგენს 8.1 %, აბსოლუტურად მშრალ მასალაზე გადაანგარიშებით 28.93 %, (სინამე დაახლოებით 72 %). HPLC ანალიზის მონაცემებით (სურ. 2.12) მასში საპონინების რაოდენობა 52.73%-ს შეადგენს.

2. 61 გ მშრალი ტუბერებიდან აბსოლუტური მეთანოლით მიღებულ ექსტრაქტს (18 გ) ვასუფთავებდით MN SC6 პოლიამიდის სვეტზე თანაფარდობით: 5 გ ნიმუში – 100 გ პოლიამიდი. სვეტი $h=45$ სმ, $d=5$ სმ, წნევა 1.5 ბარი. ექსტრაქტს ვხსნიდით 20 მლ წყალში, გადაგვქონდა პოლიამიდზე და ელუირებას ვიწყებდით წყლით (400 მლ), შემდეგ აბსოლუტური მეთანოლით (400 მლ), ვაგროვებდით ორ ფრაქციას 100 მლ და 300 მლ ოდენობით. პოლიამიდის მრავალჯერადი გამოყენების მიზნით, სვეტს ვრეცხავდით ძმარმჟავას 2 %-იანი მეთანოლიანი ხსნარით (500 მლ) და ბოლოს წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე. მოვახდინეთ მიღებული ფრაქციების თვქ ანალიზი.



სურათი 2.5. თფქ სქემა. სილუფოლი
 სისტემა: ქლოროფორმი-მეთანოლი-წყალი
 (26:14:3).

რეაქტივი: გოგირდმჟავას 20% ხსნარი
 მეთანოლში.

საპონინების ბუთანოლიანი ჯამი

2. ტუბერების მეთანოლიანი ექსტრაქტი
 ექსტრაქტის პოლიამიდზე გაწმენდისას წყლიანი
 ელუატი

ექსტრაქტის პოლიამიდზე გაწმენდისას
 მეთანოლიანი ელუატი-საპონინების ჯამი

როგორც სურ. 2.5-დან ჩანს, საპონინები აბსორბირდება პოლიამიდზე, სვეტიდან წყლით ჩამორეცხება ექსტრაქტში არსებული შაქრები, ხოლო შემდგომ მეთანოლით ვლებულობთ საპონინების სუფთა ჯამს 7.92 გ (გამოსავლიანობა 44 %), რომელიც 90.6 % საპონინებს შეიცავს (HPLC ანალიზი).

გარდა ზემოთ აღნიშნული მეთოდისა, საპონინების გამდიდრებული ჯამის მისაღებად ვიყენებდით პოლიამიდის ისეთივე სვეტს, ისეთივე თანაფარდობით, შეცვლილი გრადიენტული სისტემით: წყალი – 500 მლ, 40% მეთანოლი - 400 მლ, აბსოლუტური მეთანოლი – 400 მლ, ძმარმჟავას 2 %-იანი მეთანოლიანი ხსნარი – 500 მლ, წყალი ნეიტრალურ რეაქციამდე. მიღებული შედეგების თფქ სურათი და საპონინების ჯამის გამოსავლიანობა დაახლოებით იგივეა რაც წინა შემთხვევაში.

ამრიგად, თუ გავითვალისწინებთ ყოჩივარდას გენინების და გლიკოზიდების ლაბილურობას, რომ ტემპერატურული და სხვადასხვა გამხსნელების ზემოქმედებით სავარაუდოდ ადგილი აქვს არტეფაქტების წარმოქმნას, ტუბერებიდან საპონინების გამოწვლილვის ჩვენს მიერ დამუშავებული ღია სვეტური ქრომატოგრაფიული მეთოდი (მეთანოლით, ცივი წესით) და აგრეთვე, მეთანოლიანი ექსტრაქტის გასუფთავების ხერხი პოლიამიდის სვეტზე (ორგანული განხსნელების გარეშე) მეთანოლი-წყალი გამოყენებით ეფექტურია ყოჩივარდას ტუბერების სუფთა და მაღალი გამოსავლიანობის მქონე საპონინების ჯამის მისაღებად.

2.2.4. ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების დაყოფა ინდივიდუალურ ნივთიერებებად

მოვახდინეთ ტუბერების 5 გ საპონინების ბუთანოლიანი ჯამის უხეში დაყოფა სილიკაგელის სვეტზე ($h=145$ სმ, $d=4,5$ სმ), ფარდობით 1:100, ელუირებას ვახდენდით გამხსნელთა სისტემით: ქლოროფორმი-მეთანოლი-წყალი (26:14:3), ვაგროვებით 100-100 მლ ფრაქციებს. მიღწეულ იქნა საპონინების ჯამის ფრაქციონირება პოლარობის მიხედვით: ნაკლებ პოლარული - 0,5 გ, საშუალო პოლარობის -2.6 გ, პოლარული გლიკოზიდების- 0.8 გ.

საშუალო პოლარობის გლიკოზიდებით გამდიდრებული ფრაქციის (1,5 გ) რექრომატოგრაფირებას ვახდენდით სილიკაგელ 60 (0,04-0,063) (Merck) ($h=65$ სმ, $d=2,5$ სმ) და სილიკაგელის (0,015 მმ) ($h=27$ სმ, $d=1$ სმ; $h=18$ სმ, $d=0,7$ სმ) სვეტებზე ფარდობით 1:100, ელუირებისათვის ვიყენებდით სისტემას: ქლოროფორმი-მეთანოლი:წყალი (26:14:3), აგრეთვე შებრუნებულ ფაზის RP-18 სვეტზე ($h=32$ სმ, $d=1$ სმ) გამხსნელთა სისტემით მეთანოლი-წყალი გრადიენტული პირობებით.

მივიღეთ ერთი ინდივიდუალური ნივთიერება 280 მგ ოდენობით. ლლ. ტემპ. 232-242°C, $[\alpha]_D^{20} -6.1^\circ$ (c 1.3; პირიდინი). მშავე ჰიდროლიზით მონოსაქარიდულ ნაწილში გლუკოზა, არაბინოზა და ქსილოზა აღმოჩნდა. ნივთიერების შერეული სინჯი წინა წლებში ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტში მიღებულ გლიკოზიდ B-თან (ციკლამენი G) ლლ. ტემპ. დეპრესიას არ იძლევა და თფქ-ზე მჟღავნდება ერთი განუყოფელი ლაქის სახით.

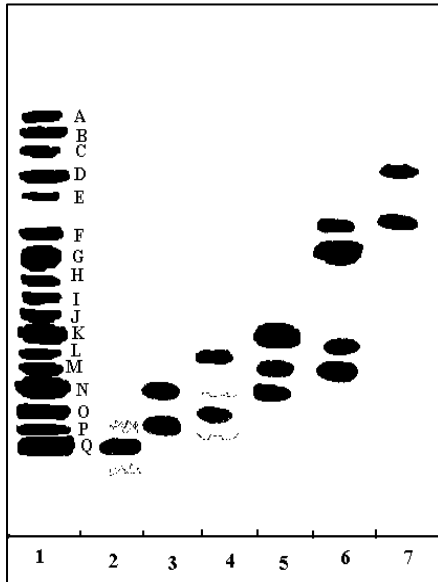
ამგვარად, დადასტურდა ჩვენს მიერ გამოყოფილი გლიკოზიდის იგივეობა ციკლამენი G-სთან და მისი დახასიათება შემდგომ კვლევებს აღარ საჭიროებდა.

შემდეგ ეტაპზე საპონინების ჯამის ფრაქციონირებას ვახდენდით დაბალი წნევის სითხური და ღია სვეტური ქრომატოგრაფიული მეთოდებით.

საპონინების ბუთანოლიანი ჯამის 3 გ (სურ. 2.5) გადაგვქონდა დაბალი წნევის სითხური ქრომატოგრაფის შებრუნებული ფაზის RP-18 სვეტზე (200 გ). ელუირებას ვახდენდით გამხსნელთა სისტემით მეთანოლი-წყალი გრადიენტულ პირობებში: წყალი-500 მლ, 30% მეთანოლი-500 მლ, 40% მეთანოლი-1 ლ, 50% მეთანოლი-1 ლ,

60% მეთანოლი-1 ლ, 70% მეთანოლი-1 ლ, 80% მეთანოლი-1 ლ, 90% მეთანოლი-500 მლ და აბსოლუტური მეთანოლი 500 მლ. ვაგროვებდით 50-50 მლ და 100-100 მლ ფრაქციებს. სისტემა მუშაობდა 8 ბარი მუდმივი წნევის პირობებში.

მიღწეულ იქნა გლიკოზიდთა ჯამის უხეში დაყოფა ორ-ოთხ კომპონენტთან გამდიდრებულ ფრაქციებად.



სურათი 2.6. თფქ სქემა. სილუფოლი სისტემა: ბუთანოლი-ძმარმჟავა-წყალი (5:1:4).

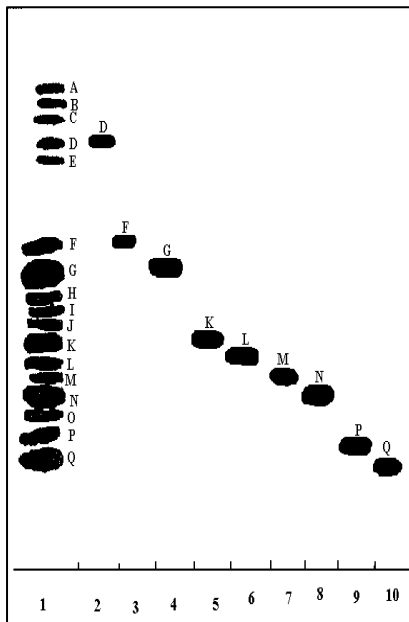
რეაქტივი: გოგირდმჟავას 20% სპირტიანი ხსნარი

1. საპონინების ბუთანოლიანი ჯამი
2. ფრაქცია I
3. ფრაქცია II
4. ფრაქცია III
5. ფრაქცია IV
6. ფრაქცია V
7. ფრაქცია VI

აღწერილი ხერხით 12 გ ჯამის დაყოფის შედეგად მივიღეთ ფრაქცია I - 0,3 გ, ფრაქცია II - 0,45 გ, ფრაქცია III - 0,3 გ, ფრაქცია IV - 1,5 გ, ფრაქცია V - 0,3 გ, ფრაქცია VI - 0,15 გ.

კალკუული გამდიდრებული ფრაქციების სვეტურ ქრომატოგრაფირებას და მრავალჯერად რექრომატოგრაფირებას ვაწარმოებდით სილიკაგელ 60 (0,04-0,063) სვეტებზე (h=17 სმ, d=1 სმ, h=52 სმ, d=1,5 სმ, h=32 სმ, d=1,2 სმ) ფარდობით 1:100, მოძრავი ფაზა: ქლოროფორმი-მეთანოლი-წყალი (26:14:3). ადსორბენტად ვიყენებთ აგრეთვე MN პოლიამიდ SC6-ს (h=29 სმ, d=1 სმ) ფარდობით 1:100, ელუირებას ვახდენდით 10%, 15%, 25% და 35% მეთანოლით.

ამგვარად, I-VI ფრაქციებიდან იზოლირებულ იქნა 9 ინდივიდუალური ნივთიერება: D - 40 მგ, F -55 მგ, G -300 მგ, K-90 მგ, L -65 მგ, M-50 მგ, N -120მგ, P- 45 მგ, Q- 85 მგ.



სურათი 2.7. თფქ სქემა. სილუფოლი
 სისტემა: ბუთანოლი-ძმარმჟავა-წყალი
 (5:1:4).

რეაქტივი: გოგირდმჟავას 20%
 სპირტიანი ხსნარი

1. საპონინების ბუთანოლიანი ჯამი
2. ციკლამენი D
3. ციკლამენი F
4. ციკლამენი G
5. ციკლამენი K
6. ციკლამენი L
7. ციკლამენი M
8. ციკლამენი N
9. ციკლამენი P
10. ციკლამენი Q

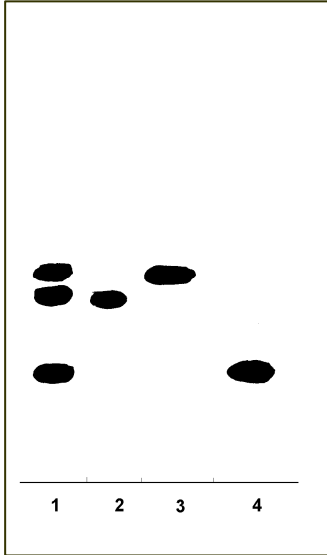
როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ციკლამენი G წინა წლებში გამოყოფილია ფარმაცოქიმის ინსტიტუტის მკვლევარების მიერ, ამიტომ წინამდებარე შრომაში მას აღარ დავახასიათებთ, ხოლო ციკლამენი L და ციკლამენი P-ს საბოლოო ქიმიური სტრუქტურები დგინდება.

2.2.5. ინდივიდუალური ტრიტერპენული გლიკოზიდების სტრუქტურის დადგენა

ციკლამენი M - $C_{58}H_{96}O_{27}$, მოლეკულური მასა 1224.6139 (MALDI-TOFMS: 1247.6074 $[M+Na]^+$, თეთრი ფერის ფხვნილია, არ იხსნება წყალში, იხსნება მეთანოლსა და ქლოროფორმში, ლღ. ტემპ. 206-208°, $[\alpha]_D^{25} -5.0^\circ$ (c 0.16; MeOH). IR- სპექტრში აღინიშნება შთანთქმის ზოლები (cm^{-1}) 3400 (OH), 2923 (CH) დიაპაზონში.

მჟავე ჰიდროლიზი. 30 მგ ციკლამენი M-ს ვხსნიდით 5 მლ 2N HCl-ის ხსნარში და ვტოვებდით 100°C-ზე 4-5 საათის განმავლობაში. გაცივების შემდეგ წარმოქმნილ გენინს გამოვფილტრავდით, ვრეცხავდით წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და ვაშრობდით, ვღებულობდით 11 მგ (35%) აგლიკონს.

აგლიკონის მოცილების შემდეგ დარჩენილ წყლიან სითხეს ვანეიტრალეზით N-N-დიოქტილმეთილამინის 10% ქლოროფორმიანი ხსნარით და ვასქელებდით მშრალ ნაშთამდე. მისი თქვე ანალიზით, მონოსაქრების სტანდარტული ნიმუშების თანაობისას, აღმოჩენილ იქნა გლუკოზა, არაბინოზა და ქსილოზა.



სურათი 2.8. თქვე სქემა. სილუფოლი სისტემა: დიქლორმეთანი-მეთანოლი-წყალი (50:25:5)

ნაფტორეზორცინოლის 0,2% სპირტიანი ხსნარი, ორთოფორმუავას 85% ხსნარი (22:1)

1. ციკლამენი M-ის მჟავე ჰიდროლიზატი
2. არაბინოზას სტანდარტული ნიმუში
3. ქსილოზას სტანდარტული ნიმუში
4. გლუკოზას სტანდარტული ნიმუში

ტუტე ჰიდროლიზი. 30 მგ გლიკოზიდს ვუმატებდით 5 მლ KOH-ის 5% ხსნარს და ვტოვებდით 100°C-ზე 1,5 სთ განმავლობაში. ჰიდროლიზატს ვანეიტრალეზით HCl-ის 10% ხსნარით და ვწვლილავდით თანაბარი რაოდენობა ნ-ბუთანოლით. ბუთანოლიან - პროგენინოვან და წყლიან ფრაქციებს ვასქელებდით და ვაშრობდით. ვატარებდით აღნიშნული ფრაქციების მჟავე ჰიდროლიზს და ვახდენდით მიღებული ჰიდროლიზატების თვისობრივ თქვე ანალიზს. მონოსაქარიდული ნაშთები გლუკოზა, არაბინოზა და ქსილოზა გამომჟღავნდა მხოლოდ პროგენინოვანი ფრაქციის ჰიდროლიზატში, რაც გლიკოზიდის მონოდესმოზიდურ ბუნებაზე მიუთითებს.

მჟავე და ტუტე ჰიდროლიზის მონაცემების მიხედვით, ციკლამენი M მონოდესმოზიდ გლიკოზიდს წარმოადგენს C-3 მდგომარეობაში მიერთებულ ნახშირწყლოვან ჯაჭვში გლუკოზის, არაბინოზის და ქსილოზის ნაშთებით.

ციკლამენი M-ის ნახშირწყლოვან ნაწილში მონოსაქარიდული ნაშთების მოლური თანაფარდობა, მიერთების თანმიმდევრობა, კონფიგურაცია და ბმის ტიპები დადგინდა ^1H და ^{13}C ერთ- და ორგანზომილებიანი, ჰომო- და ჰეტერობირთვული

bmr-ის სხვადასხვა ექსპერიმენტებით: H-H COSY, HMBC, HMQC, NOESY, HSQC-TOCSY.

აგლიკონის ^{13}C -bmr სპექტრში გამოვლენილი სიგნალი 3.87 მ.ნ

C-16 ნახშირბადთან მეორეული ჰიდროქსილის მიერთებაზე მიუთითებს, ხოლო წყალბადის ატომების ძვრადობები 3.25 მ.ნ და 3.68 მ.ნ და C-23 ნახშირბადის სიგნალი 64.54 მ.ნ აღნიშნულ ნახშირბადთან სპირტული ჯგუფის არსებობაზე მეტყველებს, რაც HMBC ექსპერიმენტმაც დაადასტურა. HMBC სპექტრში მკვეთრადაა გამოხატული კორელაცია C-23 (64.54 მ.ნ) და H_3C -24 პროტონებს შორის 0.70 მ.ნ. გენინის C-3 ნახშირბადის ქიმიური ძვრადობის მაღალი მაჩვენებელი (83.8 მ.ნ) C-23 – თან მიერთებული ჰიდროქსილის γ -ეფექტით აიხსნება (ცხრილი 2.2). აგლიკონის ^{13}C -bmr სპექტრის მონაცემები ანაგალიგენინი B-ს არსებობას ამტკიცებს [65].

გლიკოზიდის ^1H და ^{13}C სპექტრებში ასახული წყალბადის და ნახშირბადის ატომების 5 ანომერული სიგნალი: 4.43 მ.ნ (d, J=7.6), 4.52 მ.ნ (d, J=7.8), 4.64 მ.ნ (d, J=7.8), 4.70 მ.ნ (d, J=7.4), 4.71 მ.ნ (d, J=7.4) და 104.7 მ.ნ, 104.97 მ.ნ, 104.38 მ.ნ, 104.38 მ.ნ, 105.67 მ.ნ პენტაგლიკოზიდური მონოსაქარიდული ნაშთის არსებობას გვიჩვენებს (ცხრილი 2.3). გლუკოზის სამივე ნაშთის მაღალი H-1 კონსტანტები 7.4, 7.8 და 7.8, აგრეთვე, ქსილოზის ^1H - ^{13}C წყვილის C-1 (105.67 მ.ნ) 7.4 კონსტანტა მათ β -კონფიგურაციაზე, ხოლო არაბინოზის დაბალი H-1 მაჩვენებელი მის α -კონფიგურაციაზე მეტყველებს.

HMBC სპექტრში გამოხატული კორელაცია არაბინოზის H-1-სა და გენინის C-3-ს (83.8 მ.ნ) შორის კავშირს ადასტურებს. HMBC და NOESY ექსპერიმენტებში ასახულია კორელაციები: ტერმინალური გლუკოზის H-1 (4.70 მ.ნ) არაბინოზის C-2-თან (79.68 მ.ნ), ტერმინალური გლუკოზის H-1 (4.64 მ.ნ) გლუკოზის C-3-თან (87.35 მ.ნ), გლუკოზის H-1 (4.52 მ.ნ) არაბინოზის C-4-თან (80.48 მ.ნ), ქსილოზის H-1 (4.71 მ.ნ) გლუკოზის C-2-თან (82.06 მ.ნ), რაც პენტასაქარიდული შაქროვანი ჯაჭვის არსებობას ამტკიცებს (ცხრილი 2.3, ფიგურები 1,2,3)

ცხრილი 2.2.

ციკლამენი M-ის აგლიკონის ^1H და ^{13}C ატომების ქიმიური ძვრადობები (δ მ.ნ, CD₃OD)

C	^{13}C	^1H	C	^{13}C	^1H
1	39.9	2.37, 1.18	1	78.1	3.87
2	5	1.87, 1.77	6	4	---
3	26.6	3.61	1	49.0	1.50
4	0	---	7	0	1.74, 0.93
5	83.8	1.15	1	52.3	---

6	0	1.43	8	4	2.08, 1.14
7	44.2	1.67, 1.17	1	39.7	1.76, 1.51
8	7	---	9	6	3.68, 3.25
9	48.0	1.30	2	32.3	0.70
1	8	---	0	1	0.92
0	18.2	1.45	2	37.3	1.14
1	3	2.04, 1.27	1	4	1.24
1	34.5	---	2	32.1	3.69, 3.27
1	7	---	2	5	0.94
2	43.0	2.09, 1.21	2	64.5	0.90
1	3		3	4	
3	51.3		2	13.1	
1	1		4	1	
4	37.5		2	17.1	
1	5		5	6	
5	19.8		2	18.8	
	6		6	0	
	33.2		2	19.8	
	8		7	9	
	88.2		2	78.7	
	0		8	2	
	45.2		2	33.8	
	2		9	8	
	37.0		3	24.9	
	2		0	1	

ცხრილი 2.3.

ციკლამენი M-ის მონომეკრული ნაწილის ^1H და ^{13}C bmr სპექტრი (δ მ.ნ, CD_3OD)

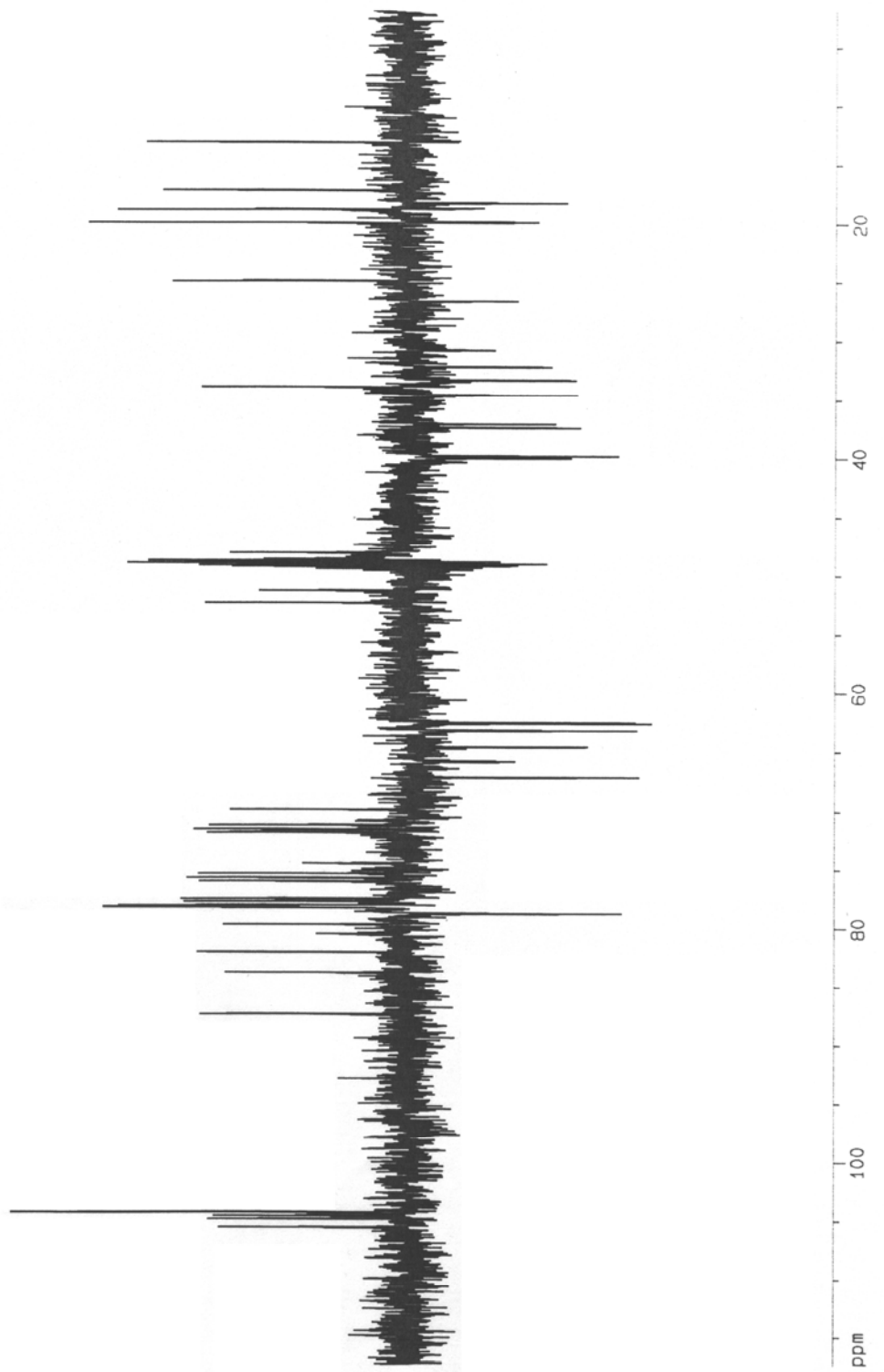
შეპროვანი ნაშთი	C	^{13}C	^1H
გლუკოზა (Glc)	1	104.38	4.64, d, J=7.8
	2	75.34	3.27
	3	78.22	3.52
	4	71.52	3.18
	5	78.09	3.44
	6	62.49	3, 85 3.55
გლუკოზა (Glc)	1	104.97	4.52, d, J=7.8
	2	82.06	3.57
	3	87.35	3.69
	4	69.84	3.40
	5	77.46	3.35
	6	62.55	3.86 3.62
გლუკოზა (Glc)	1	104.38	4.70, d, J=7.4
	2	75.98	3.18
	3	77.73	3.34
	4	71.80	3.25
	5	78.14	3.84
	6	63.15	3.82 3.55
არაბინოზა (Ara)	1	104.70	4.43, d, J=7.6
	2	79.68	3.72
	3	74.46	3.78
	4	80.48	3.89
	5	65.80	4.21

ქსილოზა (Xyl)			3,51
	1	105,67	4,71, d, J=7.4
	2	75,69	3,15
	3	78,20	3,25
	4	71,17	3,26
	5	67,14	3,98
			3,25

ფიგურა 1.

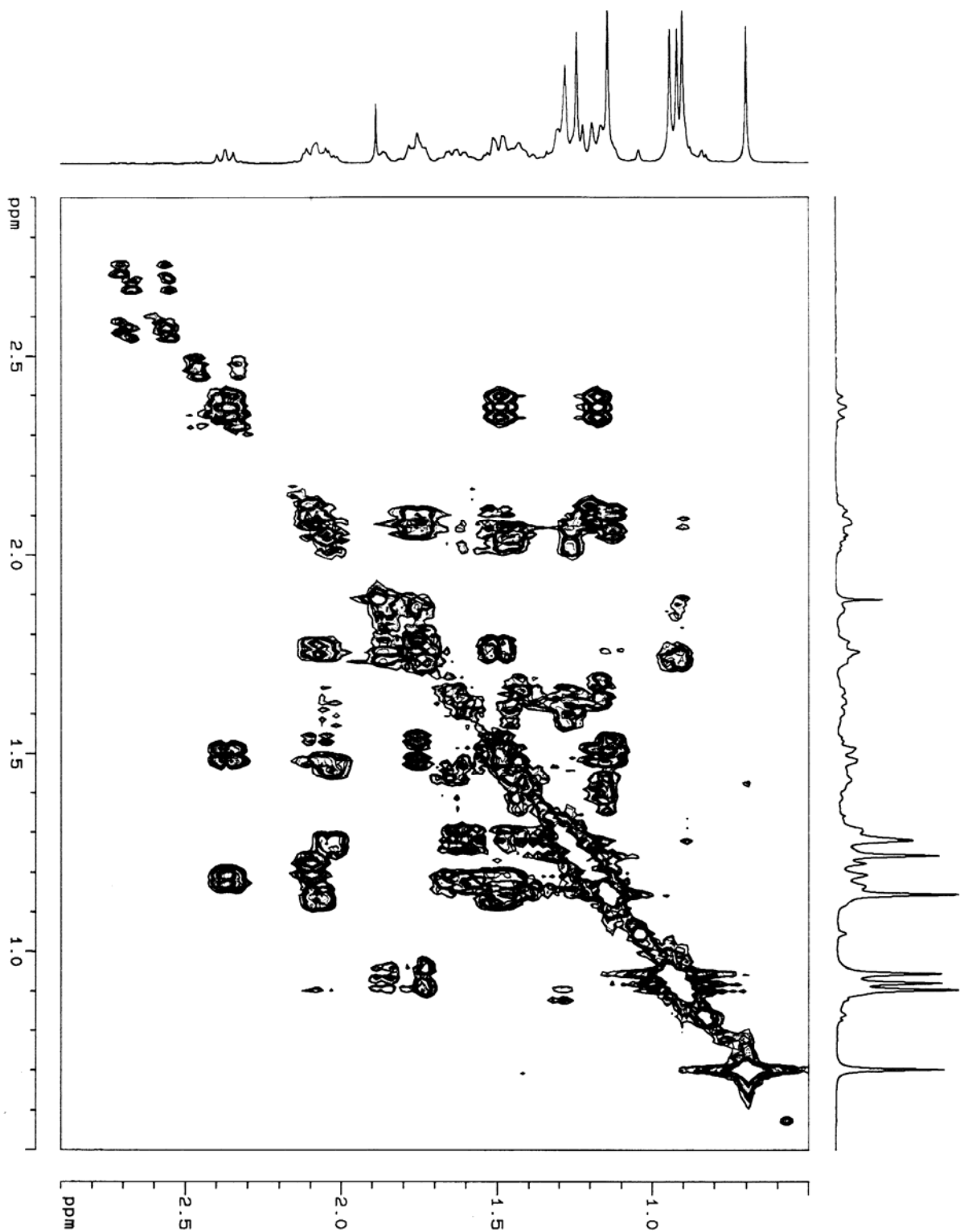
ციკლამენი M

DEPT, CD3OD



ფიგურა 2.

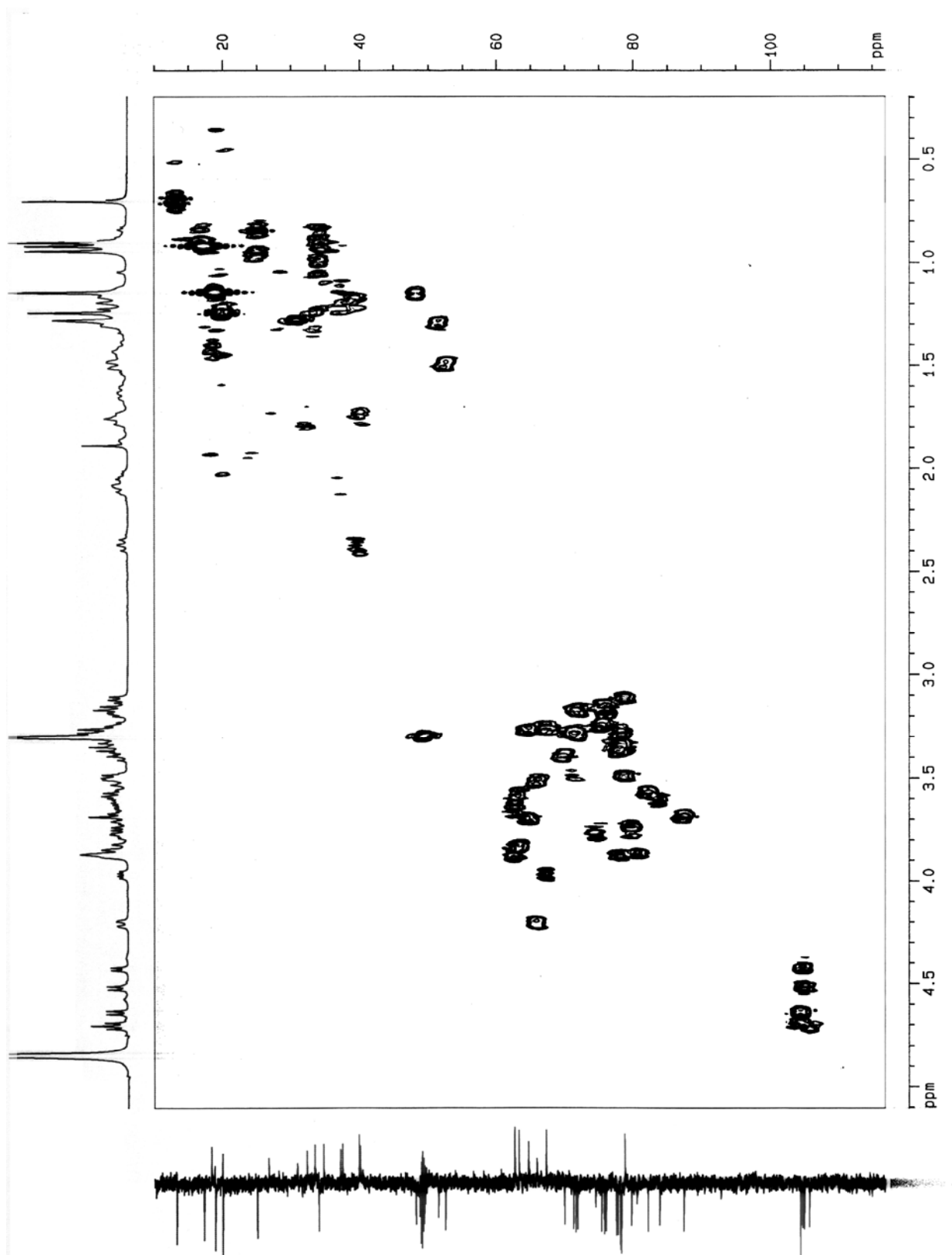
ციკლამენი M
COSY, CD3OD



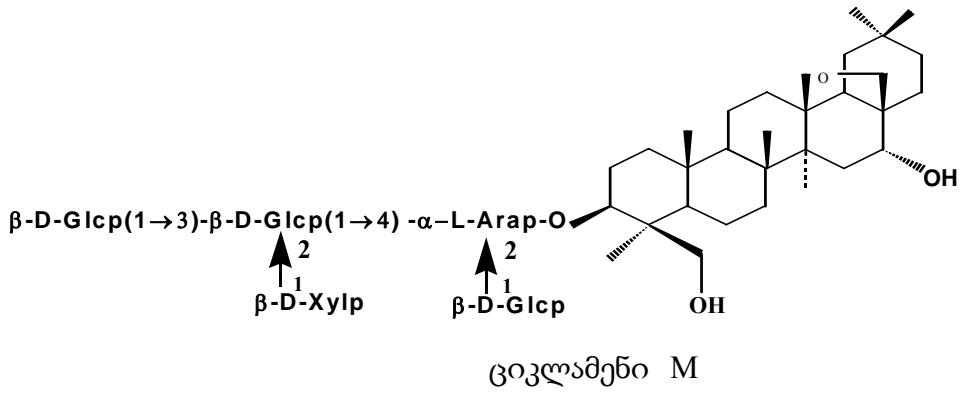
ციკლაგენი M

ფიგურა 3.

HMQC, CD3OD



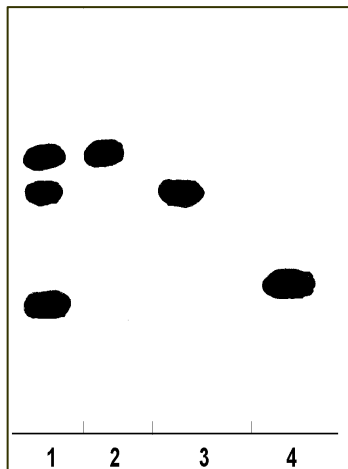
ჩატარებული ექსპერიმენტების საფუძველზე, ციკლამენი M-ს შეგვიძლია მივაკუთვნოთ შემდეგი ქიმიური სტრუქტურა: $3\beta\text{-O-}[\beta\text{-D-Glcp}(1\rightarrow 2)]\text{-}[\beta\text{-D-Xylp}(1\rightarrow 2)]\text{-}[\beta\text{-D-Glcp}(1\rightarrow 3)]\text{-}\beta\text{-D-Glcp}(1\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-L-Arap}$ -ანაგალიგენი B.



ციკლამენი M-ის სტრუქტურის გლიკოზიდი ლიტერატურაში აღწერილი არ არის და ამდენად იგი ახალ ორგანულ ნივთიერებას წარმოადგენს.

ციკლამენი F – $C_{60}H_{102}O_{23}$, მოლეკულური მასა 1190.6812, MALDI-TOFMS: 1213.6709 $[M+Na]^+$. თეთრი ფერის კრისტალური წყალში უხსნადი ფხვნილია, ლდ. ტემპ. 195-197°C, $[\alpha]_D^{25}$ 5.3° (c 0.15; MeOH).

მჟავე ჰიდროლიზი. 10 მგ ციკლამენი F-ის ჰიდროლიზი ჩავატარეთ ციკლამენი M-ის ანალოგიურად, შედეგად მივიღეთ 4 მგ (40%) აგლიკონი, ხოლო შაქროვან ნაწილში თვექ ანალიზით აღმოჩნდა გლუკოზა, არაბინოზა და ქსილოზა.



სურათი 2.9. თვექ სქემა. სილუფოლი

სისტემა: დიქლორმეთანი-მეთანოლი-წყალი (50:25:5)

ნაფტორეზორცინოლის 0,2% სპირტიანი ხსნარი, ორთოფოსფორმჟავას 85% ხსნარი (22:1)

1. ციკლამენი F-ის მჟავე ჰიდროლიზატი
2. ქსილოზის სტანდარტული ნიმუში
3. არაბინოზის სტანდარტული ნიმუში
4. გლუკოზის სტანდარტული ნიმუში

ტუტე ჰიდროლიზი. 20 მგ ციკლამენი F-ის ჰიდროლიზი ჩავატარეთ ციკლამენი M-ის ანალოგიურად, პროგენინოვანი და მონოშაქრული ფრაქციების მჟავე ჰიდროლიზის შედეგად მიღებული ჰიდროლიზატების თვექ ანალიზმა გვიჩვენა მონოდესმოზიდის არსებობა გენინის C-3 მდგომარეობაში მიერთებულ შაქროვან ჯაჭვში გლუკოზის, არაბინოზის და ქსილოზის ნაშთებით.

წინა გლიკოზიდის მსგავსად, ციკლამენი F-ის სრული ქიმიური სტრუქტურა თანამედროვე bmr სპექტროსკოპიის და მაღალი რეზოლუციის მას-სპექტრალური ანალიზით იქნა დადგენილი.

გლუკოზიდის ^1H და COSY სპექტრებში ანომერული წყალბადის ატომების ქიმიური ძვრადობები: 4,38 მ.ნ (d, J=7.6), 4,51 მ.ნ (d, J=7.8), 4,68 მ.ნ (d, J=7.8), 4,49 მ.ნ (d, J=7.5) ოთხი მონომეტირის – ქსილოზის და გლუკოზის ორი ნაშთის β კონფიგურაციაზე და არაბინოზის α კონფიგურაციაზე მეტყველებს. გენინთან ტეტრასაქარიდული ფრაგმენტის მიერთებას ადასტურებს ^{13}C ბმრ სპექტრში გამოვლენილი ანომერული ნახშირბადების სიგნალებიც 105.58 მ.ნ, 104.8 მ.ნ, 104.35 მ.ნ, 107.35 მ.ნ (ცხრილი 2.5). არაბინოზის ნაშთის C-2 და C-4 ატომების (79.37 მ.ნ და 80.20 მ.ნ), აგრეთვე გლუკოზის C-2-ს (85.15 მ.ნ) ქიმიური ძვრადობების გადანაცვლება დაბალი ველის არეში 2 \rightarrow 1, 4 \rightarrow 1 და 2 \rightarrow 1 ბმების არსებობაზე მეტყველებს, რასაც ადასტურებს HMBC ექსპერიმენტში მკვეთრად გამოხატული კორელაცია არაბინოზის C-2-სა და გლუკოზის H-1-ს (4.68 მ.ნ), არაბინოზის C-4-სა და მეორე გლუკოზის H-1-ს (4.51 მ.ნ), გლუკოზის C-2-სა და ქსილოზის H-1-ს (4.49 მ.ნ) შორის (ფიგურა 4,5,6).

გენინის C-3 ატომის ქიმიური ძვრადობა 91.35 მ.ნ მისი ნახშირწყლოვანი ჯაჭვით ჩანაცვლებულობაზე მიუთითებს, რასაც ნათლად გვიდასტურებს HMBC სპექტრში გამოხატული კორელაცია აგლიკონის C-3-სა და არაბინოზის H-1 ატომის (4.38 მ.ნ) ქიმიურ ძვრადობას შორის. ^{13}C სპექტრში C-13 (88.43 მ.ნ), C-28 (78.54 მ.ნ) და C-16 (77.83 მ.ნ) სიგნალები 13,28-ეპოქსი ხიდის არსებობას და 16-OH ჯგუფის α კონფიგურაციას ამტკიცებს (ცხრილი 2.4). აგლიკონის ^{13}C და ^1H სპექტრებში C-30 ნახშირბადის (107.17 მ.ნ) და პროტონის (4.60 მ.ნ) ქიმიური ძვრადობები მათ ჩანაცვლებულობაზე მეტყველებენ. აღნიშნულ სპექტრებში ნათლად გამოკვეთილი სიგნალები 72.05 მ.ნ და 71.39 მ.ნ (CH_2 α), 33.48 მ.ნ (CH_2 β), 20.63 მ.ნ და 20.48 მ.ნ (CH_2 γ), 14.34 მ.ნ და 14.22 მ.ნ (CH_3) C-30 ნახშირბადის ატომთან მიერთებული ორი ბუტოქსი-რადიკალის (ფრაგმენტის) არსებობას ამტკიცებს. მსგავსი სტრუქტურის აგლიკონი ლიტერატურაში აღწერილი არ არის და იგი ახალ გენინს წარმოადგენს.

ცხრილი 2.4.

ციკლამენი F-ის აგლიკონის ^{13}C და ^1H ატომების ქიმიური ძვრადობები (δ მ.ნ, CD₃OD)

C	^{13}C	^1H	C	^{13}C	^1H
1	40.17	1.78; 1.01	1	77.83	3.88
2	27.22	1.85; 1.78	6	44.91	---
3	91.35	3.15	1	51.46	1.54
4	40.47	---	7	35.10	2.20; 1.78
5	56.78	0.72, d, J=12.1	1	41.45	---
6	18,71	1.43	8	32.72	1.90; 1.62
7	35.05	1.83; 1.22	1	31.91	1.81; 1.51

8	43.32	---	9	28.35	1.05
9	51.29	1.21	2	16.69	0.84
10	37.72	---	0	16.72	0.89
11	19.87	1.51	2	18.77	1.14
12	33.66	1.80; 1.55	1	19.87	1.22
13	88.43	---	2	78.54	3.35, 3.17, J=9.3
14	45.09	---	2	24.18	0.89
15	36.99	2.11; 1.20	2	107.17	4.60
CH ₂ α	72.05	3.79, 3.48	3		
	71.39	3.78, 3.45	2		
CH ₂ β	33.48	1.56	4		
			2		
CH ₂ γ	20.63	1.42	5		
	20.48		2		
CH ₃	14.34	0.94, 0.93	6		
	14.22	t, J=7.4	7		
			2		
			8		
			2		
		9			
		3			
		0			

ცხრილი 2.5

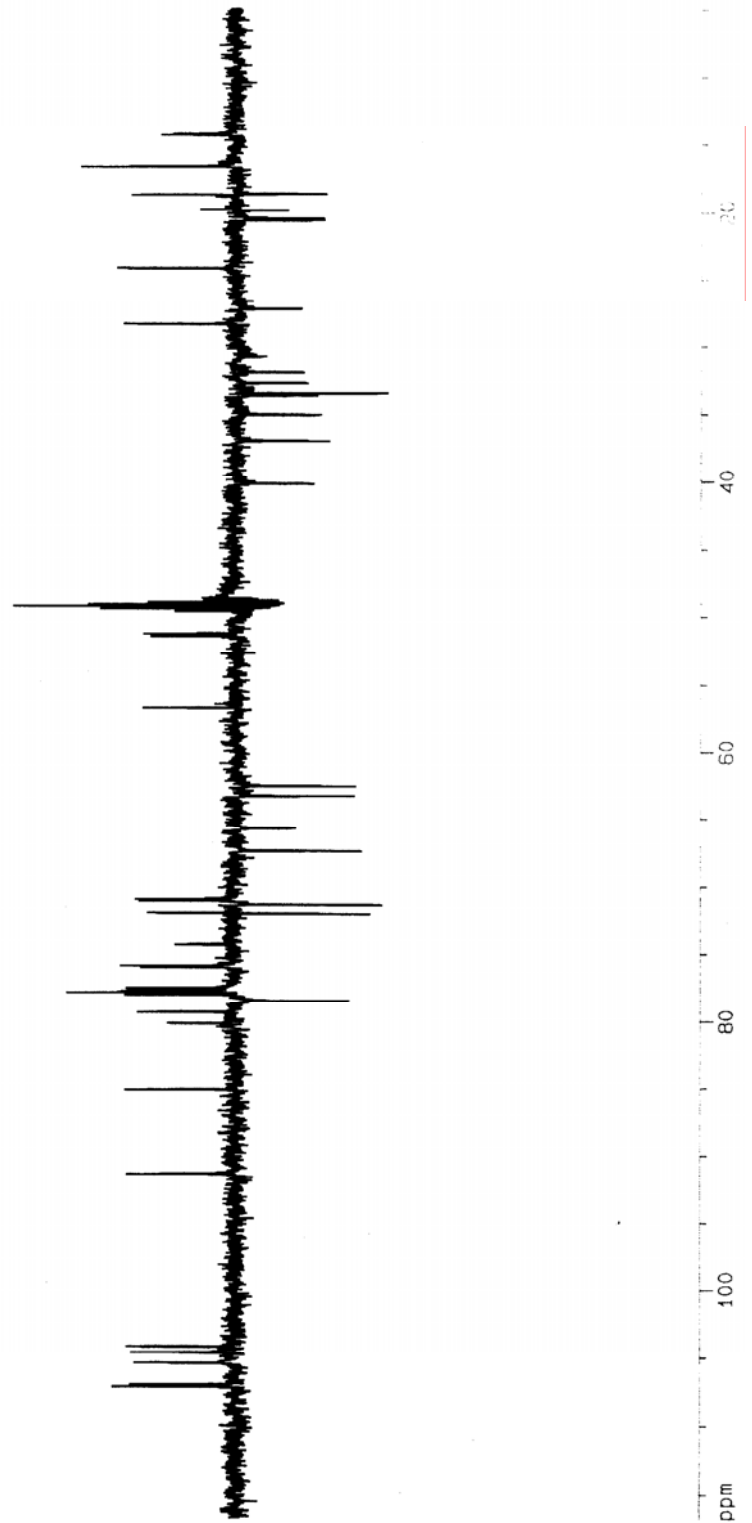
ციკლამენი F-ის მონომეკრული ნაწილის ¹H და ¹³C bmr სპექტრები (δ მ.ნ, CD₃OD)

შეპროვანი ნაშთი	C	¹³ C	¹ H
გლუკოზა (Glc)	1	104.8	4.51, d, J=7.8
	2	85.15	3.38
	3	77.83	3.58
	4	70.97	3.25
	5	77.54	3.35
	6	62.56	3.86
გლუკოზა (Glc)	1	104.35	3.64
	2	76.02	4.68, d, J=7.8
	3	77.64	3.18
	4	71.99	3.38
	5	77.90	3.31
	6	63.30	3.35
არაბინოზა (Ara)	1	105.68	3.83
	2	79.37	3.61
	3	74.46	4.38, d, J=7.6
	4	80.20	3.78
	5	65.7	3.80
ქსილოზა (Xyl)	1	107.35	3.88
	2	75.91	4.21
	3	78.02	3.52
	4	71.11	4.49, d, J=7.5
	5	67.42	3.25
			3.26
			3.51
			3.98
			3.31

ფიგურა 4.

ციკლაზენი F

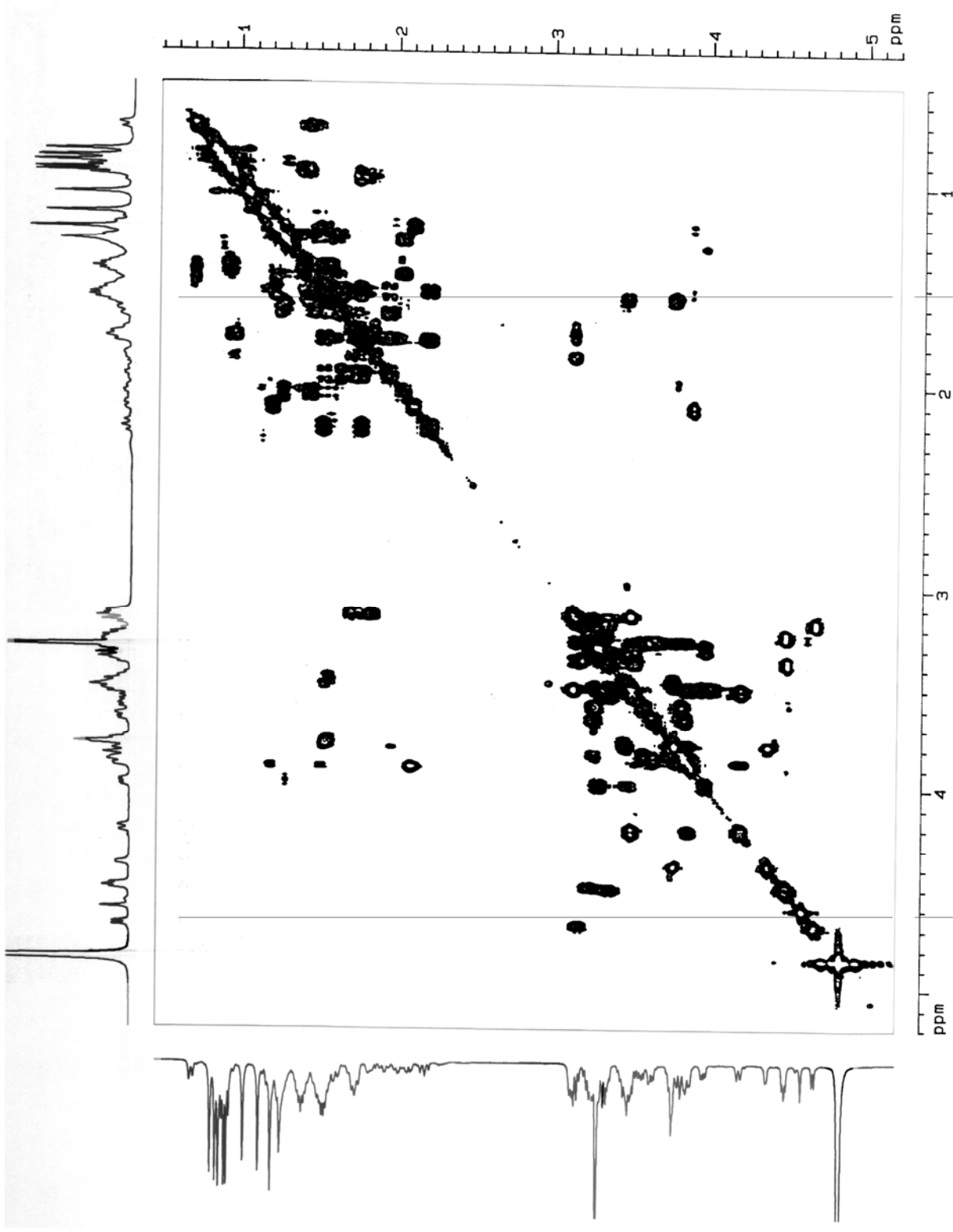
DEPT, CD3OD



ფიგურა 5.

ციკლაზენი F

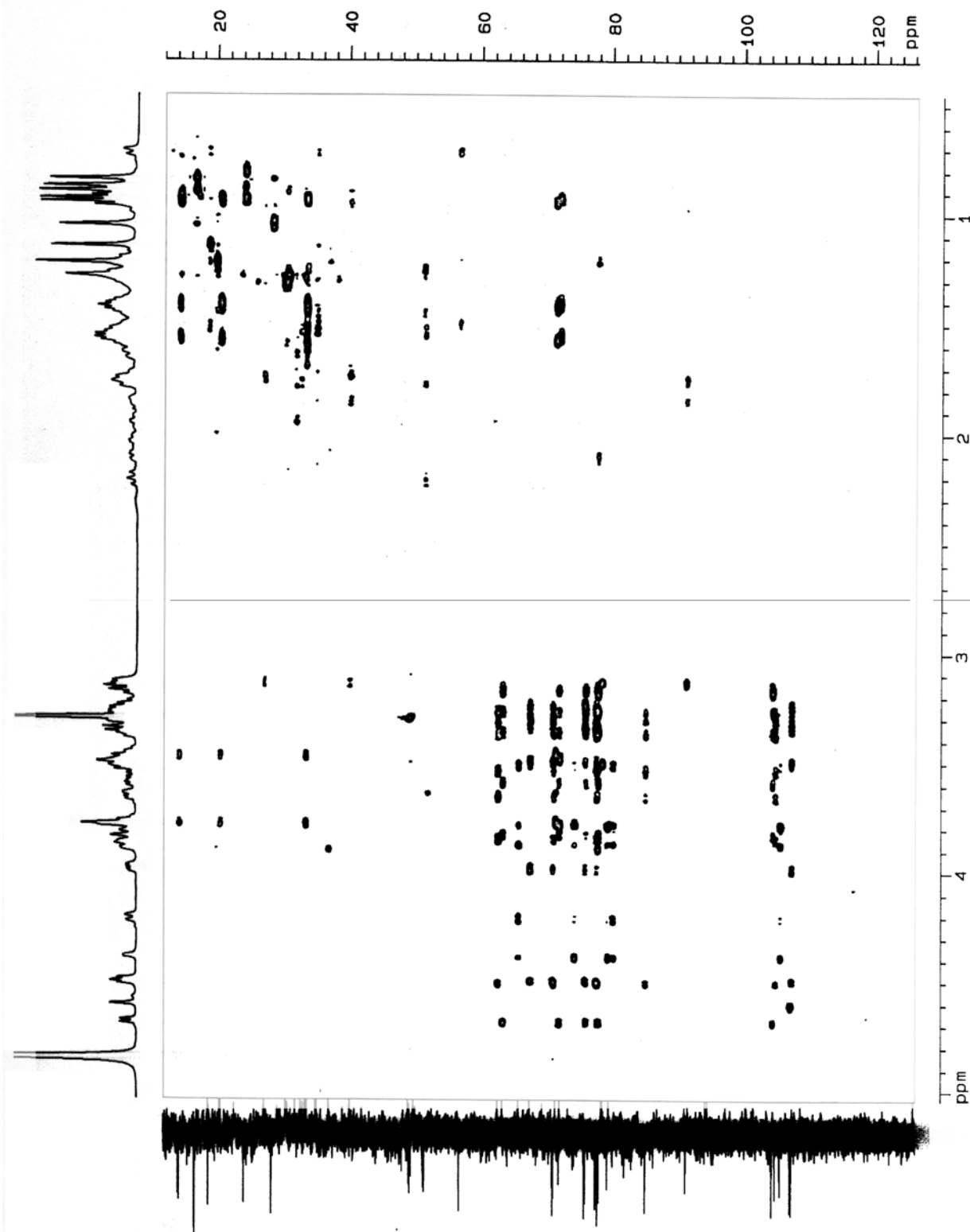
COSY, CD3OD



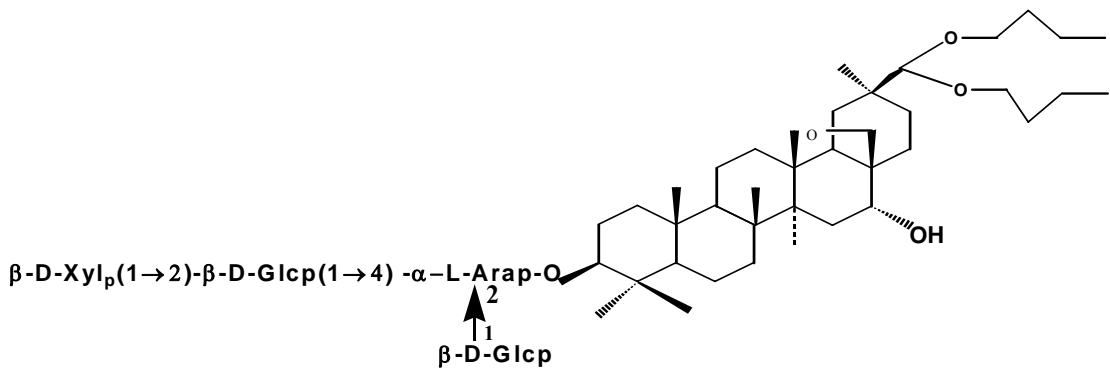
ციკლაზენი F

ფიგურა 6.

HMQC, CD3OD



ბმრ სპექტროსკოპიის სხვადასხვა ექსპერიმენტებით მიღებული შედეგების საფუძველზე, შესაძლებლობა მოგვცა მოგვეწოდებინა ციკლამენი F-ის ქიმიური სტრუქტურა: $3\beta\text{-O-}[\beta\text{-D-Xylp}(1\rightarrow 2)]\text{-}[\beta\text{-D-Glcp}(1\rightarrow 2)]\text{-}(\beta\text{-D-Glcp}(1\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-L-Arap})\text{-}16\alpha\text{-}\text{ჰიდროქსი-13,28-ეპოქსი-30,30-დიბუტოქსიოლენი}$.



ციკლამენი F

ციკლამენი F-ის სტრუქტურის გლიკოზიდი ლიტერატურაში აღწერილი არ არის და ამდენად იგი ახალ ორგანულ ნივთიერებას წარმოადგენს.

ციკლამენი N - $C_{58}H_{92}O_{27}$, მოლეკულური მასა 1220 (FABMS: 1243 $[M+Na]^+$), თეთრი ფერის კრისტალური ფხვნილია, *iw*- სპექტრში აღინიშნება შთანთქმის ზოლები (cm^{-1}) 3400 (OH), 2929 (CH), 1707 (C=O, ლაქტონი), 1646, 1637 (C=C).

მჟავე ჰიდროლიზი. 30 მგ გლიკოზიდს ვხსნიდით 5 მლ 2N HCl-ში და ვაცხელებდით $100^{\circ}C$ -ზე 5 სთ განმავლობაში. გაცივების შემდეგ გამოყოფილ ნალექს ვფილტრავდით, ვრეცხავდით წყლით ნეიტრალურ რეაქციამდე და ვაშრობდით. ვღებულობდით დაახლოებით 12 მგ აგლიკონს (40%) თეთრი ფერის ნემსისებური კრისტალების სახით. გენინს ვამუშავებდით დიაზომეთანით და მიღებულ პროდუქტს ვასუფთავებდით სილიკაგელის პატარა სვეტზე (10 გ), გამხსნელთა სისტემა ქლოროფორმი: მეთანოლი:წყალი-80:20:2 თანაფარდობით. მიღებული პროდუქტის *iw*- სპექტრში აღინიშნებოდა შთანთქმის არეები (cm^{-1}) 3390 (OH), 2926 (CH), 1730 (C=O, ეთერი), რაც მირაბილინ მეთილ ეთერის არსებობას ადასტურებს, FABMS: 1275 $[M+Na]^+$.

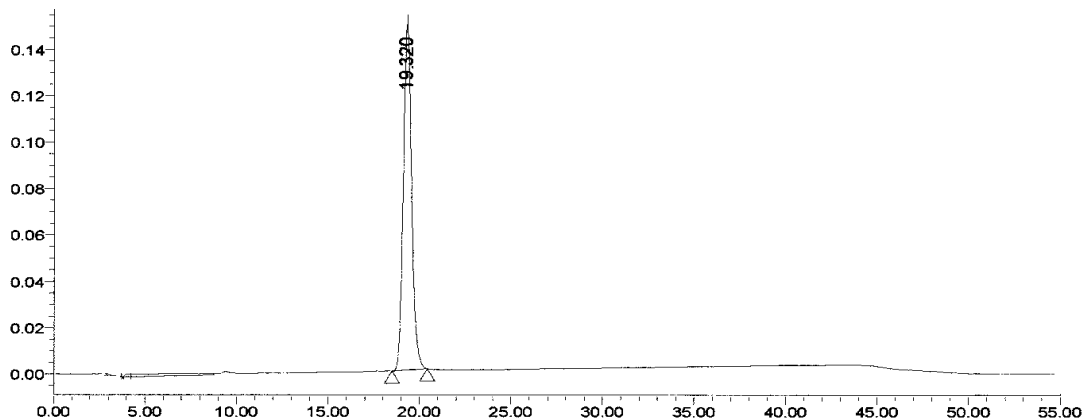
აგლიკონის მოცილების შემდეგ დარჩენილ წყლიან სითხეს - ჰიდროლიზატს ვანეიტრალავდით N-N-დიოქტილმეთილამინის 10% ქლოროფორმიანი ხსნარით და ვაქროლებდით მშრალ ნაშთამდე. თვქ ანალიზით მჟღავნდებოდა ლაქები გლუკოზის, არაბინოზის და ქსილოზის შესაბამისი სტანდარტული ნიმუშების არეებში.

ტუტე ჰიდროლიზი. გლიკოზიდის მოლეკულაში ნახშირწყლოვანი ფრაგმენტების მიერთების ადგილის დასადგენად მოვახდინეთ მისი ტუტე ჰიდროლიზი. 20 მგ გლიკოზიდს ვუმატებდით 5 მლ KOH-ის 5% ხსნარს,

ვათავსებდით თერმოსტატში 100°C-ზე 1,5 სთ განმავლობაში. ჰიდროლიზატს ვანეიტრალეზდით 10%-იანი HCl-ით და ვწვლილავდით თანაბარი რაოდენობა ნ-ბუტანოლით. ბუტანოლიან ფაზას ვაქროლებდით, ვღებულობდით დაახლოებით 19 მგ მშრალ ნაშთს - პროგენინს და წყლიან ფაზას. ვახდენდით პროგენინოვანი და წყლიანი ფაზის მჟავე ჰიდროლიზს და მიღებული ჰიდროლიზატების თფქ ანალიზს. პროგენინოვანი ფრაქციის ჰიდროლიზატში გლუკოზა, არაბინოზა და ქსილოზა გამომჟღავნდა, ხოლო წყლიან ფრაქციაში მონოშაქარი არ აღმოჩნდა.

მჟავე და ტუტე ჰიდროლიზის შედეგების მიხედვით, ციკლამენი N წარმოადგენს მონოდესმოზიდ გლიკოზიდს C-3 ნახშირბადთან მიერთებული ნახშირწყლოვან ჯაჭვში გლუკოზის, ქსილოზის და არაბინოზის ნაშთებით.

გამოყოფილი გლიკოზიდის სიწმინდეს ვადგენდით მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული (HPLC) ანალიზით, სადაც ერთ ძირითად პიკს ვღებულობდით. ქრომატოგრაფირებას ვახდენდით შებრუნებული ფაზის სვეტზე μ Bondapak C-18 (300X3,9 მმ, 10 მკმ), მობილური ფაზა: აცეტონიტრილი-წყალი 75:25-დან 65:35-მდე გრადიენტულ პირობებში, ანალიზის ხანგრძლივობა 55 წთ. დინების სიჩქარე 1 მლ/წთ. ნივთიერების სვეტში შეკავების დრო 19.320 წთ.



სურათი 2.10. ციკლამენი N-ის HPLC ქრომატოგრამა

ციკლამენი N-ის სრული ქიმიური სტრუქტურა დადგინდა ^1H და ^{13}C ერთ- და ორგანზომილებიანი, ჰომო- და ჰეტერობირთვული bmr-ის სხვადასხვა ექსპერიმენტებით: H-H COSY, DEPT, NOESY, HMBC და HMQC.

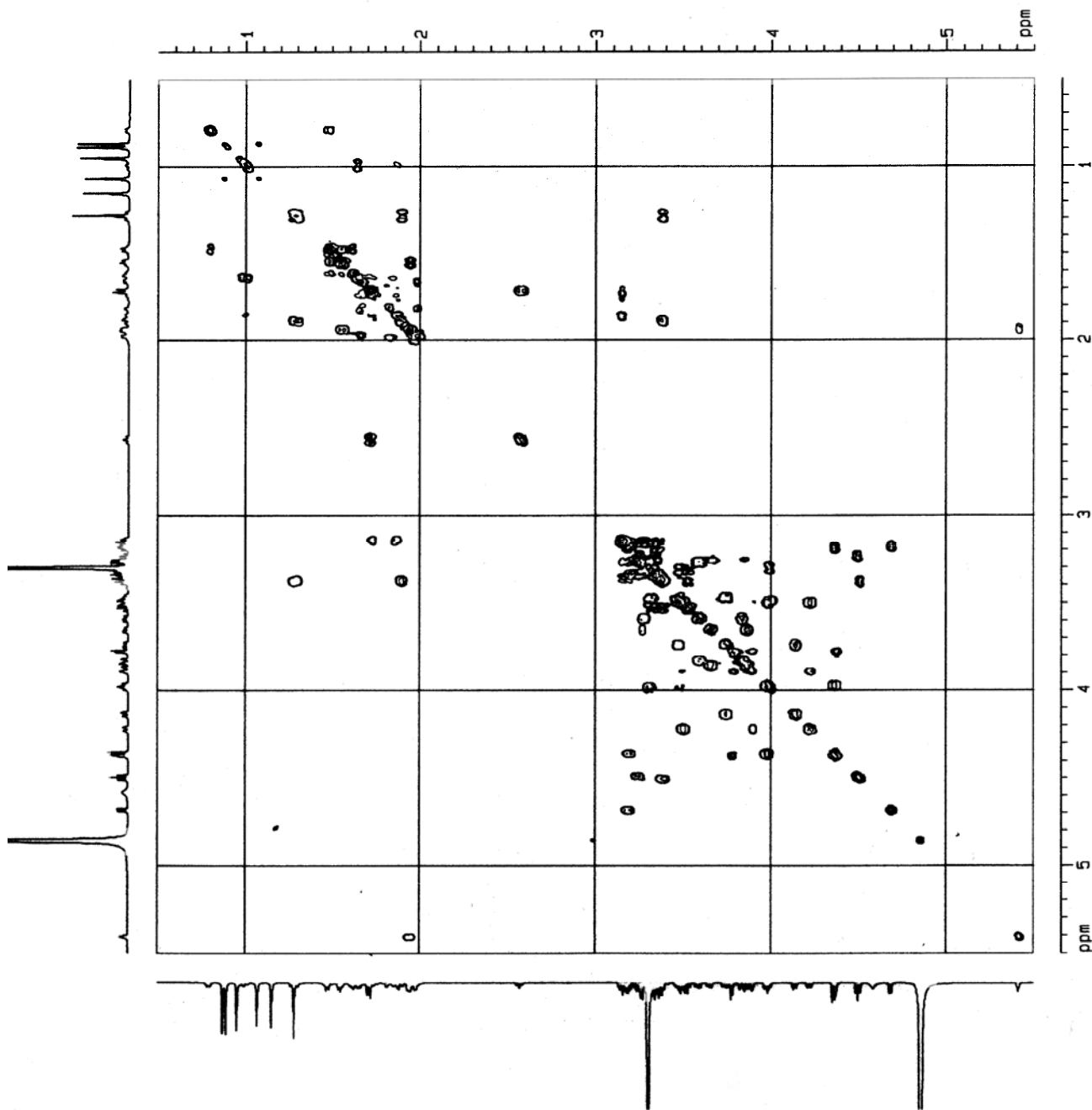
გლიკოზიდის ^1H -bmr სპექტრში ასახულია მონოსაქარიდული ნაშთების ანომერული წყალბადის ატომების ქიმიური ძვრადობები: 4.37 მ.წ (d, $J=6.2$ Hz, α -L-არაბინოზა), 4.51 მ.წ (d, $J=8.4$ Hz, ტერმინალური β -D-გლუკოზა), 4.36 მ.წ (d, $J=8.2$ Hz, β -D-გლუკოზა), 4.49 (d, $J=8.0$ Hz, β -D-ქსილოზა), 4.69 (d, $J=7.5$ Hz, ტერმინალური β -D-გლუკოზა) (ცხრილი 2.7). ^{13}C bmr სპექტრში გამოვლენილი ანომერული ნახშირბადის ატომების სიგნალები: 105.6 მ.წ, 104.3 მ.წ, 105.1 მ.წ, 107.3 მ.წ, 104.7 მ.წ. (ცხრილი 2.7). მოლეკულაში 5 მონოსაქარიდული ნაშთის არსებობას ადასტურებენ. ^{13}C სპექტრში 6- CH_3 , 10- CH_2 , 6- CH , 8- C ჯგუფების ნახშირბადის ატომებისათვის დამახასიათებელი ქიმიური ძვრადობები 3 β ,16 α -დიჰიდროქსი-ოლეან-12-ენო ჩონჩხის (მოლეკულური ფორმულა $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4$) არსებობაზე მიუთითებენ. ^1H -bmr სპექტრში H-12 წყალბადის ატომის სიგნალი (5.41 მ.წ.) და ^{13}C -bmr სპექტრში C-12 და C-13 სიგნალები (125.7 მ.წ და 141.1 მ.წ) C=C ორმაგ ბმაზე, ხოლო C-30 ნახშირბადის ქიმიური ძვრადობა (180.4 მ.წ) C=O კარბონილის ჯგუფის მიერთებაზე მეტყველებს (ცხრილი 2.6). ^1H და ^{13}C სპექტრებში გამოვლენილი წყალბადის და ნახშირბადის ატომების ძვრადობები: H-3 (3.15 მ.წ) და H-16 (3.38 მ.წ), C-3 (91.2 მ.წ) და C-16 (75.6 მ.წ) ჰიდროქსილის ჯგუფის ჩანაცვლებას ამტკიცებს, ხოლო H₂-28 (4.0 მ.წ და 4.36 მ.წ) და C-28 (82.6 მ.წ) ატომების სიგნალები ოქსიმეთილენჯგუფის, აგრეთვე, C-28 და C-30 შორის ლაქტონური რგოლის არსებობაზე მიუთითებენ.

HMBC ექსპერიმენტში გამოხატული აშკარა კორელაცია C-28 და H-19, C-17 და H₂-28, C-22 და H₂-28, C-30 და H₂-28, C-30 და H₃-29, C-20 და H₃-29 შორის შვიდწევრიანი ლაქტონური ბირთვის არსებობას ადასტურებს. HMBC სპექტრში დაფიქსირებული კორელაცია გენინის C-3 ატომის ქიმიურ ძვრადობას (91.6 მ.წ) და არაბინოზის H-1-ის სიგნალს (4.37 მ.წ), აგრეთვე, არაბინოზის C-4-ის (80.0 მ.წ) სიგნალსა და გლუკოზის H-1-ს (4.51 მ.წ), ამავე გლუკოზის C-6-სა (67.4 მ.წ) და ტერმინალური გლუკოზის H-1-ს (4.36 მ.წ), არაბინოზის C-2-ის სიგნალსა (79.4 მ.წ) და მეორე ტერმინალური გლუკოზის H-1-ს (4.69 მ.წ), გლუკოზის C-2-სა (85.1 მ.წ) და ქსილოზის H-1 ატომის ძვრადობას (4.49 მ.წ) შორის გენინის C-3 მდგომარეობაში პენტასაქარიდული ნაშთის განტოტვასა და მიერთებას ამტკიცებს.

ფიგურა 7.

ციკლაზენი N

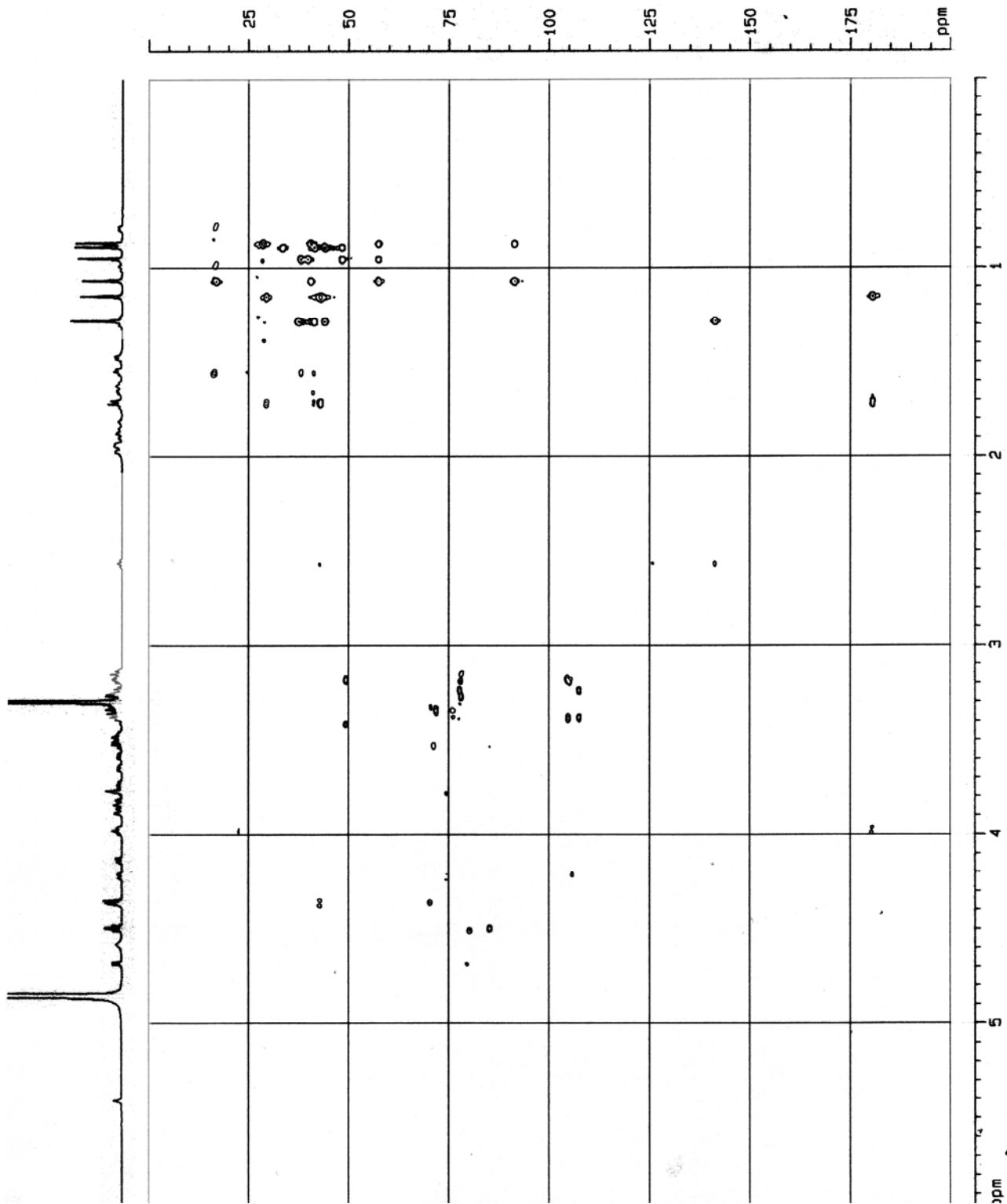
COSY, CD3OD



ფიგურა 8.

ციკლაზენი N

HMBC, CD3OD



ცხრილი 2.6.

ციკლამენი N-ის აგლიკონური ნაწილის ^1H და ^{13}C ატომების ქიმიური
ძვრადობები (δ მ.ნ, 0-ტმს, CD_3OD)

C	¹³ C	¹ H	C	¹³ C	¹ H
1	39	0.99, 1.64	16	75.6	3.38
2	.8	1.73, 1.86	17	41.0	---
3	27	3.15	18	42.8	---
4	.1	---	19	0	1.71, 2.57
5	91	0.79	20	42.7	---
6	.2	1.47, 1.60	21	7	1.66, 1.98
7	40	1.48, 1.54	22	43.0	1.81, 1.98
8	.5	---	23	29.3	1.07
9	57	1.56	24	22.6	0.87
1	.2	---	25	28,4	0.95
0	19	1.94	26	16,9	0.89
1	.2	5.41	27	16.1	1.28
1	33	---	28	16.4	4.0, 4.36
1	,4	---	29	28.8	1.15
2	41	1.29, 1.90	30	82.6	---
1	,4			27.1	
3	48			8	
1	,3			180.	
4	37			4	
1	,9				
5	24				
	.5				
	12				
	5.7				
	14				
	1.1				
	44				
	.0				
	37				
	.3				

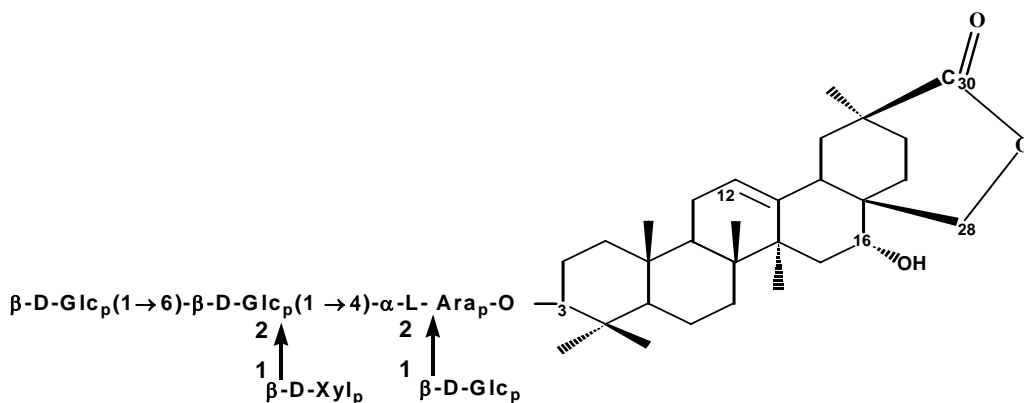
ცხრილი 2.7.

ციკლამენი N-ის მონოშაქრული ნაწილის ¹H და ¹³C bmr სპექტრები (δ მ.ნ, CD3OD)

შაქროვანი ნაშთი	C	¹³ C	¹ H
გლუკოზა (Glc)	1	104.7	4.51, d, J=8.4
	2	85.1	3.38
	3	77.5	3.53
	4	72.0	3.16
	5	78.0	3.27
	6	67.4	3.30
			4.0

გლუკოზა (Glc)	1	105.1	4.36, d, J=8.2
	2	75.1	3.19
	3	77.0	3.47
	4	71.4	3.32
	5	78.0	3.27
	6	62.8	3.66
გლუკოზა (Glc)	1	104.4	4.69, d, J=7.5
	2	76.0	3.18
	3	77.8	3.35
	4	71.0	3.50
	5	78.1	3.27
	6	70.3	3.74
არაბინოზა (Ara)	1	105.6	4,37, d, J=6.2
	2	79.4	3,78
	3	74.3	3,78
	4	80.0	3,89
	5	65.9	3.50, 4.22
ქსილოზა (Xyl)	1	107.3	4,49, d, J=8.0
	2	75.9	3,24
	3	77.6	3,36
	4	71.6	3,26
	5	63.3	3,59
			3,83

ქიმიური და bmr სპექტროსკოპიული ანალიზის შედეგებზე დაყრდნობით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ციკლამენი NN-ს აქვს შემდეგი სტრუქტურა: 3 β -O-[β -D-Glcp(1 \rightarrow 2)]-[β -D-Xylp(1 \rightarrow 2)]-[β -D-Glcp(1 \rightarrow 6)- β -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- α -L-Arap-ოქსი]-16 α -ჰიდროქსი—ოლეან-12-ენო-30,28-ლაქტონი ანუ მირაბილინ ლაქტონი.



ციკლამენი N

ციკლამენი K - C₅₂ H₈₆O₂₂, მოლეკულური მასა 1062 (FABMS: 1085 [M+Na]⁺), თეთრი ფერის კრისტალური ფხვნილია, iw- სპექტრში აღინიშნება შთანთქმის ზოლები (სმ⁻¹) 3400 (OH), 2923 (CH).

მჟავე ჰიდროლიზი. 40 მგ ციკლამენ K-ს ჰიდროლიზს ვატარებდით ისე, როგორც წინა გლიკოზიდის შემთხვევაშია აღწერილი. ვლებულობდით დაახლოებით 18 მგ (45%) აგლიკონს თეთრი ნემსისებური კრისტალების სახით.

აგლიკონის მოცილების შემდეგ, შაქროვან ნაწილში თფქ ანალიზით არაბინოზა, გლუკოზა და ქსილოზა გამომჟღავნდა.

ტუტე ჰიდროლიზი. 20 მგ ციკლამენი K-ს ტუტე ჰიდროლიზის (ციკლამენი N-ის ანალოგიურად) შედეგად მიღებული პროგენინოვანი და მონოსაქარიდული ფრაქციების მჟავე ჰიდროლიზის პროდუქტების თფქ ანალიზისას პროგენინოვან ფრაქციაში აღმოჩნდა გლუკოზა, არაბინოზა და ქსილოზა, ხოლო წყლიან ფრაქციაში მონოსაქარიდული ნაშთი არ გამომჟღავნდა, რაც ციკლამენი K-ს მონოდესმოზიდურ ბუნებაზე მეტყველებს.

ციკლამენი K-ს მოლეკულაში ნახშირწყლოვანი ფრაგმენტების მიერთების ადგილის, ნახშირწყლოვან ჯაჭვში მონოშაქართა მოლური თანაფარდობის, მათ შორის კავშირისა და თანმიმდევრობის დადგენა მოხდა თანამედროვე bmr სხვადასხვა ექსპერიმენტებით: ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC, HMQC.

^1H -bmr სპექტრში შეინიშნება 4 მონოსაქარიდული ნაშთის ანომერული წყალბადის ატომების ქიმიური ძვრადობები: 4.43 მ.წ (d, J=6.2, α -L-არაბინოზა), 4.51 მ.წ (d, J=7.7, β -D-გლუკოზა), 4.70 მ.წ (d, J=7.7, ტერმინალური β -D-გლუკოზა), 4.50 მ.წ (d, J=7.5, β -D-ქსილოზა). ^{13}C სპექტრში დაფიქსირებული ნახშირბადის ატომების 4 სიგნალი: 104.6 მ.წ, 107.4 მ.წ, 104.7 მ.წ და 104.4 მ.წ მოლეკულაში ტეტრასაქარიდული ფრაგმენტის არსებობას ადასტურებს (ცხრილი 2.9). არაბინოზის C-2 და C-4 ატომების ქიმიური ძვრადობების გადანაცვლება დაბალი ველის არეში (74.4 მ.წ და 71.0 მ.წ) (4 \rightarrow 1) და (2 \rightarrow 1) კავშირების არსებობაზე მიუთითებენ.

გლიკოზიდის HMBC ექსპერიმენტში გამოხატული კორელაცია არაბინოზის C-1 (104.6 მ.წ) და გენინის H-3-ს შორის, აგრეთვე, არაბინოზის C-2 (74.4 მ.წ) და ტერმინალური გლუკოზის H-1-ს (4.70 მ.წ), არაბინოზის C-4 –სა (71.0 მ.წ) და გლუკოზის H-1-ს (4.51 მ.წ), ამავე გლუკოზის C-2-სა (85.2 მ.წ) და ქსილოზის H-1-ს (4.5 მ.წ) შორის აგლიკონთან ტეტრასაქარიდული ჯაჭვის მიერთებასა და მონოსაქარიდებს შორის (1 \rightarrow 4), (1 \rightarrow 2) და (1 \rightarrow 2) კავშირების არსებობას ამტკიცებს (ფიგურა 9,10).

აგლიკონის ^{13}C -bmr სპექტრში აღინიშნება 6-CH₃, 12-CH₂, 5-CH და 7C დამახასიათებელი სიგნალები (ცხრილი 2.8). ანომერული წყალბადის ატომის ძვრადობა 3.87 მ.წ C-16 (78.1 მ.წ) ნახშირბადთან მეორეული OH-ის მიერთებაზე მეტყველებს, ხოლო წყალბადების სიგნალები 3.27 მ.წ და 3.70 მ.წ და ნახშირბადის ატომის ძვრადობა 64.6 მ.წ C-23–თან პირველადი ჰიდროქსილის არსებობას ამტკიცებს, ამგვარად, ციკლამენი K-ს გენინი განისაზღვრება როგორც 13β,28-ეპოქსი-3β,16α,23-ტრიჰიდროქსი-ოლეანი.

გლიკოზიდის HMBC სპექტრში ასახულია კორელაცია პირველადი ჰიდროქსილის წყალბადსა და C-3 (83.9 მ.წ), C-4 (44.3 მ.წ) და C-5 (48.2 მ.წ) შორის, აგრეთვე, C-23 და H₃C-24 წყალბადს (0.70 მ.წ) შორის.

C-3, C-4 და C-5 ნახშირბადის ატომების ქიმიური ძვრადობის გადანაცვლება მაღალი ველის არეში განპირობებულია პირველადი ჰიდროქსილის β და γ-ეფექტით. იმავე ექსპერიმენტში მკვეთრადაა

გამოხატული კორელაცია H₂-23 (3.27 მ.წ და 3.70 მ.წ) და C-3, C-4, C-5 და H₃-24 (0.70 მ.წ) და H₃-25 (0.92 მ.წ) შორის.

ცხრილი 2.8.

ციკლამენი K-ს აგლიკონური ნაწილის ^1H და ^{13}C ატომების ქიმიური ძვრადობები (მ.წ, 0-ტმს, CD₃OD)

C	^{13}C	^1H	C	^{13}C	^1H
1	40	1.18, 2.37	16	78.1	3.87
2	.0	1.73, 1.87	17	49.0	---
3	26	3.60	18	52.4	1.50
4	.6	---	19	39.8	0.93, 1.74
5	83	1.15	20	32.4	---
6	.9	1.43	21	37.4	1.14, 2.08
7	44	1.17, 1.67	22	32.2	1.51, 1.76
8	.3	---	23	13.1	0.70
9	48	1.30	24	4	3.27, 3.70
1	.2	---	25	64.6	0.92
0	18	1.45	26	17.1	1.14
1	.3	1.27, 2.04	27	9	1.24
1	34	---	28	18.8	3.12, 3.49
1	.6	---	29	19.9	0.94
2	43	1.21, 2.09	30	78.7	0.90
1	.2	---		33.9	
3	51	---		24.9	
4	1	.3			
4	1	.6			
5	1	.9			
	1	.3			

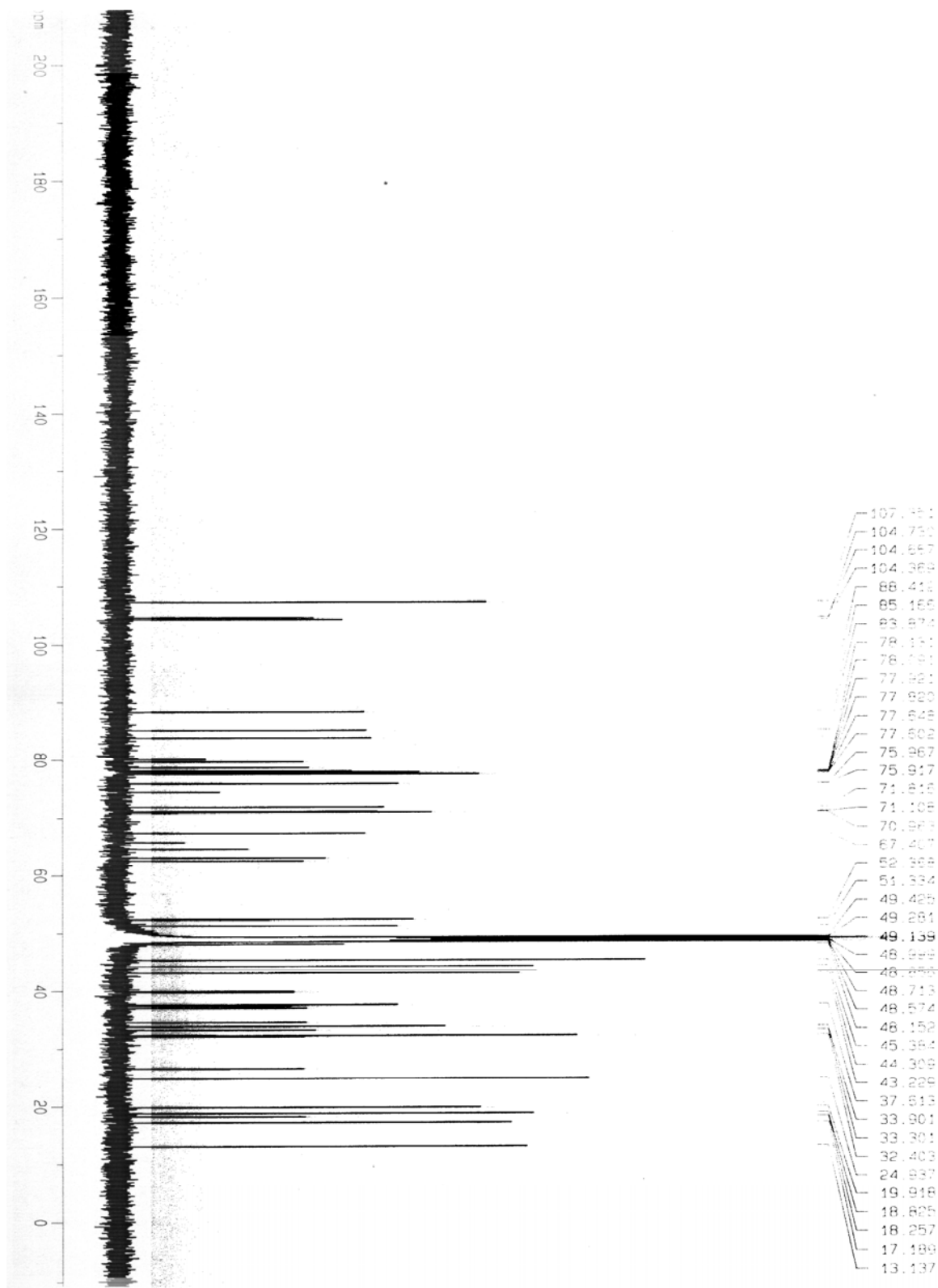
	88				
	.4				
	45				
	.4				
	37				
	.0				

ცხრილი 2.9.

ციკლამენი K-ს მონომეკრული ნაწილის ^1H და ^{13}C bmr სპექტრები (δ მ.ნ, CD₃OD)

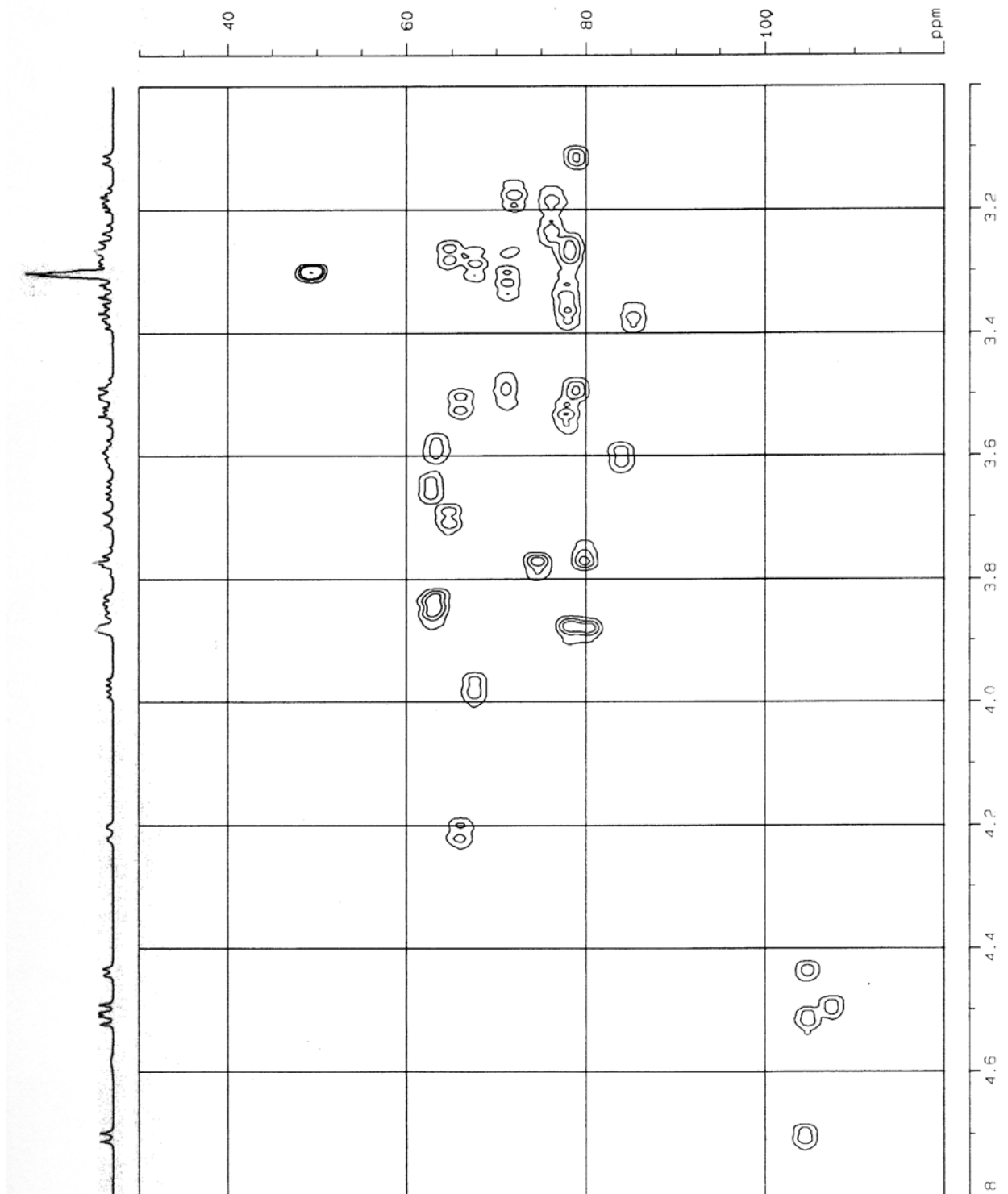
შეპროვანი ნაშთი	C	^{13}C	^1H
გლუკოზა (Glc)	1	104.7	4.51, d, J=7.7
	2	85.2	3.38
	3	77.6	3.53
	4	71.1	3.32
	5	77.8	3.27
	6	62.6	3.84
გლუკოზა (Glc)			3.65
	1	104.4	4.70, d, J=7.7
	2	71.8	3.18
	3	77.6	3.37
	4	79.7	3.30
	5	80.1	3.49
არაბინოზა (Ara)	6	65.8	3.28
			3.97
	1	104.6	4.43, d, J=6.2
	2	74.4	3.77
	3	77.9	3.77
ქსილოზა (Xyl)	4	71.0	3.88
	5	67.4	4.21
			3.51
	1	107.4	4.50, d, J=7.5
	2	76.0	3.24
		3.18	
		3.27	
		3.59	
		3.84	

ციკლაგენი K
C¹³, CD3OD

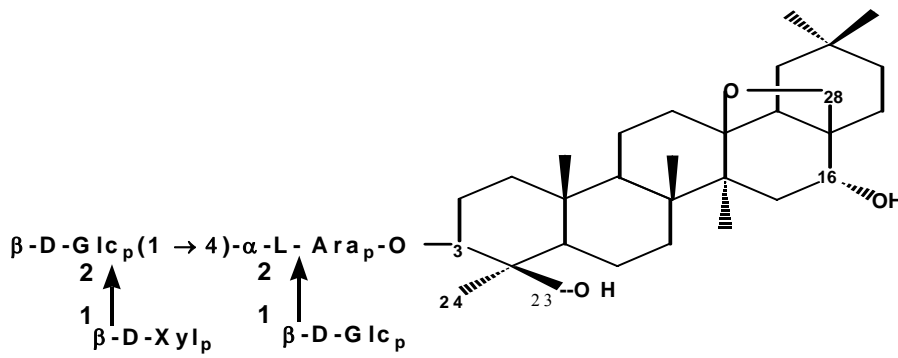


ციკლაგენი K

HMQC, CD3OD



ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ციკლამენ K-ს აქვს შემდეგი ქიმიური სტრუქტურა: 13 β ,28-ეპოქსი-3 β -O-[β -D-Glcp(1 \rightarrow 2)]-[β -D-Xylp(1 \rightarrow 2)]- β -D-Glcp(1 \rightarrow 4)- α -L-Arap-ოქსი-16 α ,23-დიჰიდროქსი-ოლეანი.



ციკლამენი K

ციკლამენი Q - $C_{58}H_{94}O_{28}$, მოლეკულური მასა 1238 (FABMS: 1262 $[M+Na+H]^+$), თეთრი ფერის კრისტალური ფხვნილია, იწ- სპექტრში აღინიშნება შთანთქმის ზოლი (cm^{-1}) 3400 (OH), 1707 (C=O) და 1646 (C=C).

მჟავე ჰიდროლიზი. 20 მგ ციკლამენი Q-ს ჰიდროლიზით ვლებულობდით 8 მგ (40%) აგლიკონს თეთრი ფერის კრისტალების სახით.

ტუტე ჰიდროლიზის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ მოლეკულაში მონოსაქარიდული ჯაჭვი მიერთებულია გენინის მხოლოდ C-3 ნახშირბადის ატომთან, ე.ი. ციკლამენი Q წარმოადგენს მონოდესმოზიდს.

ციკლამენი Q-ს საბოლოო ქიმიური სტრუქტურა დადგინდა bmr სპექტროსკოპიული მეთოდის სხვადასხვა ექსპერიმენტების გამოყენებით.

1H და ^{13}C bmr სპექტრებში ანომერული წყალბადების და ნახშირბადის ატომების სიგნალები: 4.38 მ.წ, 4.49 მ.წ, 4.51 მ.წ, 4.36 მ.წ, 4.68 მ.წ და 105.6 მ.წ, 107.3 მ.წ, 104.7 მ.წ, 105.1 მ.წ, 104.4 მ.წ არაბინოზის α , ქსილოზის β და გლუკოზის სამი ნაშთის β კონფიგურაციაზე მეტყველებს (ცხრილი 2.10 და 2.11). აგლიკონის C-3 (91.4 მ.წ) ქიმიური ძვრადობა, აგრეთვე, არაბინოზის C-2 (79.4 მ.წ) და C-4 (80.0 მ.წ) და გლუკოზის C-2 (75.1 მ.წ) და C-6 (62.8 მ.წ) ატომების სიგნალები მათ ჩანაცვლებულობასა და კავშირების არსებობაზე მიუთითებს.

გლიკოზიდის HMBC ექსპერიმენტში ასახულია კორელაცია გენინის C-3-ს და არაბინოზის H-1 პროტონს (4.38 მ.წ, $J=6.2$), არაბინოზის C-2-ს და ტერმინალური გლუკოზის H-1-ს (4.68 მ.წ, $J=7.5$), არაბინოზის C-4-ს და გლუკოზის H-1-ს (4.36 მ.წ, $J=8.2$), გლუკოზის C-2-ს და ქსილოზის H-1-ს (4.49 მ.წ, $J=8.0$), გლუკოზის C-6-სა და ტერმინალური გლუკოზის H-1-ს (4.51 მ.წ, $J=8.4$) შორის, რაც მოლეკულაში პენტასაქარიდული ჯაჭვის არსებობას და განტოტვას ადასტურებს (ფიგურა 11,12,13).

აგლიკონის ^{13}C სპექტრი 6- CH_3 , 10- CH_2 , 6- CH და 8C დამახასიათებელ სიგნალებს გვიჩვენებს. ნახშირბადების და წყალბადის ატომების ძვრადობები მოლეკულურ ფორმულას $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_5$ შეესაბამება. გენინის C-12 (123.9 მ.ნ), C-13 (145.1 მ.ნ) და H-12 (5.31 მ.ნ) ატომების ქიმიური ძვრადობები მათ შორის ორმაგი ბმის არსებობას ამტკიცებს, ხოლო C-30 ნახშირბადის სიგნალი 181.9 მ.ნ მასთან კარბოქსილის ჯგუფის მიერთებაზე მიუთითებს. ^1H და ^{13}C სპექტრებში გამოვლენილი ძვრადობები: HH-3 (3.15 მ.ნ), H-16 (4.06 მ.ნ), H₂-28 (2.90 მ.ნ და 3.32 მ.ნ), C-3 (91.4 მ.ნ), C-16 (74.3 მ.ნ) და C-28 (71.9 მ.ნ) ჰიდროქსილის ჯგუფების არსებობაზე მეტყველებს.

HMBC სპექტრში გამოხატულია კორელაცია C-30 (181.9 მ.ნ) Me-29 (1.11 მ.ნ), C-30 და H-19 (2.21 მ.ნ), C-22 (32.4 მ.ნ) და H₂-28 (2.90 მ.ნ და 3.32 მ.ნ) შორის, რაც პენტაციკლური ოლეან-12-ენე ჩონჩხის არსებობას ადასტურებს.

ცხრილი 2.10

ციკლამენი Q-ს აგლიკონური ნაწილის ^1H და ^{13}C ატომების ქიმიური ძვრადობები (δ მ.ნ, 0-ტმს, CD_3OD)

C	^{13}C C	^1H	C	^{13}C	^1H
1	40	1.0, 1.67	16	74.3	4.06
2	.0	1.74, 1.86	17	40.5	---
3	27	3.15	18	44.9	1.92
4	.2	---	19	44.9	1.77, 2.21
5	91	0.78	20	49.0	---
6	.4	1.41, 1.57	21	33.8	1.83, 1.95
7	40	1.38, 1.60	22	32.4	1.55, 1.85
8	.6	---	23	28.5	1.07
9	57	1.65	24	16.9	0.87
1	.1	---	25	16.2	0.98
0	19	1.89	26	17.4	0.94
1	.3	5.31	27	27.5	1.40
1	34	---	28	71.9	2.9, 3.32
1	.0	---	29	29.1	1.11
2	40	1.31, 1.96	30	3	---
1	.9			181.	
3	48			9	
1	.2				
4	37				
1	.8				
5	24				

	.5				
	12				
	3.9				
	14				
	5.1				
	42				
	.5				
	35				
	.0				

ცხრილი 2.11.

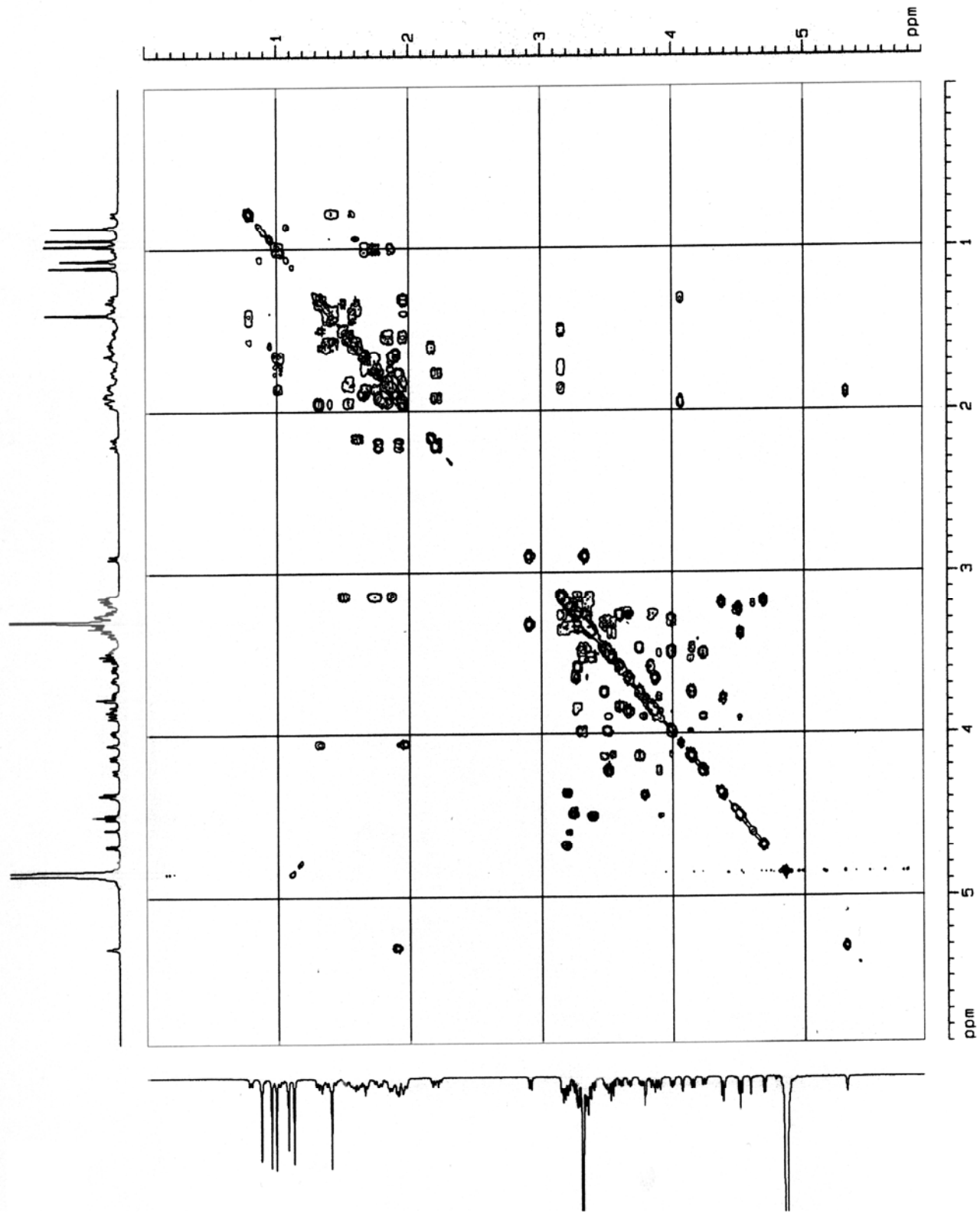
ციკლამენი Q-ს მონოშაქრული ნაწილის ^1H და ^{13}C bmr სპექტრები (δ მ.ნ, CD_3OD)

შაქროვანი ნაშთი	C	^{13}C	^1H
გლუკოზა (Glc)	1	104.7	4.51, d, J=8.4
	2	85.1	3.38
	3	77.5	3.53
	4	72.0	3.16
	5	78.0	3.27
	6	67.4	3.31 4.0
გლუკოზა (Glc)	1	105.1	4.36, d, J=8.2
	2	75.1	3.19
	3	77.0	3.47
	4	71.3	3.32
	5	78.0	3.27
	6	62.8	3.66 3.86
გლუკოზა (Glc)	1	104.4	4.69, d, J=7.5
	2	76.0	3.18
	3	77.8	3.35
	4	71.0	3.50
	5	78.1	3.27
	6	70.3	3.74 4.14
არაბინოზა (Ara)	1	105.6	4.38, d, J=6.2
	2	79.4	3.378
	3	74.4	3.77
	4	80.0	3.89
ქსილოზა (Xyl)	5	65.9	3.50, 4.22
	1	107.3	4.49, d, J=8.0
	2	75.9	3.24
	3	77.6	3.36
	4	71.6	3.32
	5	63.3	3.59
			3.83

ფიგურა 11.

ციკლამენი Q

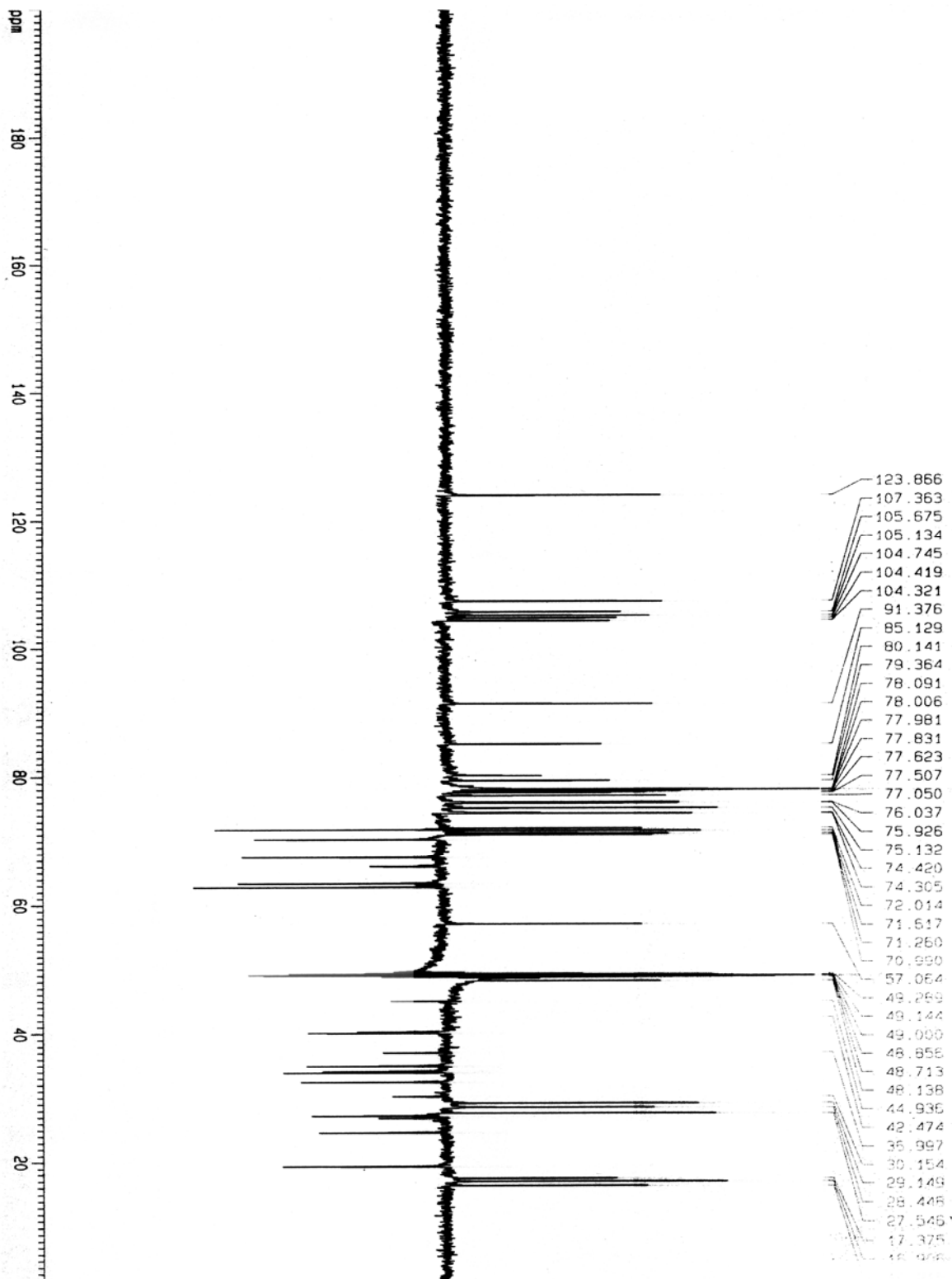
COSY, CD3OD



ციკლაზენი Q

ფიგურა 12.

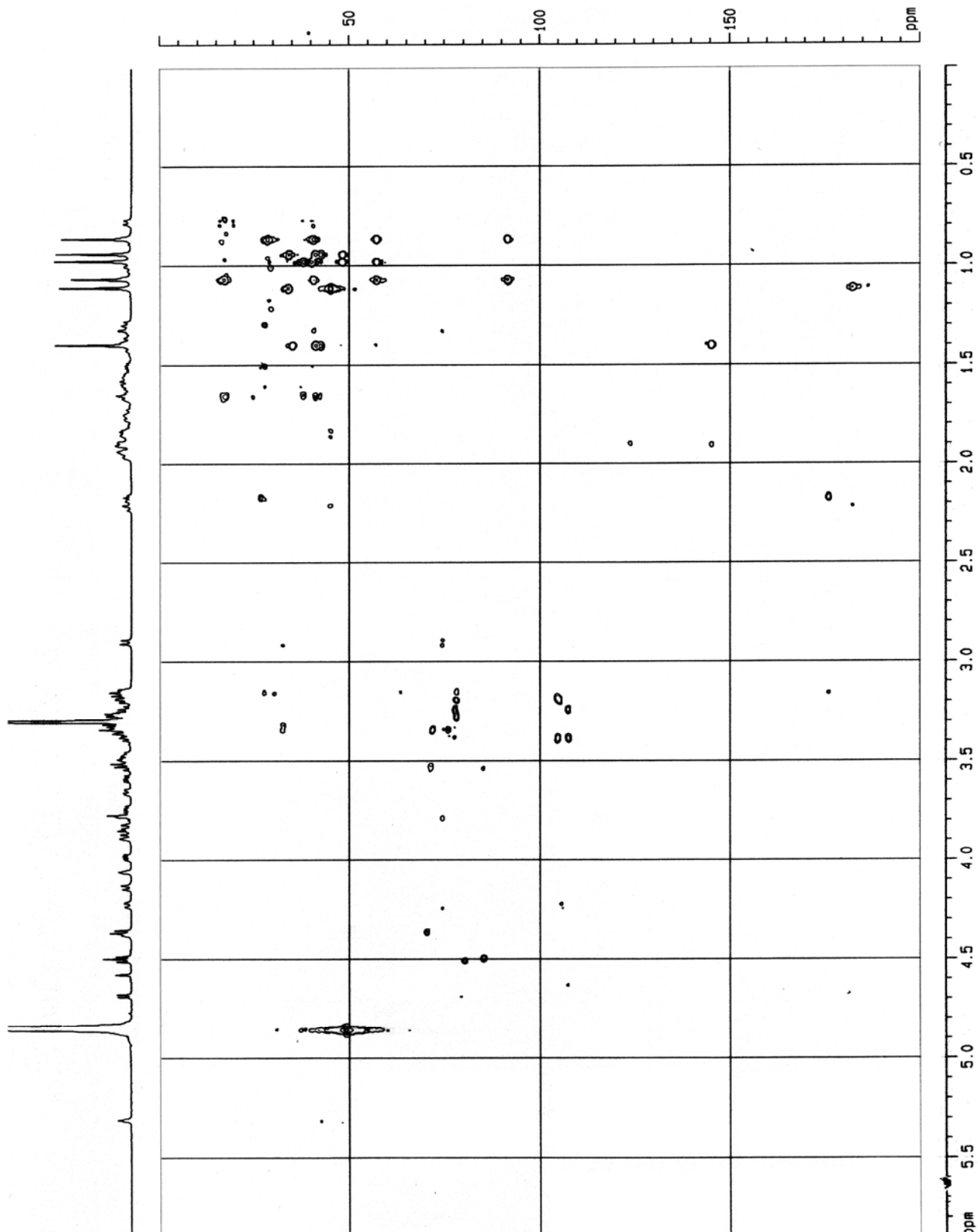
DEPT, CD3OD



ფიგურა 13.

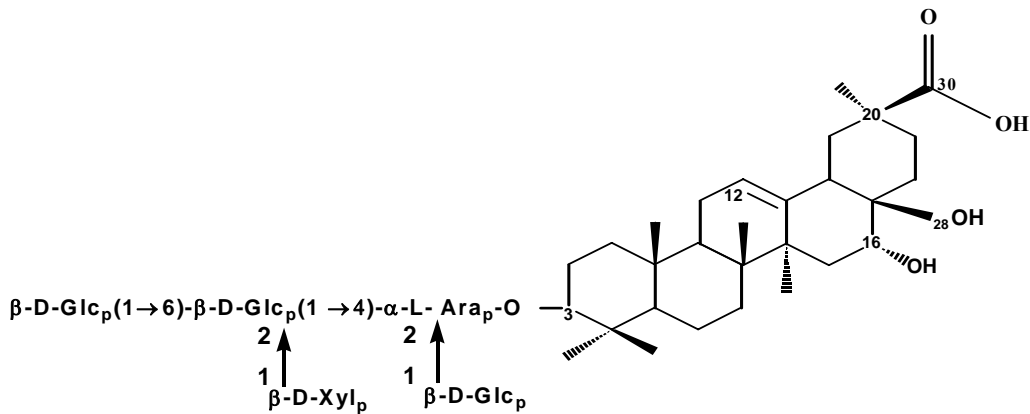
ციკლაზენი Q

HMBC, CD3OD



ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ციკლამენი Q-ს სტრუქტურა განისაზღვრა როგორც: $3\beta\text{-O-}[\beta\text{-D-Glcp}(1\rightarrow2)]\text{-}[\beta\text{-D-Xylp}(1\rightarrow2)]\text{-}[\beta\text{-D-Glcp}(1\rightarrow6)]\text{-}\beta\text{-D-}$

Glc_p(1→4)-α-L-Arap-ოქსი]-16α,28-დიჰიდრ-ოქსი-ოლეან-12-ენ-30-ოის მჟავა ანუ მირაბილინი.



ციკლამენი Q

ამრიგად, ციკლამენი N და QK სხვადასხვა გენინის წარმოებულ მონოდესმოზიდებს წარმოადგენენ C-3 მდგომარეობაში ერთი და იგივე პენტასაქარიდული ნახშირწყლოვანი ჯაჭვით.

ციკლამენი D – C₄₆H₇₂O₁₆, მოლეკულური მასა 880.5, FABMS: 903.5 [M+Na]⁺. წყალში უხსნადი თეთრი ფერის ფხვნილია, iw- სპექტრში შეინიშნება შთანთქმის ზოლები (სმ⁻¹) 3400 (OH), 2925 (CH), 1718 (C=O) დიაპაზონებში.

მჟავე ჰიდროლიზი. 20 მგ გლიკოზიდის ჰიდროლიზის შედეგად მივიღეთ 11 მგ (50%) გენინი, რომელიც ფიზიკო-ქიმიური თვისებებით და თქვ ანალიზით ციკლამირეტინი A-სთან იქნა გაიგივებული.

აგლიკონის მოცილების შემდეგ დარჩენილ შაქროვან ნაწილში თქვ ანალიზით გლუკოზა, არაბინოზა და ქსილოზა გამოიყოფა.

ტუტე ჰიდროლიზი. 20 მგ ციკლამენი D-ს ტუტე ჰიდროლიზის შედეგად მიღებული პროგენინოვანი და მონოსაქარიდული ფრაქციების მჟავე ჰიდროლიზის პროდუქტების თქვ ანალიზით მონოდესმოზიდის არსებობა დადგინდა.

მჟავე და ტუტე ჰიდროლიზის მონაცემების მიხედვით, ციკლამენი D ციკლამირეტინი A-ს მონოდესმოზიდი გლიკოზიდია C-3 მდგომარეობაში მიერთებულ შაქროვან ჯაჭვში გლუკოზის, არაბინოზის და ქსილოზის ნაშთებით.

ციკლამენი D-ს სრული ქიმიური სტრუქტურა დადგინდა თანამედროვე bmr სპექტროსკოპიის სხვადასხვა: H-H COSY, DEPT, ROESY, HMBC და HMQC ექსპერიმენტების გამოყენებით.

აგლიკონის ^{13}C bmr სპექტრში C-13 (88.0 მ.ნ, DEPT), C-28 (78.4 მ.ნ, CH₂) და C-16 (77.8 მ.ნ, CH) ნახშირბადის ატომების ქიმიური ძვრადობები 13,28-ეპოქსი ხიდის და 16 α -OH-ის არსებობაზე მიუთითებს. 16-OH-ის α -კონფიგურაცია ლიტერატურული მონაცემებითაც დასტურდება (16 α -OH 77.8 მ.ნ, 16 β -OH 64.0 მ.ნ) [130].

ROESY ექსპერიმენტში გამოვლენილი კორელაცია წყალბადის H-3 H α ტომსა და H-23 (Me) და H-5 შორის C-3 ნახშირბადთან მიერთებული ჰიდროქსილის β -კონფიგურაციაზე მეტყველებს. ხამრიგად, bmr მონაცემებით გლიკოზიდში ციკლამირეტინი A-ს არსებობა დასტურდება [170].

გლიკოზიდის ^1H სპექტრმა სრული ინფორმაცია მოგვცა მოლეკულაში წარმოდგენილ მონომერებზე, კერძოდ, ანომერული წყალბადების სიგნალები: 4.19 მ.ნ (d, J=7.5), 4.47 მ.ნ (d, J=7.5), 4.48 მ.ნ (d, J=7.8) D-გლუკოზის, L-არაბინოზის და D-ქსილოზის ნაშთების არსებობას ამტკიცებს, ხოლო ^{13}C bmr სპექტრში ნახშირბადის ქიმიური ძვრადობები: 107.36 მ.ნ, 107.93 მ.ნ, 107.36 მ.ნ აგლიკონთან ტრისაქარიდული შაქროვანი ჯაჭვის მიერთებას ადასტურებს (ცხრილი 2.12 და 2.13).

HMBC ექსპერიმენტში გამოიკვეთა აშკარა კორელაცია აგლიკონის C-3 (90.8 მ.ნ) და არაბინოზის H-1 (4.19 მ.ნ) შორის, აგრეთვე, გლუკოზის H-1 (4.48 მ.ნ) და არაბინოზის C-4 (81.38 მ.ნ), ქსილოზის H-1 (4.47 მ.ნ) და გლუკოზის C-2 (86.15 მ.ნ) შორის, რაც გენინის C-3 მდგომარეობაში ჩანაცვლებული ტრისაქარიდული ფრაგმენტის არსებობას ამტკიცებს.

ცხრილი 2.12

ციკლამენი D-ს აგლიკონური ნაწილის ^1H და ^{13}C ატომების ქიმიური ძვრადობები (δ მ.ნ, 0-ტმს, CD₃OD)

C	^{13}C C	^1H	C	^{13}C	^1H
1	40	2.05, 1.20	16	77.8	3.92
2	.0	1.82, 1.70	17	45.0	---
3	28	3.13	18	0	1.12
4	.4	---	19	53.9	2.50, t, 1.96, J=12.5
5	90	0.72, J=11.3	20	33.7	---
6	.8	1.48	21	48.8	1.21, 2.05
7	40	1.67, 1.17	22	30.8	1.51, 1.76
8	.3	---	23	32.5	1.04

9	56	1.25	24	28.4	0.83
1	.7	---	25	16.8	0.89
0	18	1.46	26	16.8	1.13
1	.6	1.27, 2.04	27	18.8	1.27
1	37	---	28	20.1	2.98, 3.47 J=7.4
1	.7	---	29	78.4	0.97
2	43	1.21, 2.04	30	24.3	9.40
1	.3			207.	
3	51			4	
1	.2				
4	37				
1	.7				
5	19				
	.9				
	36				
	.9				
	88				
	.0				
	45				
	.2				
	36				
	.9				

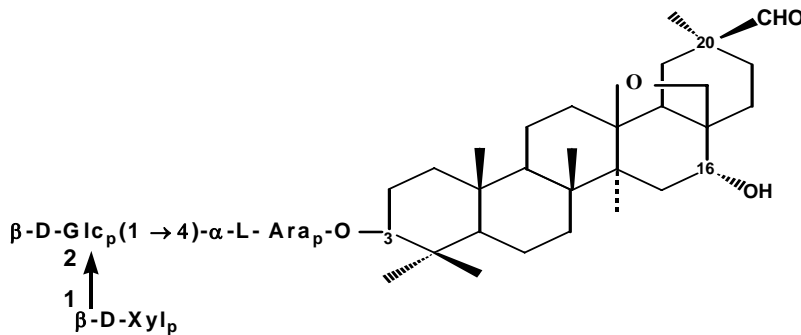
ცხრილი 2.13

ციკლამენი D-ს მონოშაქრული ნაწილის ^1H და ^{13}C bmr სპექტრები (δ მ.ნ, CD_3OD)

შაქროვანი ნაშთი	C	^{13}C	^1H
გლუკოზა (Glc)	1	105.18	4.48, d, J=7.8
	2	86.15	3.39
	3	77.38	3.51
	4	70.96	3.34
	5	77.61	3.25
	6	62.37	3.84
არაბინოზა (Ara)			3.66
	1	107.36	4.19, d, J=7.5
	2	74.49	3.43
	3	74.05	3.41
	4	81.38	3.82
	5	66.83	4.18

			3.53
ქსილოზა (Xyl)	1	107.93	4.47, d, J=7.5
	2	76.15	3.23
	3	77.78	3.33
	4	70.70	3.48
	5	67.20	3.99
			3.25

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ციკლამენი D-ს აქვს შემდეგი ქიმიური სტრუქტურა: $3\beta\text{-O-}\beta\text{-D-Xylp}(1\rightarrow 2)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}(1\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-L-Arap-ციკლამირე-ტინი A}$ ანუ პრიმულანინი [2].



ციკლამენი D

ამრიგად, შრომის 2.2 ნაწილში ჩატარებული კვლევების შედეგად დადგინდა საქართველოს ენდემური სახეობის *Cyclamen vernum* და ფართოდ გავრცელებული მცენარის *C. adzharicum* ტუბერებში ტრიტერპენული საპონინების მაღალი შემცველობა, რომლებიც არანაკლებ 17 გლიკოზიდითაა წარმოდგენილი და ორივე მცენარე იდენტური შედგენილობისაა.

ნაჩვენებია შრომის პირობების გავლენა გლიკოზიდთა თვისობრივ შემცველობაზე, ჰაერზე გამშრალ მცენარეში ერთგვარად იკლებს პოლარული ნივთიერებების რაოდენობა და შესაბამისად ნაკლებ პოლარული ლაქების ინტენსივობა იზრდება. მიკროტალღოვან ლუმელში გამშრალი ტუბერები ინარჩუნებენ ნედლი მცენარის შედგენილობას.

შემუშავებულია ტუბერებიდან ტრიტერპენული საპონინების გასუფთავებული ჯამის გამოყოფის ეფექტური მეთოდი. იზოლირებულია 9 ინდივიდუალური

გლიკოზიდი, 6-ის სრული ქიმიური სტრუქტურა დადგენილია თანამედროვე პროგრესული მეთოდების გამოყენებით.

ციკლამენი M და ციკლამენი F ახალი ორგანული ნივთიერებებია. განსაკუთრებით აღსანიშნავია, რომ ციკლამენი F-ის გენინიც - 16 α -ჰიდროქსი-13,28-ეპოქსი-30,30-დიბუტოქსიოლენი ახალ აგლიკონს წარმოადგენს. ამგვარად, ბუნებრივ ორგანულ ნივთიერებათა ნომენკლატურა ახალი ტრიტერპენული აგლიკონით და ორი ახალი გლიკოზიდით გამდიდრდა.

2.2.6 ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული (HPLC) ანალიზი

2.2.6.1 HPLC ანალიზის პირობები და ტრიტერპენული საპონინების შედგენილობის განსაზღვრა

ანალიზისათვის ვიყენებდით Waters ტიპის ორ ქრომატოგრაფს:

1. HPLC Waters 486 (Tunable absorbance Detector) UV დეტექტორით და Waters 717 plus Autosampler ავტომატური ინჟექტორებით. ნივთიერებათა დეტექტირებას ვახდენდით მხოლოდ ერთი ტალღის სიგრძეზე - 205 ნმ-ზე.

2. HPLC Waters 996 (PDA) დეტექტორით და Waters 510 HPLC Pump მექანიკური ინჟექტორებით. დეტექტირებას ვახდენდით ერთდროულად რამდენიმე ტალღის სიგრძეზე.

სამუშაო შესრულდა HPLC ინფორმაციული პროგრამის - Millennium 32 გამოყენებით.

ქრომატოგრაფიულ ანალიზს ვატარებდით შებრუნებული ფაზის სვეტზე μ Bondapak C-18, (300x3,9 მმ, 10 მკმ), მობილური ფაზად ვიყენებდით აცეტონიტრილი-წყალი გრადიენტულ პირობებში. ყოჩივარდას ტუბერებში მჟავე ბუნების გლიკოზიდების მიმართ სვეტის ეფექტურობის გაზრდისათვის, მობილურ ფაზაში წყალს ვამჟავებდით pH=3-მდე 0,1M ფოსფორის მჟავით. მობილური ფაზის დინების სიჩქარე 1 მლ/წთ შეადგენდა, საკვლევი ნიმუშების სვეტში შეყვანა ხდებოდა 20 მკლ რაოდენობით, ანალიზი მიმდინარეობდა 55 წთ-ის განმავლობაში 1253 μ სი წნევის პირობებში.

საანალიზოდ ვიყენებდით ყოჩივარდას ტუბერების საპონინების მეთანოლიან და ბუთანოლიან ჯამებს. საანალიზო ობიექტებს ვღებულობდით ისე, როგორც ეს 2.2.3 თავშია აღწერილი.

ყოჩივარდას საპონინების მეთანოლიანი და ბუთანოლიანი ჯამების თვქ იხილეთ სურათი 2.5 (გვ. 44).

ტრიტერპენული საპონინების იდენტიფიცირებისათვის სტანდარტულ ნიმუშებს ვღებულობდით დაბალი წნევის სვეტური ქრომატოგრაფიებით (SPAC) მიღებული გამდიდრებული ფრაქციების მრავალჯერადი სვეტური რექრომატოგრაფიებით, როგორც სილიკაგელის (Merck 0,04-0,063) (h=65 სმ d=2,5 სმ; h=52 სმ d=1,5 სმ; h=17 სმ d=1 სმ; h=32 სმ d=1,2 სმ), ისე შებრუნებული ფაზის RP-18 (h=32 სმ, d=1 სმ) და პოლიამიდ MN SC6 (h=29 სმ, d=1 სმ) სვეტებზე. გამხსნელთა სისტემები: ქლოროფორმი-მეთანოლი-წყალი (26:14:3), მეთანოლი-წყალი (10:90; 15:85; 20:80; 35:65). ამგვარად მივიღეთ ციკლაპენი N, G, K და Q სტანდარტული ნიმუშების სახით.

ინდივიდუალური ნივთიერებებიდან 1 მგ/მლ, ხოლო საპონინების ჯამიდან 10 მგ/მლ კონცენტრაციის ხსნარებს ვამზადებდით. გამხსნელებს, საკვლევი და სტანდარტული ნიმუშების ხსნარებს მილიპორის 0,45 მკმ ზომის ფილტრებში ვფილტრავდით და ინჟექტირებას ვახდენდით 20 მკლ რაოდენობით.

ტრიტერპენული საპონინების მაქსიმალური დაყოფისათვის მობილური ფაზის თანაფარდობის და ანალიზის ხანგრძლივობის შერჩევისათვის ვიყენებდით სისტემას აცეტონიტრილი-წყალი გრადიენტულ პირობებში.

ცხრილი 2.14

ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების ჯამის დაყოფის (აცეტონიტრილი-B, წყალი-A) გრადიენტული პირობები

T(wT)	A%	B%	T(wT)	A%	B%
I) 0	80	20	II) 0	80	20
15	50	50	5	80	20
25	50	50	30	50	50
30	20	80	35	50	50
40	20	80	36	80	20
45	80	20	50	80	20
60	80	20			
III) 0	80	20	IV) 0	80	20
35	50	50	35	60	40
38	50	50	38	60	40
39	80	20	39	80	20

55	80	20	55	80	20
V) 0	75	25	VI) 0	75	25
35	60	40	35	65	35
38	60	40	38	65	35
39	75	25	39	75	25
55	75	25	55	75	25
VII) 0	75	25			
40	65	35			
42	65	35			
43	75	25			
55	75	25			

T - ანალიზის ხანგრძლივობა

A - წყალი ($H_2O+0,1M$ ფოსფორმჟავა, $pH=3$)

B - აცეტონიტრილი (CH_3CN)

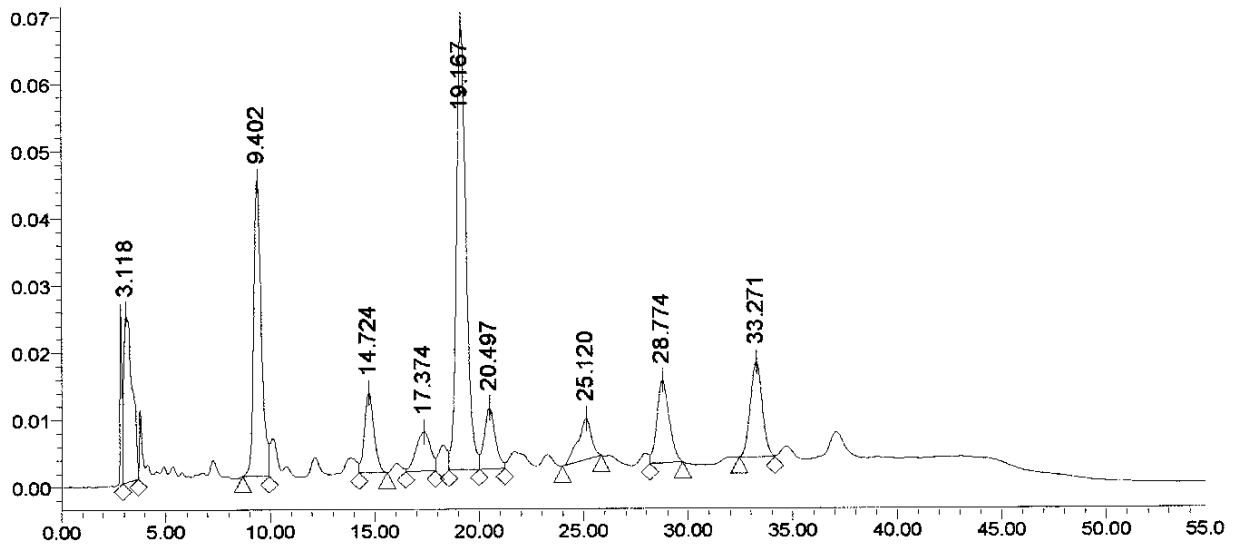
მობილური ფაზის სხვადასხვა თანაფარდობებიდან დაყოფისათვის ყველაზე ეფექტური აცეტონიტრილი-წყალი (25:75) აღმოჩნდა, ანალიზის მიმდინარეობა 55 წთ.

ცხრილი 2.15

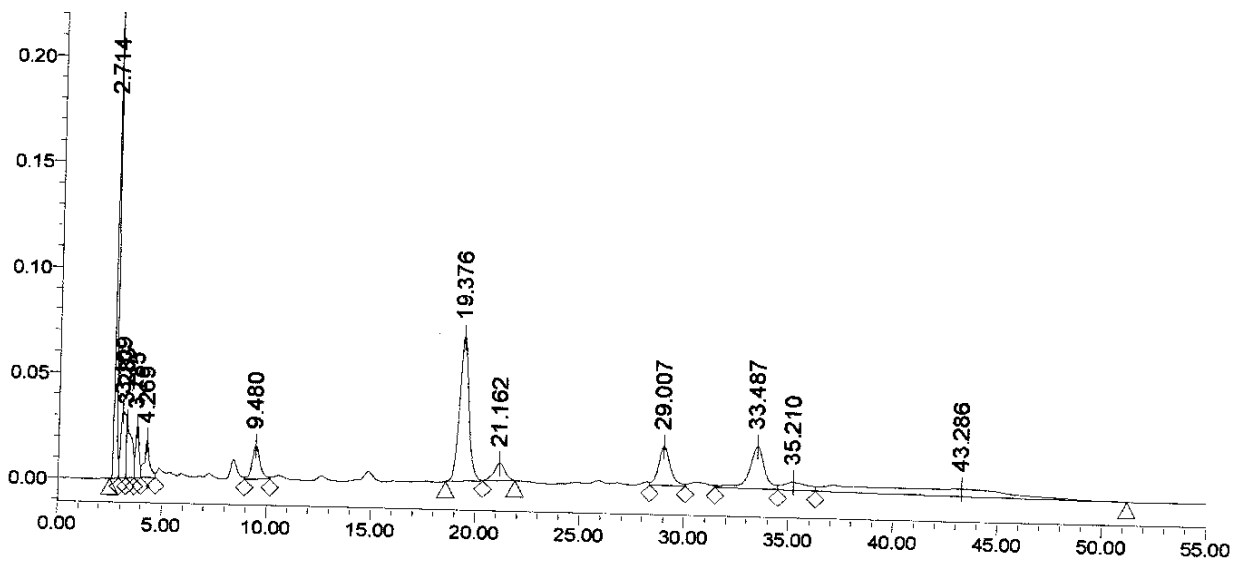
ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინების დაყოფის ოპტიმალური
(აცეტონიტრილი(B)- წყალი(A)) გრადიენტული პირობები

T(წთ)	A%	B%
0	75	25
35	65	35
38	65	35
39	75	25
55	75	25

აღნიშნულ პირობებში მოვახდინეთ ყოჩივარდას ტუბერების საპონინების მეთანოლიანი და ბუთანოლიანი (სურ. 2.5) ჯამების დაყოფა და შედგენილობის განსაზღვრა.



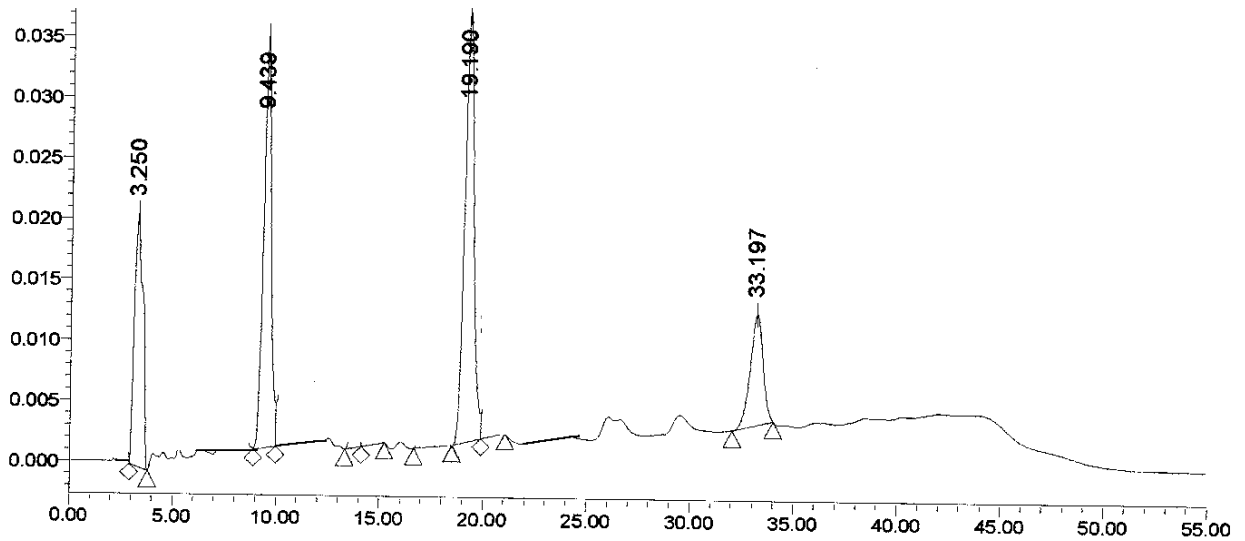
სურათი 2.11. ყოჩივარდას საპონინების მეთანოლიანი ჯამის HPLC ქრომატოგრამა



სურათი 2.12 ყოჩივარდას საპონინების ბუთანოლიანი ჯამის HPLC ქრომატოგრამა

როგორც 2.11 და 2.12 ქრომატოგრამებიდან ჩანს, ყოჩივარდას ტუბერების საპონინების მეთანოლიანი და ბუთანოლიანი ჯამები წარმოდგენილია არანაკლებ 17 გლიკოზიდით. ნივთიერებების იდენტიფიცირებისათვის, იმავე პირობებში

განვახორციელეთ შესაბამისი სტანდარტული ნიმუშების ქრომატოგრაფირებაც (სურ. 2.13).



სურათი 2.13. ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინების სტანდარტული ნიმუშების HPLC ქრომატოგრამა

მიღებული შედეგების საფუძველზე, გლიკოზიდების შეკავების დროების მიხედვით, შესაბამის სტანდარტებთან შედარებით, ყოჩივარდას ტუბერების საპონინების ჯამში აღნიშნულ პირობებში იდენტიფიცირებულია 4 დომინანტი ტრიტერპენული გლიკოზიდი.

ცხრილი 2.16

ყოჩივარდას გლიკოზიდების შეკავების დროები

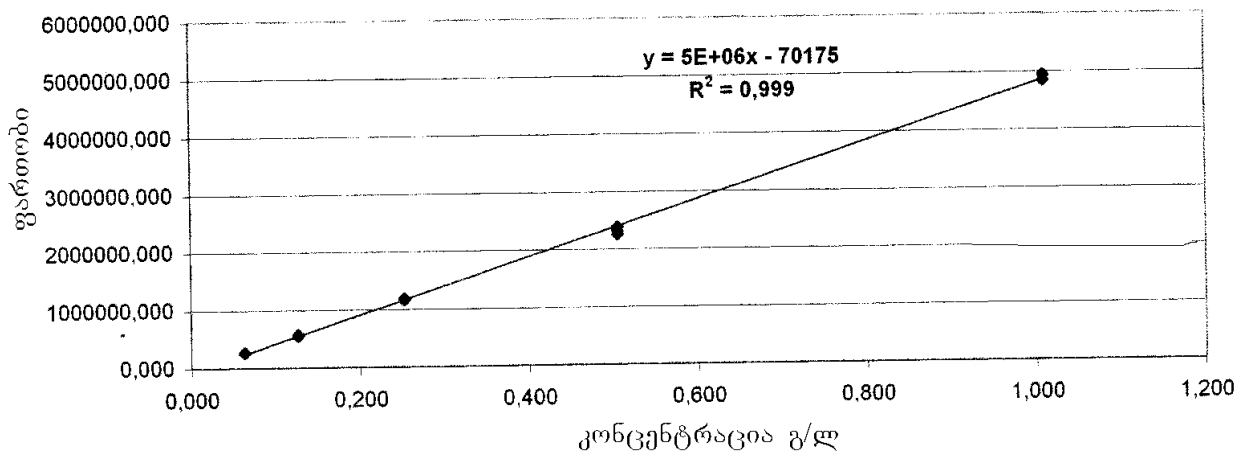
№	გლიკოზიდის დასახელება	შეკავების დრო
1	ციკლამენი G	33.197
2	ციკლამენი N	19.190
3	ციკლამენი Q	9.439
4	ციკლამენი K	3.250

2.2.6.2 ტრიტერპენული საპონინების HPLC რაოდენობრივი განსაზღვრა

ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების საერთო რაოდენობრივი განსაზღვრა მოვახდინეთ დომინანტი გლიკოზიდის- ციკლამენი N-ის პროცენტული შემცველობის მიხედვით, როგორც საპონინების ჯამში, ისე მცენარის ტუბერებში. ჩვენს მიერ გამოყენებული სტანდარტის ფიზიკურ-ქიმიური

მახასიათებლები შეესაბამებოდა ლიტერატურაში [25] აღწერილი ნივთიერების მაჩვენებლებს.

რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდის ხაზობრივობის დადგენისათვის ვამზადებდით ციკლამენი N-ის ხუთი სხვადასხვა კონცენტრაციის ხსნარს 0,063125-1,01 მგ/მლ ფარგლებში. თითოეული მათგანის სვეტში შეყვანას ვახდენდით 3-3 ჯერ 20 მკლ რაოდენობით, ე.ი. სულ მოვახდინეთ 15 ინექტირება. მიღებული პიკების ფართობებსა და კონცენტრაციას შორის დამოკიდებულების საფუძველზე ვაგებდით საკალიბრო გრაფიკს.



სურათი 2.14 ციკლამენი N-ის საკალიბრო მრუდი

როგორც სურ. 2.14-დან ჩანს, ციკლამენი N-ის კონცენტრაციებსა და შესაბამისი პიკის ფართობებს შორის არსებობს სწორხაზოვანი დამოკიდებულება, რაც მეთოდის საიმედოობაზე მიუთითებს. კორელაციის კოეფიციენტს ვითვლიდით კონცენტრაციებისა და პიკის ფართობების მიხედვით, Excel პროგრამით და შემდეგი ძირითადი ფორმულებით:

$$y = ax + b \quad (1)$$

$$a = \frac{\sum(xy) - (\sum x \sum y) / N}{\sum x^2 - (\sum y)^2 / N} \quad (2)$$

$$b = \frac{\sum y - a \sum x}{N} \quad (3)$$

N

$$r = \frac{a \sum(xy) + b \sum y - 1 / N (\sum y)^2}{\sum y^2 - (\sum y)^2 / N} \quad (4)$$

$$\Sigma y^2 - (\Sigma y)^2 / N$$

სადაც: y - პიკის ფართობი;

x - კონცენტრაცია;

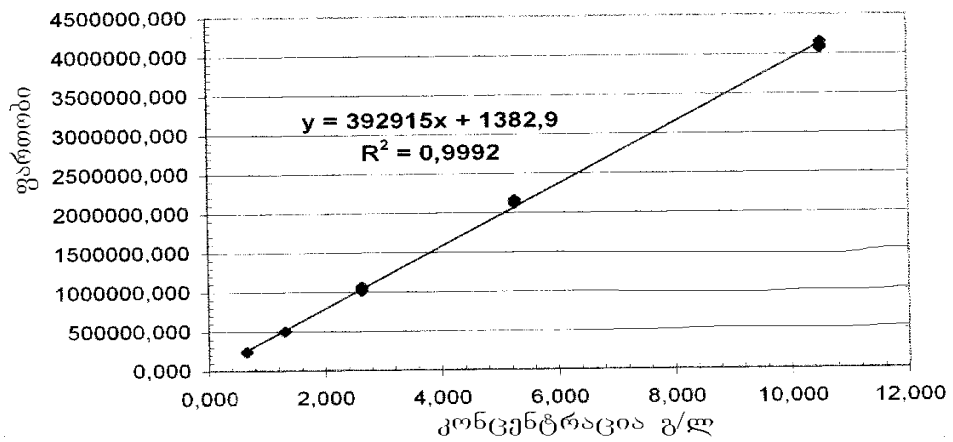
N - ინჟექტირების რაოდენობა;

a - ხაზობრივი დამოკიდებულების კუთხოვანი კოეფიციენტი;

b - ხაზობრივი დამოკიდებულების თავისუფალი წევრი;

$Y=4890182.6112X+70175.1528$, კორელაციის კოეფიციენტი $R^2=0,9994$.

ჩავატარეთ ყოჩივარდას ტუბერების საპონინების მეთანოლიანი ჯამის სწორხაზობრივობის (სურათი 2.15), ციკლამენი N-ის და საპონინების საერთო რაოდენობრივი შემცველობის განსაზღვრაც. საპონინების ჯამის კონცენტრაცია მერყეობდა 0.658125-10.53 მგ/მლ ფარგლებში. საკვლევი ნიმუშის კონცენტრაციასა და დომინანტი გლიკოზიდის პიკის ფართობს შორის დამოკიდებულება ხაზოვანია.



სურათი 2.15. ყოჩივარდას საპონინების მეთანოლიანი ჯამის საკალიბრო მრუდი

$$Y=392915X+1382.9$$

კორელაციის კოეფიციენტი $R^2=0,9992$.

ყოჩივარდას საპონინების ჯამის სხვადასხვა კონცენტრაციის ხსნარების ქრომატოგრაფირების შედეგად მიღებული გლიკოზიდების პიკების ფართობების მიხედვით ტრიტერპენული საპონინების პროცენტულ შემცველობას ვანგარიშობდით Excel პროგრამით და შემდეგი ძირითადი ტოლობით:

$$m_2 = \frac{m_1 \cdot Y_2}{Y_1}$$

სადაც,

Y_1

m_2 – საპონინების ჯამში ციკლამენი N –ის შემცველობა (მგ) m_1 – სტანდარტის (N)

მასა (მგ)

Y_1 - სტანდარტის (m_1) შესაბაისი პიკის ფართობი

Y_2 - საპონინების ჯამში ციკლამენი N –ის პიკის ფართობი

$X = \frac{m_2}{m_1} \cdot 100$ სადაც,

m_3

X - საპონინების ჯამში ციკლამენი N –ის შემცველობა (%);

m_3 – საპონინების ჯამის მასა (გ);

ყოჩივარდას ტუბერებში ციკლამენი N და საპონინების საერთო შემცველობა აღმოჩნდა 3.98% და 11.75%. ტუბერებიდან მიღებულ საპონინების მმეთანოლიან ჯამში საპონინების საერთო შემცველობაა 90.6%, ციკლამენი N - 33.9%, ციკლამენი K - 12.88%, ციკლამენი Q - 22.57% და ციკლამენი G - 7.30%, ხოლო საპონინების ბუტანოლიან ჯამში კი 52.73%, ციკლამენი N - 14.95%, ციკლამენი K - 6.98%, ციკლამენი Q - 3.48% და ციკლამენი G - 4.41% აღმოჩნდა.

ობიექტი	საპონინების საერთო შემცვ. (%)	NN	KK	Q	G
ტუბერი	11.75	3.98	1.51	2.63	0.86
საპონინების მე- თანოლიანი ჯამი	90.6	33.9	12.88	22.57	7.3
საპონინების ბუ- თანოლიანი ჯამი	52.73	14.95	6.98	3.48	4.41

ყოჩივარდას საპონინების რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდის შეფასება მოვახდინეთ მისი აღწარმოებადობისა და განმეორებადობის მიხედვით. ამ მიზნით, ტუბერების საპონინების ჯამის ექვსი ზუსტი წონისაგან (13 მგ) ვამზადებდით სხვადასხვა კონცენტრაციის ექვს ხსნარს 3 დღის განმავლობაში. თითოეული კონცენტრაციის სვეტში ინჟექტირებას ვახდენდით 3-3 ჯერ 20 მკლ რაოდენობით, ე.ი. დღეში 18 ინჟექტირება. სულ 3 დღის განმავლობაში განვახორციელეთ 18 ზუსტი წონის (13 მგ) 54 ინჟექტირება. კონცენტრაციების და მიღებული პიკების ფართობების მიხედვით, Excel პროგრამის და ფორმულების გამოყენებით ვითვლიდით განმეორებადობის კორელაციის კოეფიციენტს თითოეული დღისათვის.

პარამეტრი	I დღე	II დღე	III დღე
-----------	-------	--------	---------

საშუალო შემცველობა (Mr)	9.9666	10.0099	9.6779
სტანდარტული გადახრა (δr)	0.2073	0.1551	0,0693
ვარდობითი ცდომილება (CVr)	2.0802%	1.5493%	2.7449%

რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდის აღწარმოებადობა (18 კონცენტრაცია) აღმოჩნდა: საშუალო შემცველობა $Mr = 9.8848$

სტანდარტული გადახრა $\delta r = 0.210$

ვარდობითი ცდომილება $CVr = 2.1248\%$

განმეორებადობისა და აღწარმოებადობის მიღებული მაჩვენებლების მიხედვით (CV უნდა მერყეობდეს 2-3% ფარგლებში), ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინების რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდი შეიძლება ჩაითვალოს ეფექტურად და აღწარმოებადად.

ამგვარად, მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული (HPLC) მეთოდით განსაზღვრულ იქნა ყოჩივარდას ტუბერებში და საპონინების მმეთანოლიან და ბუთანოლიან ჯამებში ტრიტერპენოიდების რაოდენობრივი შემცველობა. შესაბამისი სტანდარტული ნიმუშების გამოყენებით იდენტიფიცირებულია 4 დომინანტი ტრი-ტერპენული გლიკოზიდი. ციკლამენი N-ის და საპონინების საერთო შემცველობა ტუბერებში 3.98% და 11.75% აღმოჩნდა, ხოლო საპონინების მეთანოლიან და ბუთანოლიან ჯამებში 33.9% და 90.6; 14.95% და 52.73% შესაბამისად.

ჩვენს მიერ შემუშავებული ყოჩივარდას საპონინების რაოდენობრივი განსაზღვრის მეთოდი ეფექტური და აღწარმოებადია და შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ტრიტერპენული საპონინების ანალიზში.

2.3. ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინების ბიოლოგიური აქტივობის გამოკვლევა

2.3.1 ბიოლოგიური კვლევისათვის ობიექტების მომზადება.

**ყოჩივარდას ტუბერების ბიოლოგიური აქტივობის გამოკვლევა ჩავატარეთ
საპონინების ჯამზე და ინდივიდუალურ ნივთიერებებზე.**

ბიოლოგიური გამოკვლევებისთვის ობიექტებს შემდეგნაირად ვამზადებდით:

ობიექტი 1. 3 კგ ნედლ დაწვრილმანებულ ტუბერებს ვწვლილავდით 70% მეთანოლით და შემდეგ ვწვლილავდით ნ-ბუთანოლით ისე, როგორც ეს აღწერილია 2.2.2 და 2.2.3. ამგვარად ვღებულობდით საპონინების ბუთანოლიან ჯამს (28.93%) (სურ. 2.5).

ობიექტი 2. 61 გ ყოჩივარდას 3/მ დაწვრილმანებული ტუბერების ექსტრაქციას ვახდენდით აბსოლუტური მეთანოლით და ექსტრაქტს ვასუფთავებდით პოლიამიდის სვეტზე ისე, როგორც აღწერილია 2.2.2 და 2.2.3. ვღებულობდით საპონინების მეთანოლიან ჯამს (44%) (სურათი 2.5).

ობიექტი 3. ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების მეთანოლიანი და ბუთანოლიანი ჯამების დაბალი წნევის სითხური ქრომატოგრაფირებით (შებრუნებულ ფაზაზე RP 18, გამხსნელთა სისტემა: მეთანოლი-წყალი გრადიენტულ პირობებში) გამდიდრებული ფრაქციების მრავალჯერადი რექრომატოგრაფირებით (სილიკაგელის და შებრუნებული ფაზის სვეტებზე) მიღებული იქნა 4 მონოდესმოზიდი-გლიკოზიდი ციკლამენი G, N, K და Q (თავი 2.2.4), რომლებიც კვლევის N¹³ ობიექტს წარმოადგენენ.

ამგვარად, ბიოლოგიური კვლევისათვის შემდეგი ნიმუშები იქნა მომზადებული:

1. ყოჩივარდას ტუბერების სპირტიანი ექსტრაქტიდან ბუთანოლით გამოყოფილი გლიკოზიდების ჯამი.
2. ყოჩივარდას ტუბერების სპირტიანი ექსტრაქტის პოლიამიდის სვეტზე გასუფთავების შედეგად მიღებული გლიკოზიდების ჯამი.
3. მონოდესმოზიდები - ციკლამენი G, N, K და Q.

2.3.2. ბიოლოგიური აქტივობის განსაზღვრა

მარსელის ხმელთაშუაზღვის უნივერსიტეტის ფარმაცევტული ფაკულტეტის ბოტანიკის, პარაზიტოლოგიისა და ზოოლოგიის ლაბორატორიებში ჩავატარეთ ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების ბიოლოგიური აქტივობის გამოკვლევა.

შევისწავლეთ მონოდესმოზიდების ციკლამენი G, N, K, Q-ს და ყოჩივარდას საპონინების ჯამის ფუნგიციდური და ანტიპროტოზოული აქტივობა.

ა) ინდივიდუალური გლიკოზიდების და საპონინების ჯამის ფუნგიციდურ აქტივობა ისაზღვრებოდა სოკოს შემდეგი შტამების მიმართ:

1. *Candida albicans* ATCC 90029.
2. *Candida albicans* 38248.
3. *Candida albicans* Y0109.
4. *Candida tropicalis* IP 1275-81.
5. *Candida parapsilosis* ATCC 22019.
6. *Candida glabrata* ATCC 90030.
7. *Candida kefyr* Y 0106.
8. *Candida krusei* ATCC 6258.
9. *Candida lusitaniae* CBS 6936.
10. *Cryptococcus neoformans*

კვლევისათვის გამოიყენებოდა აგარზე განზავების მეთოდი Nitrogen Base (DIFCO) +2% Bactoagar (DIFCO). შტამების ინკუბაცია ხდებოდა 37°C-ზე 24 და 48 სთ, 5-15 დღის განმავლობაში.

ვიკვლევდით საპონინების ჯამის 0.015-2 მგ/მლ და ინდივიდუალური ნივთიერებების 6.25-100 მკგ/მლ კონცენტრაციის ხსნარებს. ფუნგიციდური აქტივობის შესადარ ნიმუშად ამფოტერიცინ B გამოიყენებოდა. ვსაზღვრავდით საკვლევი ობიექტების მინიმალურ ინჰიბიტორულ კონცენტრაციებს (MIC, მკგ/მლ).

ცხრილი 2.17

ყოჩივარდას ტუბერების საპონინების ჯამის და მონოდესმო-ზიდების ფუნგიციდური აქტივობა MIC, მკგ/მლ In vitro

საკვლ ევი ობიექ ტი	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
საპონ ინ. ჯამი	0 .12	0 .12	0 .25	0 .12	0 .015	0 .015	0 .25	0 .12	0 .25	0 .015
ციკლ ამენი G	> 100	1 00	> 100	1 2.5	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	1 00

ციკლ ამენი N	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
ციკლ ამენი K	1 00	2 5	1 00	1 2.5	1 00	2 5	5 0	5 0	1 00	2 5
ციკლ ამენი Q	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
ამფო ტერიც. B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2

როგორც ცხრილი 2.17-დან ჩანს, ყოჩივარდას საპონინების ჯამი მაღალი ფუნგიციდური აქტივობით გამოირჩევა და მნიშვნელოვნად აჭარბებს ამფოტერიცინ B-ს, სოკოს სახეობებიდან მის მიმართ ყველაზე მგრძობიარე *C. glabrata* (6), *C. parapsilosis* (5) და *Cryptococcus neoformans* (10) აღმოჩნდა (MIC 0.015 მკგ/მლ).

მონოდესმოზიდები ციკლამენი K და G აქტივობას ამჟღავნებენ *C. tropicalis* (4) შტამზე (MIC 12.5 მკგ/მლ). ციკლამენი N და Q-ს სოკოს საწინააღმდეგო აქტივობა არ აღმოაჩნდათ (MIC >100 მკგ/მლ).

ბ) ანტიპროტოზოული აქტივობის გამოსავლინებლად ექსპერიმენტები ჩავატარეთ *Leishmania infantum* და *Trichomonas vaginalis* მიკროორგანიზმების მიმართ.

Leishmania infantum-ის (MHOM/78/LEM 75 შტამი) პრომასტიგოტული ფორმების ინკუბაციას ვახდენდით 25°C -ზე RPMI სისტემაში, რომელსაც დამატებული ჰქონდა 10% ხბოს შრავტი. პარაზიტების სიმჭიდროვე 10^5 უჯრედი/მლ. საკვლევი ობიექტების კონცენტრაცია მერყეობდა 500-დან 10 მკგ/მლ-დე; 48 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ ვაკვირდებოდით პარაზიტების განადგურების ხარისხს, საკვლევი ობიექტების ინჰიბიტორულ კონცენტრაციას (IC₅₀ მკგ/მლ) ვითვლიდით სპექტროფოტომეტრული მეთოდით $\lambda=560$ ნმ ტალღის სიგრძეზე.

Trichomonas vaginalis-ის (TVR 8.7 შტამი) ინკუბაციას ვახდენდით 37°C-ზე ტრიხომონას სისტემაში (Oxoid), რომელსაც დამატებული ჰქონდა 8% ინაქტივირებული ცხენის შრავტი. პარაზიტების სიმჭიდროვე 5×10^4 უჯრედი/მლ. საკვლევი ნიმუშების კონცენტრაცია მერყეობდა 500-დან 0.25 მკგ/მლ-დე. 48 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ ვსაზღვრავდით საანალიზო ნიმუშების IC₅₀ მიკროსკოპის

საშუალებით. სტანდარტულ ნიმუშებად ვიყენებდით ამფოტერიცინ B-ს და მეტრონიდაზოლს.

ცხრილი 2.18

ყოჩივარდას საპონინების ჯამის და მონოდესმოზიდების ანტიპროტოზოული აქტივობა და ტოქსიურობა მონოციტების (THP 1) მიმართ (IC₅₀, მკგ/მლ) In vitro

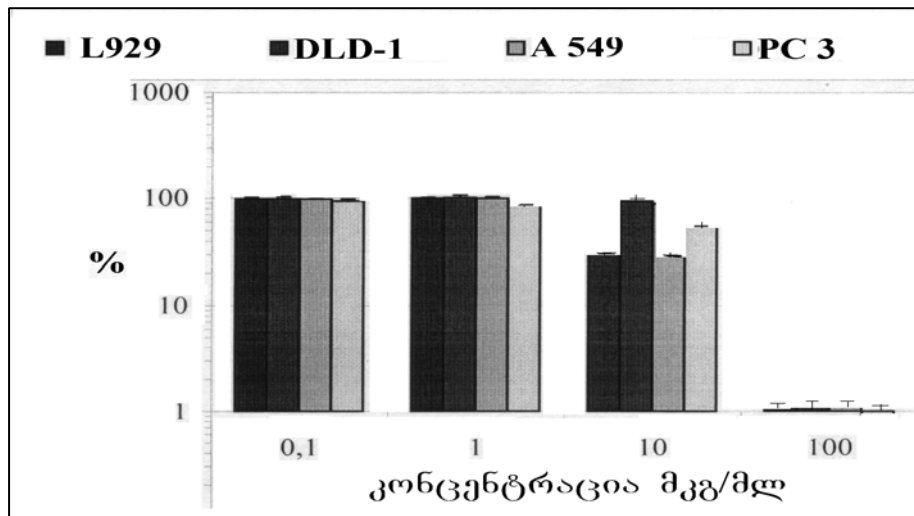
საკვლევი ობიექტი	Trichomonas vaginalis IC ₅₀	Leishmania infantum IC ₅₀	THP1 IC ₅₀
საპონინების ჯამი	1.75	> 500	2.5
ციკლამენი G	< 1	18.2	2.5-5
ციკლამენი N	10-25	> 500	75
ციკლამენი K	< 1	18.2	2.5
ციკლამენი Q	10-25	> 500	75
მეტრონიდაზოლი	0.5	---	---
ამფოტერიცინი B	---	0.025	---

ანალიზის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ Trichomonas vaginalis მიმართ მაღალი ანტიპროტოზოული ეფექტით ციკლამენი K და G გამოირჩევა (IC₅₀ <1 მკგ/მლ). Trichomonas vaginalis გამომწვევზე საინტერესო აქტივობა საპონინების ჯამმაც გამოამჟღავნა (IC₅₀ 1.75 მკგ/მლ). ყოჩივარდას საპონინების ჯამი, ციკლამენი K და G ასევე ძლიერი ციტოტოქსიკური ეფექტით ხასიათდებიან მონოციტების მიმართ, ინჰიბიტორული კონცენტრაცია 2,5 მკგ/მლ შეადგენს. საკვლევ ობიექტებს Leishmania infantum-ის პრომასტიგოტების წინააღმდეგ მნიშვნელოვანი აქტივობა არ გააჩნიათ (IC₅₀ >500 მკგ/მლ).

გ) გარდა ზემოთ აღნიშნული ექსპერიმენტებისა, კლერმოფერანსის და კვებეკის უნივერსიტეტის კვლევით ლაბორატორიებში შესწავლილ იქნა ყოჩივარდას ტუბერების საპონინების ჯამის და ინდივიდუალური გლიკოზიდების: ციკლამენი G, N, K და Q-ს ციტოტოქსიკური აქტივობა სხვადასხვა ტიპის სიმსივნური უჯრედების მიმართ.

ჩატარებული იქნა ყოჩივარდას საპონინების ჯამის ციტოტოქსიკური პრესკრინინგული შესწავლა 0.1; 1; 10; 100 მკგ/მლ კონცენტრაციით L 929 – კანის ფიბროსარკომას, DLD-1-ნაწლავის ადენოკარცინომას, A 549 – ფილტვის კარცინომას და PC 3 – პროსტატის ადენოკარცინომას უჯრედების მიმართ.

სიმსივნური უჯრედები თავსდებოდა საკვებ არეში, რომელიც შეიცავდა MEM (Eagle) ნიადაგს, 10% ხბოს შრატს, ვიტამინებს, ნატრიუმის პირუვატს და ამინომჟავას, აგრეთვე, პენიცილინს და სტრეპტომიცინს. ინკუბაცია ხდებოდა 37°C –ზე, 5% CO₂-ის არეში 24 სთ განმავლობაში. ინკუბირებული უჯრედული კულტურის 1 მლ-ში უჯრედების რაოდენობა ითვლებოდა „Coulter,, ტიპის მთვლელზე და ზავდებოდა საკვებ ნიადაგში (სიმჭიდროვე 5X10³). მიღებული ხსნარის 100 მკლ თავსდებოდა 96 დანაყოფებიან მიკროფირფიტაზე, თერმოსტატირება 37°C –ზე, 5% CO₂-ის არეში 16 სთ განმავლობაში.



დიაგრამა 1. ყოჩივარდას საპონინების ჯამის ციტოტოქსიური აქტივობა (მკგ/მლ) კანის ფიბროსარკომას- L 929, ნაწლავის ადენოკარცინომას-DLD 1, ფილტვის კარცინომას-A 549 და პროსტატის ადენოკარცინომას-PC 3 უჯრედების მიმართ.

დიაგრამის მიხედვით, საპონინების ჯამმა მაღალი აქტივობა გამოამჟღავნა, 100 მკგ/მლ კონცენტრაციისას შეინიშნება სიმსივნური უჯრედების 100%-ით განადგურება. აღსანიშნავია, რომ ყოჩივარდას საპონინები ასეთივე სიძლიერით აზიანებენ ნორმალურ უჯრედებსაც, ე.ი. მათ ახასიათებთ არასპეციფიური ციტოტოქსიური მოქმედება.

ციტოტოქსიური აქტივობის უფრო ღრმა შესწავლის მიზნით, საკვლევი ობიექტების 8-8 ოპტიმალური კონცენტრაცია გამოიყენებოდა, კერძოდ: საპონინების ჯამისთვის 1.563-200 მკმოლი, ციკლამენი G 0.521-66.7 მკმოლი, ციკლამენი Q 0.521-66.7 მკმოლი, ციკლამენი K 0.216-27.6 მკმოლი და ციკლამენი N 0.171-21.86 მკმოლი. აქტივობის შეფასება ხდებოდა რეზაზურინისა და ჰიოხსტის (დნმ-ის შემცირება) მეთოდებით. ფლუორესცირება ისაზღვრებოდა „Fluoroskan Ascent FI™,, აპარატზე 530

ნმ და 590 ნმ ტალღის სიგრძეზე. დგინდებოდა საკვლევი ნიმუშების ინჰიბიტორული კონცენტრაციები IC₅₀.

ცხრილი 2.19

ყოჩივარდას საპონინების ჯამის და გლიკოზიდების ციტოტოქსიური აქტივობა (IC₅₀, მკგ/მლ)

საკვლევი ობიექტი	A-549 IC ₅₀ , მკგ/მლ	DLD-1 IC ₅₀ , მკგ/მლ	WS-1 (ნორმალური უჯრედი) IC ₅₀ , მკგ/მლ
საპონინების ჯამი D	12.9±0.6	15.0±1.0	8.2±0.3
ციკლამენი G	5.2±0.4	8.0±0.1	4.4±0.1
ციკლამენი NN	> 21.86	> 21.86	> 21.86
ციკლამენი K	2.0±0.2	2.0±0.3	1.26±6.65
ციკლამენი Q	> 66.7	> 66.7	> 66.7

როგორც ცხრილი 2.19-დან ჩანს, ციკლამენი G და K-მ აქტივობა გამოამჟღავნეს ორივე ტიპის სიმსივნურ კულტურაზე, განსაკუთრებით აღსანიშნავია ციკლამენი K-ს მაღალი ეფექტურობა IC₅₀ 2.0±0.2 მკგ/მლ, მაგრამ იგი ასევე ძლიერად ანადგურებს ორგანიზმის ნორმალურ უჯრედებსაც (IC₅₀ 1.26±6.65 მკგ/მლ). WS-1 უჯრედებზე მაინჰიბირებელი მოქმედება ციკლამენი G-მ და საპონინების ჯამმაც გამოამჟღავნა (IC₅₀ 4.4±0.1 და 8.2±0.3 მკგ/მლ შესაბამისად). ციკლამენი HLN და Q-ს საინტერესო ციტოტოქსიური აქტივობა არ აღმოაჩნდათ (IC₅₀ >21.86 და >66.7 მკგ/მლ).

როგორც მიღებული შედეგებიდან ჩანს, ყოჩივარდას საპონინები აშკარად გამოხატული ციტოტოქსიკური აქტივობით ხასიათდებიან, თუმცა ეს ეფექტი არ არის სპეციფიკური.

დ) შესწავლილ იქნა საპონინების ჯამის და ციკლამენი G, N, K და Q-ს ანტიოქსიდანტური აქტივობა L 929 უჯრედებზე. აღნიშნული კვლევისათვის ნიმუშების ექვსი კონცენტრაცია გამოიყენებოდა 0.4-0.0125 მგ/მლ ფარგლებში. პოტენციური აქტივობის შეფასება ხდებოდა 2,7-დიქლოროფლუორესცინ-დიაცეტატით (DCFH-DA) და ტერტ-ბუთილჰიდროპეროქსიდის (TBH) დამატებით, რომელიც თავისუფალ რადიკალებს წარმოშობს. აქტივობის შეფასება ხდებოდა 1 სთ და 4 სთ შემდეგ 485 ნმ და 530 ნმ.

ჩატარებული იქნა ORAC ცდა. საკონტროლო სტანდარტად გამოიყენებოდა ტროლოქსი. ფლუორესცენციის განსაზღვრა ხდებოდა 2-ამიდინოპროპან-დიჰიდროქლორიდის (AAPH) დამატებიდან ყოველ 30 წუთში.

ცხრილი 2.20

ყოჩივარდას საპონინების ჯამის და გლიკოზიდების ანტიოქსიდანტური აქტივობა ORAC

საკვლევი ნიმუში	ORAC (მკმოლი ტროლოქსი/მგ ნიმუში)
საპონინების ჯამი	0.019±0.001
ციკლამენი G	0.022±0.001
ციკლამენი K	0.013±0.000
ციკლამენი N	0.022±0.002
ციკლამენი Q	0.052±0.004
BBBBI IIIA კატეხინი	3.783±0.276

როგორც ცხრილი 2.20-დან ჩანს, ყველაზე მაღალი ანტიოქსიდანტური ეფექტით ციკლამენი Q გამოირჩევა (0.052±0.004).

ამგვარად, ზემოთ აღნიშნული შედეგებიდან გამომდინარე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენულ საპონინებს ახასიათებთ ფუნგიციდური, ანტიპროტოზოული და ციტოტოქსიური აქტივობა.

ე) ყოჩივარდას ტუბერების სპირტიანი ექსტრაქტიდან ბუთანოლით გამოყოფილი საპონინების ჯამის ფარმაკოლოგიური მოქმედება შესწავლილი იქნა ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტის ბიოლოგიური კვლევის განყოფილებაში მ. გედევანიშვილის (ხელმძღვანელი), ი. სიხარულიძის, ნ. გოგიტიძის, მ. მოისწრაფიშვილის მიერ. დადგენილი იქნა, რომ მისთვის დამახასიათებელია მძლავრი რეფლექსური რეაქციის გამოწვევა რესპირატორულ ლორწოვან გარსებში, რომლითაც ცხვირის ღრუ და ცხვირის დამატებითი წიაღებია ამოფენილი.

შესწავლილია მწვავე და ქრონიკული ტოქსიკურობა, უვნებლობის მაჩვენებლები. ჩატარდა მისი წინაკლინიკური გამოკვლევა. დადგენილია

რეკომენდირებული დოზები და ხმარების წესები. სავარაუდო პრეპარატი „ყოჩივარდინის,, სახელწოდებით მომზადებულია კლინიკური აპრობაციისათვის მწვავე და რეციდივული პარანაზალური სინუსიტების (ცხვირის დანამატი წიაღების ანთების) სამკურნალოდ.

პრეპარატი „ყოჩივარდინი,, წარმოადგენს ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების ჯამს. კლინიკური გამოცდისათვის მოწოდებული მზა სამკურნალო ფორმა: ყოჩივარდინის ფხვნილი ფლაკონში 0.02 გ; გამხსნელი: საინექციო წყალი.

ჩვენს მიერ შედგენილია დროებითი ფარმაკოპეის სტატიები ყოჩივარდას ტუბერებზე და ყოჩივარდინზე, რომლებიც დამტკიცებულია საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობისა და სოცუზრუნველყოფის სამინისტროს წამლის სააგენტოს მიერ. შემუშავებულია პრეპარატის სტანდარტიზაციის მეთოდოლოგია და მიღების ტექნოლოგია.

ყოჩივარდას ტუბერების ტრიტერპენულ საპონინებზე ჩატარებული ბიოლოგიური კვლევების მონაცემების მიხედვით შეიძლება აღინიშნოს შემდეგი:

ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინები ძლიერი ციტოტოქსიური ეფექტით ხასიათდებიან, თითქმის მთლიანად ანადგურებენ ნაწლავის, ფილტვის, პროსტატის და სხვა სიმსივნურ უჯრედებს, მაგრამ ამავე დროს აზიანებენ ჯანსაღ ქსოვილებსაც, რაც მათი მოქმედების არასპეციფიკურობაზე მიუთითებს.

ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინები მაღალ ფუნგიციდურ აქტივობას ამჟღავნებენ და სათანადო ფარმაკოლოგიური გამოკვლევების შემდეგ შეიძლება გამოყენებულნი იქნენ შესაბამისი სამკურნალო საშუალებების მისაღებად.

- ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინებიდან მოწოდებული მწვავე და რეციდივული პარანაზალური სინუსიტების სამკურნალო სავარაუდო პრეპარატის „ყოჩივარდინის,, კლინიკური აპრობაციის დადებითი შედეგების შემთხვევაში, გადაწყვეტილი იქნება მის წარმოებასთან დაკავშირებული ძირითადი საკითხები.

მიზანშეწონილად მიგვაჩნია ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინების გამოკვლევის გაგრძელება სხვა შესაძლო ბიოლოგიური აქტივობის გამოვლინების მიზნით.

დასკვნები

1. დადგენილია საქართველოში გავრცელებული სახეობების *Cyclamen venum Sweet.* და *Cyclamen adzharicum Pobed.* ტუბერების ტრიტერპენული საპონინების იდენტური შედგენილობა. ნაჩვენებია, რომ ორივე მცენარე მდიდარია ტრიტერპენოიდებით და წარმოდგენილია არანაკლებ 17 გლიკოზიდით, რომელთაც ციკლამენი A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q ეწოდათ.

2. შემუშავებულია ყოჩივარდას ტუბერებიდან ტრიტერპენული საპონინების ჯამის გამოყოფის ეფექტური მეთოდები. საპონინების რთული ჯამიდან გამოყოფილია 9 ინდივიდუალური გლიკოზიდი. ციკლამენი D, G, K, N, Q ყოჩივარდას სხვა სახეობებიდან გამოყოფილი გლიკოზიდები აღმოჩნდნენ და ასეთი შენება აქვთ:

ციკლამენი D – $3\beta\text{-O-}\beta\text{-D-Xylp}(1\beta 2)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}\text{-}(1\beta 4)\text{-}\alpha\text{-L-Arap-ციკლამირეტინი A.}$

ციკლამენი G - $3\beta\text{-O-}\beta\text{-D-Xylp}(1\beta 2)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}\text{-}(1\beta 4)\text{-}[\beta\text{-D-Glcp}(1\beta 2)]\text{-}\alpha\text{-L-Arap-ციკლამირეტინი A.}$

ციკლამენი K - $13\text{-}\beta,28\text{-ეპოქსი-}3\beta\text{-O-}[\beta\text{-D-Glcp}\text{-}(1\beta 2)]\text{-}[\beta\text{-D-Xylp}\text{-}(1\beta 2)]\text{-}[\beta\text{-D-Glcp}\text{-}(1\beta 4)\text{-}\alpha\text{-L-Arap-ოქსი-}16\alpha,23\text{-დიჰიდროქ სიოლეანი.}$

ციკლამენი N - $3\beta\text{-O-}[\beta\text{-D-Glcp}(1\beta 2)]\text{-}[\beta\text{-D-Glcp}(1\beta 6)]\text{-}[\beta\text{-D-Xylp}(1\beta 2)]\text{-}\beta\text{-D-Glcp}(1\beta 4)\text{-}\alpha\text{-L-Arap-ოქსი-}16\alpha\text{-ჰიდროქსი-ოლეან-}12\text{-ენო-}30,28\text{-ლაქტონი.}$

ციკლამენი Q - $3\beta\text{-O-}[\beta\text{-D-Glcp}(1\beta 2)]\text{-}[\beta\text{-D-Glcp}(1\beta 6)]\text{-}[\beta\text{-D-Xylp}(1\beta 2)]\text{-}\beta\text{-D-Glcp}(1\beta 4)\text{-}\alpha\text{-L-Arap-ოქსი-}16\alpha,28\text{-დიჰიდროქსი-ოლეან-}12\text{-ენ-}30\text{-ოის მჟავა.}$

ციკლამენი M და F ახალი ორგანული ნივთიერებებია, მათთვის შემდეგი სტრუქტურები მოწოდებული:

-ციკლამენი M - $3\beta\text{-O-}[\beta\text{-D-Xylp}(1\beta 2)]\text{-}\beta\text{-D-Glcp}(1\beta 3)\text{-}\beta\text{-D-Glcp}(1\beta 4)\text{-}[\beta\text{-D-Glcp}(1\beta 2)]\text{-}\alpha\text{-L-Arap-ანაგალიგენინი B.}$

ციკლამენი F- $3\beta\text{-O-}[\beta\text{-D-Xylp}(1\beta 2)]\text{-}[\beta\text{-D-Glcp}(1\beta 2)]\text{-}(\beta\text{-D-Glcp}(1\beta 4)\text{-}\alpha\text{-L-Arap})\text{-}16\alpha\text{-ჰიდროქსი-}13,28\text{-ეპოქსი-}30,30\text{-დიბუტოქსიოლეანი.}$

აღსანიშნავია, რომ ციკლამენი F-ის აგლიკონიც პირველადაა აღწერილი და ახალია.

3. შერჩეულია ყოჩივარდას ტრიტერპენული გლიკოზიდების მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიული (HPLC) ანალიზის პირობები და მოწოდებულია რაოდენობრივი განსაზღვრის კარგად აღწარმოებადი მეთოდიკა.

4. ყოჩივარდას ტუბერებში საპონინების დაგროვების დინამიკის შესწავლით ნაჩვენებია, რომ წლის განმავლობაში მათი თვისობრივი და რაოდენობრივი შედგენილობა მნიშვნელოვან ცვლილებას არ განიცდის. შედარებით მეტი რაოდენობით კი თებერვლის თვეში აღინიშნება.

5. ყოჩივარდას ტრიტერპენული საპონინების ჯამი და ციკლამენი K და G სხვადასხვა სახის სიმსივნური უჯრედების მიმართ ძლიერ ციტოტოქსიკურ ეფექტურობას ამჟღავნებენ, მაგრამ მათი მოქმედება არასპეციფიურია, ვინაიდან ასევე აზიანებენ ჯანმრთელ უჯრედებს. ყოჩივარდას საპონინების ჯამი და ციკლამენი K და G მაღალი ფუნგიციდური აქტივობით გამოირჩევიან.

6. *Cyclamen adzharicum*-ის ტუბერების საპონინების ჯამიდან მწვავე და რეციდივული პარანაზალური სინუსიტების სამკურნალო სავარაუდო პრეპარატია მომზადებული კლინიკური აპრობაციისათვის „ყოჩივარდინის„ სახელწოდებით.

7. შემუშავებულია ყოჩივარდინის მიღების ტექნოლოგია, შედგენილი და დამტკიცებულია დროებითი ფარმაცოპეის სტატიები მცენარეულ ნედლეულზე და პრეპარატ ყოჩივარდინზე.

ლიტერატურა

1. Abdel Khalik S.M., Miyase T., El-Ashaal H.A. Melek F.R. Triterpenoid saponins from *Fagonia cretica*. *Phytochemistry*, 2000, 54, 853-859.
2. .Ahmad V.U., Sultana V., Arif S. and Saqib Q.N. Triterpene saponins from *Primula denticulata*. *Phytochemistry*, 1988, 27, 304-308.
3. Akihisa T., Hideshima R., Koike K., Kimura Y and Nikaido T. Cycloartane-type saponins from *Cimifuga simplex*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1999, 47, 1157.
4. Akihisa T., Kimura Y., Koike K., Kokke W.C.M.C., Nikaido T and Tamura T. Norcycloartane triterpens from *Bryonia dioica*. *Phytochemistry*, 1998, 49, 1757.
5. Ali M. and Gupta J. Triterpene saponins from *Calotropis gigantea*. *Indian J. Chem., Sect. B.*, 1999, 38, 877-879.
6. **Anil H. Structure of saponins of *Cyclamen neapolitanum* Ten. Doga, 1977, 1(5),**

7. **Anil H. Triterpene saponins from nodules of *Cyclamen neapolitanum* Ten. Bitki, 1977, 4(2), 179-185.**
8. Anjaneyulu V., Satyanarayana P., Viswanadhan K.N., Jyothi V.G., Rao N.K. and Radhika P. *Phytochemistry*, 1999, 50, 1229.
9. Asaad A.M. Triterpenoid saponins from *Astragalus boeticus*. *Alexandria J. Pharm. Sci.*, 2000, 14, 105 (Chem. Abstr. 2001, 134, 128496u).
10. Attia A.A. New norursane type saponin from *Zygophyllum coccineum*. *Pharmazie*, 1999, 54, 931-934.
11. Ballesta-Acosta M.C., Pascual-Villalobos M.J. and Rodrigues B. A new 24-noroleanane triterpenoid from *Salvia carduacea*. *J. Nat. Prod.*, 2002, 65, 1513-1515.
12. Bang S.Ch., Kim Y., Lee J.H. and Ahn B.Z. Triterpenoid saponins from the roots of *Pulsatilla koreana*. *J. Nat. Prod.*, 2005, 68, 268-272.
13. Barthomeuf C., Debiton E., Mshvildadze V., Kemertelidze E., Balansard G. In vitro activity of Hederacolchiside A₁ compared with other saponins from *Hedera colchica* against proliferation of human carcinoma and melanoma cells. *Planta Medica*, 2002, 68, 672-675.
14. **Barton D. H. R., Hemeed A. and Mcghie J. F. The constitution and stereochemis-try of Cyclamiretin. *J. of Chem. Soc.* 1962, 5176-5186.**
15. Bedir E., Calis I. and Khan I.A. Triterpene saponins from *Astragalus oleifolius*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2000, 48, 1081.
16. Begum S., Sultana R. and Siddiqui B.S. Norlupane type saponins from *Nerium oleander*. *Phytochemistry*, 1997, 44, 329-333.
17. Bialy Z., Jurzysta M., Mella M. and Tava A. Triterpene saponins from aerial parts of *Medicago arabica* L. *J. Agric. Food Chem.* 2004, 52, 1095-1099.
18. Biswas T., Gupta M., Achari B., Pal B.C. Hopane-type saponins from *Glinus lotoides* Linn. *Phytochemistry*, 2005, 66, 621-626.
19. Bonnard I. and Rinehart K.L. Thyonosides A and B, two new saponins isolated from the holothurian *Thyone aurea*. *Tetrahedron*, 2004, 60, 2987-2992.
20. **Braccini I., Herve du Penhoat C., Michon V., Goldberg M., Jarvis MC., Huang ZH., Gage DA. Structural analysis of *Cyclamen* seed xyloglucan oligosaccharides using cellulose digestion and spectroscopic methods. *Carbohydr. Res.* 1995, 276**

(1), 167-181.

21. Brum R.L., Honda N.K., Hess S.C., Cavalheiro A.J. and Delle Monache F. New lupeol esters from *Cnidocolus vitifolius*. *Phytochemistry*, 1998, 49, 1127-1130.

22. Burger I., Burger B.V., Albrecht C.F., Does H.S.C Sandor P. New oleanane saponins from *Becium grandiflorum* var. *obavatum*. *Phytochemistry*, 1998, 49, 2087-2091.

23. Cafieri F., Fattorusso E. and Taglialatela-Scafati O. Norlanostane saponins from *Ectyoplasia ferox*. *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 6, 231-236.

24. Calis I., Stisher O. Triterpene saponins from plants of the flora of turkey. Book of

Abstracts, 210 th ACS National Meeting, Chicago, IL, August 20-24, 1995.

25. Calis I., Yuruker A., Tanker N., Wright A. D. and Sticher O. Triterpene saponins

from *Cyclamen coum* var. *coum*. *Planta Medica*, 1997, 63(2), 166-170.

26. Calis T., Satana M. E., Yuruker A., Kelican P., Demirdamar R., Alacam R.,

Tanker N., Ruegger H. and Sticher O. Triterpene saponins from *Cyclamen*

mirabile and their biological activities. *J. of Nat. Prod.*, 1997, 60(3), 315-318.

27. Carrera G.M. and Seldes A.M. Norcycloartane saponins from *Tillandsia usneoides*. *Phytochemistry*, 1997, 45, 1019-1024.

28. Chai X.-Y., Li P., Dou J., Xu X.-F. Studies on the saponins from *Lonicera confusa* DC. *Zhongguo Tianran Yaowu*, 2004, 2(2), 83-87.

29. Chang S.Y., Yook C.S. and Nohara T. Lupane type saponins from *Acanthopanax koreanum*. *Phytochemistry*, 1999, 50, 1369-1372.

30. Chang C.W., Wu T.S., Hsieh Y.S., Kuo S.C. and Chao P.D.L. Triterpenoid saponins from *Syzygium formosanum*. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 327-331.

31. Chavez J.P., David J.M., Yang S.W. and Cordell G.A. Norhopane triterpene saponins from *Diatenopteryx sorbifolia*. *J. Nat. Prod.*, 1997, 60, 909-912.

32. Chen X.L., Wang T.E., Jiang B., Lin Z.V. and Sun H.D. Ursane type glycosides from *Teucrium integrifolium*. *Chin. Chem. Lett.*, 1998, 9, 737-741.

33. Chiang Y.M. and Kuo Y.H. Seven new taraxastanes from the roots of *Ficus microcarpa*. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63, 898-902.

34. Chiang Y.M., Chang J. Y., Kuo Ch.Ch., Chang Ch.Y., Kuo Y.H. Cytotoxic triterpenes from the aerial roots of *Ficus microcarpa*. *Phytochemistry*, 2005, 66, 495-501.

35. Chopra N., Alam M.S., Ali M. and Niwa M. New tirucallane glycosides from the arial parts of *Adiantum venustum*. *Pharmazie*, 1997, 52, 412.
36. Chung M.I., Su H.J. and Lin C.N. Lupane type triterpene saponins from *Garcinia subelliptica*. *J. Nat. Prod.*, 1998, 61, 1015-1019.
37. Cioffi G., Bellino A., Pizza C., Venturella F. and De Tommasi N. Triterpene saponins from *Tupidanthus calypratus*. *J. Nat. Prod.*, 2001, 64, 750-753.
38. Crublet M.-L., Pouny I., delauze C. and Lavaud C. Acylated triterpenoid saponins from the stem bark of *Foetidia Africana*. *J. Nat. Prod.*, 2002, 65, 1560-1567.
39. De Tommasi N., De Simone F., Spermanza G. and Pizza C. Novel saponins from the fruits of *Cyclanthera pedata*. *J. Agric. Food Chem.*, 1999, 47, 4512-4517.
40. De Tommasi N., Pizza C., Bellino A. and Venturella P. Triterpenoid saponins from *Trevesia sundaica*. *J. Nat. Prod.*, 1997, 60, 1070-1074.
41. De Tommasi N., Pizza C., Bellino A. and Venturella P. Two new saponins from *Schefflera divaricata*. *J. Nat. Prod.*, 1997, 60, 663-667.
42. De Tommasi N., Piacente S., Gacs-Baitz E., De Simone F., Pizza C. and Aquino R. Triterpenoid saponins from *Spergularia ramosa*. *J. Nat. Prod.*, 1998, 61, 323-327.
43. De Tommasi N., Rastrelli L., Lauro M.R. and Aquino R. New ursane saponins from *Senecio pseudotites*. *Phytochemistry*, 1998, 49, 1123-1127.
44. Debella A., Haslinger E., Schmid M., Bucar F., Michl G., Abebe D., Kunert O. Triterpenoid saponins and sapogenin lactones from *Albizia gummifera*. *Phytochemistry*, 2000, 53, 885-892.
45. Desbene S., Hanquent B., Shoyama Y., Wagner H. and Lacaille-Dubois M.-A. Biological active triterpene saponins from Callus tissue of *Polygala amarella*. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 923-926.
46. Ding Z.T., Zhou J., Tan N.H., Teng R.W. and Xiong J. Triterpenoids from *Polycarpon prostratum*. *Chin. Chem. Lett.*, 1999, 10, 389-393.
- 47. Dorchai R.O., Thomson J.B. Triterpenoids III¹. The structure of Cyclamigenin B.**
- Tetrahedron 1968, 24, 1377-1384.**
- 48. Dorchai R.O., Rubalcava H.E. and Thomson J.B. Triterpenoids IV¹. The Cyclamigenins A¹, A², C and D. Tetrahedron 1968, 24, 5649-5654.**
- 49. Dorchai R.O., Thomson J.B. A new sapogenin from *Cyclamen europeum* L.**
- Tetrahedron Letters 1965, 26, 2223-2227.**

50. Du Zh., Zhu N. Na Z., Shen Y. Two new antifungal saponins from the Tibetan herbal medicine *Clematis tangutica*. *Planta Medica*, 2003, 69(60), 547-551.
51. Dubois M.A., Ilyas M. and Wagner H. Cussonosides A and B, two triterpene saponins from *Cussonia barteri*. *Planta Medica*, 1986, 4, 80-83.
52. ElSohly H.N., Danner S., Li X.C., Nimrod A.C., Clark A.M. New antimicrobial saponin from *Colubrina retusa*. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 1341-1342.
53. Elbandy M., Miyamoto T., Chauffert B., Delaude C. and Lacaille-Dubois M.-A. Novel acylated triterpenoid glycosides from *Muraltia heisteria*. *J. Nat. Prod.*, 2002, 65, 193-197.
54. Elbandy M., Miyamoto T., Delaude K., Lacaille-Dubois M.A. New acylated presenegenin saponins from two species of *Muraltia*. *Helvetica Chimica Acta*, 2004, 87(2), 340-348.
55. Elgamal M.H.A., Soliman H.S.M., Elmunajjed D.T., Toth G., Simon A. and Duddeck H. Triterpene saponins from *Arenaria filicaulis*. *Phytochemistry*, 1998, 49, 189-193.
56. Endale A., Wray V., Murillo R., Schmidt P.C. and Merfort I. Hopane type saponins from the seeds of *Glinus lotoides*. *J. Nat. Prod.*, 2005, 68, 443-446.
57. Escalante A.M., Santecchia C.B., Lopez S.N., Gattuso M.A., Ravelo A.G., Monache F.D., Siera M.J., Zacchino S.A. Isolation of antifungal saponins from *Phytolaca tetramera*. *J. of Ethnopharmacology*, 2002, 82, 29-34.
58. Fu H., Koike K., Li W., Nikaido T., Lin W. and Guo D. Silenorubicosides A-D, triterpenoid saponins from *Silene rubicunda*. *J. Nat. Prod.*, 2005, 68, 754-758.
59. Fu L., Zhang Sh., Li N., Wang J., Zhao M., Sakai J., Hasegawa T., Mitsui T., Kataoka T., Oka S., Kiuchi M., Hirose K. and Ando M. Three new triterpenes from *Nerium oleander* and biological activity of the isolated compounds. *J. Nat. Prod.*, 2005, 68, 198-206.
60. Gaidi G., Miyamoto T., Laurens V. and Lacaille-Dubois M.-A. Novel acylated triterpenoid saponins from *Silene fortunei*, that modulate lymphocyte proliferation *J. Nat. Prod.*, 2002, 65, 1568-1572.
61. Gaidi G., Marouf A., Hanquet B., Bauer R., Correia M., Chauffert B and Lacaille-Dubois M.-A. A new major triterpene saponin from the roots of *Cucurbita foetidissima*. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63, 122-124.
62. Gaidi G., Miyamoto T., Laurens V., Lacaille-Dubois M.A. New acylated triterpene saponins from *Silene fortunei* that modulate lymphocyte proliferation. *J. Nat. Prod.*, 2002, 65, 1568-1572.

63. Germonprez N., Van Puyvelde L., Maes L., Tri M.V. and De Kimpe N. New pentacyclic triterpene saponins with strong anti-leishmanial activity from the leaves of *Maesa balansae*. *Tetrahedron*, 2004, 60, 219-228.

64. Glensk M., Wray V., Nimtz M. and Schopke Th. Silenosides A-C, triterpenoid saponins from *Silene vulgaris*. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 717-721.

65. Glombitza K.W and Kurth H. Die structure einiger triterpen saponine aus *Anagalis arvensis*. *Planta Medica*, 1987, 9, 548-557.

66. Gromova A.S., Lutsky V.I., Semenov A.A., Li D. and Owen N.L. Triterpene saponins from *Thalictrum minus*. *Phytochemistry*, 1998, 47, 437-441.

67. Guo Sh., Falk E., Kenne L., Ronnberg B., Sundquist B.G. Triterpenoid saponins containing an acetylated branched D-fucosyl residue from *Quillaja saponaria* Molina. *Phytochemistry*, 2000, 53, 861-868.

68. Guo X.L., Wang T.J. and Bian B.L. Novel dammarane saponins from *Gymnostemma longipes*. *Yaoxue Xuebao*, 1997, 32, 524.

69. Gupta J. and Ali M. Ursane type triterpenoids from *Mangifera indica*. *Indian J. Chem., Sect. B.*, 1999, 38, 1093-1095.

70. Haddad M., Miyamoto T., Ramezani M., Lacaille-Dubois M.A. New triterpene saponins from *Acanthophyllum pachystegium*. *Helvetica Chimica Acta*, 2004, 87, 73-81.

71. Hamed A.I. and EI-Emary N.A. Hopane saponins from *Glinus lotoides*. *Phytochemistry*, 1999, 50, 477-481.

72. Harwala C., Hylands P.I. Saponins from *Cyclamen hederifolium* and *C. graecum*.

***Planta Medica*, 1978, 33(2), 180-184.**

73. Hassanean H.A. Triterpenoid saponins from *Taverniera aegyptiaca*. *Phytochemistry*, 1998, 48, 693-696.

74. He K., Liu Y., Yang Y., Li P. and Yang L. A dammarane glycosides derived from ginsenoside Rb₃. *Chem. Pharm. Bull.* 2005, 53(2), 177-179.

75. He K., Liu Y., Yang Y., Li P. and Yang L. A dammarane glycoside derived from ginsenoside Rb₃. *Chem. Pharm. Bull.*, 2005, 53(2), 177-179.

76. Hee Shin M., Wang W., Nam K.I., Jo Y., Jung J.H. and Sik Im K. Triterpenoid saponins from the fruits of *Ternstroemia japonica*. *J. Nat. Prod.*, 2003, 66, 1351-1355.

77. Heluani C.S., Boggiano M.V., Catalan C.A.N., Diaz J.G., Gedris T.E. and Herz W. New oleanane type saponins from *Cyclolepis genistoides*. *Phytochemistry*, 1997, 45, 801-805.

78. Hiller K., Bardella H. and Schulten H. R. Beitrage zur struktur der saponine von *Solidago canadensis* L. Pharmazie, 1987, 42, 622-625.
79. Hostettmann K. and Marston A.. Saponins. Cambridge University Press, 1995, 548 p.
80. Hu L., Chen Z. and Xie Y. Dammarane-type glycosides from *Gynostemma pentaphyllum*. Phytochemistry, 1997, 44, 667.
81. Huang J., Zhang H., Shimizu N. and Takeda T. Ardisimamillosides G and H, two new triterpenoid saponins from *Ardisia mamillata*. Chem. Pharm. Bull., 2003, 51(7), 875-877.
82. Huang R., Harrison L.J and Sim K.-Y. Dammarane glycoside from *Dysoxylum cauliflorum*. Tetrahedron Lett., 1999, 40, 1607-1612.
83. Ikuta A. and Itokawa H. Triterpenoids of *Akebia quinata* callus tissue. Phytochemistry, 1986, 25(7), 1625-1628.
84. Jayasinghe L., Hara N., Fujimoto Y. Bidesmosidic saponins from the fruits of *Diploclisia glaucescens*. Phytochemistry, 2003, 62, 563-567.
85. Jayatilake G.S., Freeberg D.R., Liu Z., Richheimer S.L., Blake M.E., Bailey D.T., haridas V., Gutterman J.U. Isolation and structures of avicins D and G: in vitro tumor inhibitory saponins derived from *Acacia victoriae*. J. Nat. Prod., 2003, 66, 779-783.
86. Jia Zh., Koike K. and Nikaido T. Saponarioside C, the first α - α -Galactose containing triterpenoid saponin and five related compounds from *Saponaria officinalis*. J. Nat. Prod., 1999, 62, 449-453.
87. Jiang Zh., Gellard J.-F., Adeline M.-Th., Dumontet V., Tri Mai V., Sevenet Th. And Pais M. Six triterpenoid saponins from *Maesa laxiflora*. J. Nat. Prod., 1999, 62, 873-876.
88. Jhoo J.-W., Sang Sh., He K., Cheng X., Zhu N., stark R.E., Zheng Q.Y., Rosen R.T., Ho Ch.-T. Characterization of the triterpene saponins of the roots and rhizomes of Blue Corosh (*Caulophyllum thalictroides*). J. of agricultural and Food Chemistry, 2001, 49(12), 5969-5974.
89. Kalinin V.I., Avilov S.A., Kalinina E.Y., Korolkova O.G., Kalinovskiy A.I., Stonik V.A., Riguera R. and Jimenez C. Holostane-type saponins from *Psolus eximius*. J. Nat. Prod., 1997, 60, 817.
90. Kanchanapoom T., Noiarsa P., Ruchirawat S., Kassai R., Otsuka H. triterpenoidal glycosides from *justicia betonica*. Phytochemistry, 2004, 65, 2613-2618.
91. Kang W.Y., Du Zh.Zh., Hao X.J. Triterpenoid saponins from *Neonauclea sessilifolia* Merr. Journal of Asian Natural Product research, 2004, 6(1), 1-6.
92. Kang S.S. and Kim J.S. Triterpenoid saponins from *Patrinia scabiosaefolia*. J. Nat. Prod., 1997, 60, 1060-1062.

93. Kapundu M., Penders A., Warin R., Delaude C. and Huls R. Structure of Kotchyoside, a novel saponoside from *Aspilia kotchyi* (SCH.BIP)OLIV. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1988, 97, 329-342.
94. Kasai R., Sasaki A., Hashimoto T., Kaneko T, Ohtani K and Yamasaki K. New cycloartane saponins from *Trichosanthes tricuspidata*. *Phytochemistry*, 1999, 51, 803.
95. Kashiwada Y., Wang H.K., Nagao T., Kitanaka S., Yasuda I., Fujioka T., Yamagishi T., Cosentino L.M., Kozuka M., Okabe H., Ikeshiro Y., Hu C.Q., Yeh E. and Lee K.H. Ursane type saponins from *Rosa woodsii*. *J. Nat. Prod.*, 1998, 61, 1090-1095.
96. Kim J.S, Shim H.S., Chae S., Han S.J., Kang S.S., Son K.H., Chang H.W., Kim H.P. and Bae K. Saponins and other constituents from the leaves from *Aralia elata*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2005, 53(6), 696-700.
97. Kim N.C., Desjardins A.E., Wu C.D. and Kinghorn A.D. Three new triterpene saponins from *Mussaenda macrophylla*. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 1379-1383.
98. Kim H.J., Choi E.H., Lee I.-S. Two lanostane triterpenoids from *Abies koreana*. *Phytochemistry*, 2004, 65, 2545-2549.
99. Kinjo J., Okawa M., Udayama M., Sohno Y., Hirakawa T., Shii Y. and Nohara T. Hepatoprotective and hepatotoxic actions of oleanolic acid-type triterpenoidal glucuronides on rat primary hepatocyte cultures. *Chem. Pharm. Bull.*, 1999, 47(2), 290-292.
100. Kitagawa J., Kobayashi M., Okamoto Y., Yoshikawa M. and Hamamoto Y. Structures of sarasinosides A, B1 and C1. new norlanostane triterpenoid oligoglycosides from the Palauan marine sponge *Asteropus sarasinosum*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, 35, 5036-5039.
101. Kitagawa J., Taniyama T., Yoshikawa M., Ikenishi Y. and Nakayawa J. Chemical studies of crude drug processing. VI. Chemical structures of malonyl-ginsenosides Rb1, Rb2, Rc and Rd isolated from the root of *Panax ginseng* C.A. MEYER. *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, 37, 2961-2970.
102. Kitajima M., Hashimoto K., Sandoval M., Aimi N. and Takayama H. New oleanane type and Cincholic acid glycosides from Peruvian „Una de Gato,, (*Uncaria tomentosa*). *Chem. Pharm. Buull.*, 2004, 52(10), 1258-1261.
103. Kobayashi M., Okamoto Y. and Kitagawa J. Marine natural products. The structures of sarasinosides A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 and C3. Nine new norlanostane - triterpenoidal oligoglycosides from the Palauan marine sponge *Asteropus sarasinosum*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39, 2867-2877.

104.Koike K., Kudo M., Jia Zh., Nikaido T., Ide Y. and Sakura T. New triterpenoid saponins from *Maesa japonica*. *J. Nat. Prod.* 1999, 62, 228-232.

105.Kojima K., Zhu X.-B., Ogihara Y. Saponins from *Gliricidia sepium*. *Phytochemistry*, 1998, 48(5), 885-888.

106.Koul S., Razdan T.K., Andotra C.S., Kalla A.K., Koul S., Taneja S.C. and Dhar K.L. Norlupane type triterpene saponins from *Koelpinia linearis*. *Phytochemistry*, 2000, 53, 305-309.

107.Kuo Y.H. and Chang C.I. triterpene saponins from *Diospyros maritime*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2000, 48, 1211-1215.

108.Kupchan S. M., Hemingway R.J., Knox J.R., Barboutis S. J., Werner D.,

Barboutis M.A. Tumor inhibitors. XXI. Active principles of *Acer negundo* and

***Cyclamen persicum*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1967, 56(5), 603-608.**

109.Kuroyanagi M., Seki T., Hayashi T., Nagashima Y., Kavahari N., Sekita S. and Sataki M. Eight dammarane triterpenoids from *Cordia multispicata*. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishui*, 1999, 41, 355 (Chem. Abstr., 2000, 132, 276632j).

110.Kusumoto K., Nagao T., Okabe H. and Yamauchi T. Studies on the constituents of *Luffa operculata* COGN. Isolation and structures of luperosides A-H, dammarane - type triterpene glykosides in the herb. *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, 37, 18-22.

111.Kuwahara M., Kawanishi F., Komiya T. and Oshio H. Dammarane saponins of *Gynostemma pentaphyllum* MAKINO and isolation of malonylginsenosides- Rb1, Rd and malonylgypenoside V. *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, 37, 135-139.

112.Kwak W.J., Han C.K., Chang H.W., Kim H.P., Kang S.S., Son K.H. Loniceroside C, an antiinflammatory saponin from *Lonicera japonica*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2003, 51, 333-335.

113.Lavaud C., Crublet M.L., Pounny I., Litaudon M., Sevenet Th. Triterpenoid saponins from the stem bark of *Elatostachys apetala*. *Phytochemistry*, 2001, 57, 469-478.

114.Lee C.K. Triterpene saponins from *Melaleuca leucadendron*. *J. Nat. Prod.*, 1998, 61, 375-379.

115.Lee T. M. and Der Marderosian A. H. Studies on the constituents of dwarf ginseng (*Panax trifolius* L.) *Phytother. Res.* , 1988, 2, 165-170.

116.Li C., Feng H. and Li Y. Triterpenoidal ursane saponins from *Trypterygium wilfordii*. *J. Chin. Pharm. Sci.*, 2000, 9, 71 (Chem. Abstr., 2000, 133, 347095v).

117.Li D.W., Lee E.B., Kang S.s., Hyun J.E., Whang W.K. Activity-guided isolation of saponins from *Kalopanax pictus* with anti-inflammatory activity. *Chem. Pharm. Bull.*, 2002, 50, 900-903.

118.Li L-X., Qu F., Zhao J-Q., You C-R., Fu X-J., Wang L. Study on continuous

change of nucleic acid in the process of dedifferentiation of Cyclamen. Yantai

Daxue Xuebao, Ziran Kexue Yu Gongchengban, 2004, 17 (1), 38-41.

119.Li B.Z., Wang B.G. and Jia Z.J. New ursane derivatives from *Rubus xanthocarpus*. *Phytochemistry*, 1998, 49, 2477-2482.

120.Li N., Yang R., Min Z. and Wu H. New triterpene saponins from *Pueraria pedunkularis*. *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao*, 1999, 30, 166 (Chem. Abstr. 1999, 131, 349042h).

121.Li L.-M., Liao X., Peng Sh.-L., Ding L.-Sh. Triterpenoid saponins from *Anemone begoniifolia*. *J. of Asian Nat. Prod. Research*, 2004, 6(3), 211-215.

122.Liang H., Zhao Y.Y., Bai Y.J., Zhang R.Y. and Tu G.Z. Saikosaponin V from *Bupleurum chinense*. *Yaoxue Xuebao*, 198, 33, 282-285.

123.Lin H.C., Ding H.Y. and Wu Y.C. Cyclotaraxerane type saponins from *Paeonia suffruticosa*. *J. Nat. Prod.*, 1998, 61, 343-347.

124.Liu W.Y., Zhang W.D., Chen H.Sh., Gu Zh.B., Li T.Zh., Chen W.Sh. New triterpenoid saponins from bulbs of *Bolbostemma paniculatum*. *Planta Medica*, 2004, 70(5), 458-464.

125.Lu Y., Umeda T., Yagi A., Sakata K., Chaudhuri T., Ganguly D.K., Sarma S. Triterpenoid saponins from the root of tea plant. *Phytochemistry* 2002, 53, 941-946.

126.Lue Y.P., Mu Q., Zheng H.L. and Li C.M. Lanostane-type triterpenoids from *Polyalthia lancilimba*. *Phytochemistry*, 1998, 49, 2053-2057.

127.Ma Zh., Hano Y., Nomura T. and Chen Y. Three new triterpenoids from *Peganum niggelastrum*. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63, 390-392.

128.Maciuk A., Lavaud C., Thepenier P., Jacquier M.-J., Ghedira K. and Zeches-Hanrot M. Four new dammarane saponins from *Ziziphus lotus*. *J. of Nat. Prod.*, 2004, 67(10), 1639-1643.

129.Maeda N., Fukuda M. Skin-lightening cosmetics containing plant saponins. Jpn.

Kokai Tokkyo Koho, 1996, 11 pp. Patent № JP 08133955, A2, 28.05. 1996,

Appl. № JP 1994-297893, 07.11.1994.

130.Mahata S.B., Kundu A. ¹³C NMR spectra of pentacyclic triterpenoids – compilation and some salient features. *Phytochemistry*, 1994, 37, 1517-1522.

131.Masson G. Cyclamen europaeum. Bulletin des Sciences Pharmacologiques, 1913,

18, 477-482.

132. Matsuda M., Kojima K., Saracoglu I. and Ogihara Y. Papyriosides LE-LH from *Tetrapanax papyriferum*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 552-555.
133. Matsuda H., Murakami T., Ninomiya K., Inadzuki M. and Yoshikawa M. New triterpenoids from *Bupleurum scorzonerifolium*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7, 2193-2196.
134. Matsushita A., Miyase T., Noguchi H. and Vander Velde D. Oleanane saponins from *Sanicula elata* var. *chinensis*. *J. Nat. Prod.*, 2004, 67, 377-383.
135. Matsushita A., Sasaki Y., Warashina T., Miyase T., Noguchi H. and Vander velde D. Hydrocotylosides I-VII, New oleanane saponins from *Hydrocotyle sibthorpioides*. *J. Nat. Prod.*, 2004, 67, 384-388.
136. McChesney J.D., Dou J., Sinclair R.D., Goins D.k., Walker L.A. and Rogers R.D. Tirucallane-tipe triterpenoid saponins from *Castela texana*. *J. Chem. Crystallogr.*, 1997, 27, 283.
137. Melek F.R., Miyase T., Abdel-Khalik S.M., Mahmoud I.I., Mina S.A. Saponins and acylated saponins from *Dizygotheca kerchoveana*. *Phytochemistry*, 2004, 65, 3089-3095.
138. Melek F.R., Miyase T., Ghaly N.S. Triterpenoid saponins from *Meryta lanceolata*. *Phytochemistry*, 2003, 62, 557-562.
139. Melek F.R., Miyase T., Abdel Khalik S.M., El-Gindi M.R. Triterpenoid saponins from *Schefflera arboricola*. *Phytochemistry*, 2003, 63, 401-407.
140. Melek F.R., Miyase T., Abdel Khalik S.M., Hetta M.H., Mahmoud I.I. Triterpenoid saponins from *Oreopanax guatemalensis*. *Phytochemistry*, 2002, 60, 185-195.
169. Meselhy M.R. and Aboutabl E.S.A. Hopane saponins from *Polycarpon succulentum*. *Phytochemistry*, 1997, 44, 925-931.
170. Meselhy M.R. Hopane saponins from *Polycarpon succulentum*. *Phytochemistry*, 1998, 48, 1415-1419.
171. Mimaki Y., Harada H., Sakumna Ch., Haraguchi I., Yui S., Kudo T., Yamazaki M., Sashida Y. Contortisiliosides A-G: Isolation of seven new triterpene bisdesmosides from *Enterolobium contortisiliquum* and thier cytotoxic activity. *Helvetica Chimica Acta*, 2004, 87(4), 851-865.
141. Mimaki Y., Yokosuka A., Kuroda M., Hamanaka M., Sakuma Ch. and Sashida Y. New bisdesmosidic triterpene saponins from the roots of *Pulsatilla chinensis*. *J. Nat. Prod.*, 2001, 64, 1226-1229.
142. Min B. S., Jung H. J., Lee J. S., Kim Y. H., Bok S. H., Ma Ch. M., Nakamura N., Hattori M. and Bae K. Inhibitory effect of triterpenes from *Crataegus pinatifida* on HIV-1 protease. *Planta Medica*, 1999, 65, 374-375.

143. Mitaine-Offer A.C., Miyamoto T., Laurens V., Delaude C. and Lacaille-Dubois M.A. New acylated triterpene saponins from *Polygala arenaria*. *Helvetica Chimica Acta*, 2003, 86, 2404-2413.

144. Miyakoshi M., Shirasuna K., Hirai Y., Shingu K., Isoda S., Shoji Y. Ida and Shimizu T. Nipponosides A-E from *Acanthopanax nipponicus*. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 445-449.

145. Miyakoshi M., Shirasuna K., Hirai Y., Shingu k., Isoda S., Shoji J., Ida Y. and Shimizu T. Triterpenoid saponins of *Acanthopanax nipponicus* Leaves. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 445-448.

146. Miyase T., Matsushima Y. Triterpene saponins from *Clinopodium* species. *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 1493-1496.

147. Mshvildadze V., Elias R., Faure R., Debrauwer L., Dekanosidze G., Kemertelidze E. and Balansard G. Triterpenoid saponin from berries of *Hedera colchica*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2001, 49(6), 752-754.

148. Mshvildadze V., Kunert O., Dekanosidze G., Kemertelidze E. and Haslinger E. Arjunolic acid derivative glycoside from the stems of *Hedera colchica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 2004, 40(6), 461-463.

149. Mshvildadze V., Elias R., Faure R., Rondeau D., Debrauwer L., Dekanosidze G., Kemertelidze E. and Balansard G. Triterpenoid saponins from the leaves of *Hedera pastuchowii*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2004, 52(12), 1411-1415.

150. Mtchedlidze V. Method for obtaining an isolated extract of the plant *Cyclamen*

***europaeum* for treating sinusitis. Hartington Business, S. L., Spain). RCT int.**

Appl. 2002, 26 pp. Patent № WO 2002058713, A1, C1, 01.08.2002, Appl. №

WO 2002-IB181, 17.01.2002.

151. Mulholland D.A., Kotsos M, Mahomed H.A. and Taylor D.A.H. Tirucallane triterpenoid saponins from *Owenia cepiodora*. *Phytochemistry*, 1998, 49, 2457.

152. Nakamura N., Kojima S., Lim Y.A., Meselhy M.R., Hattori M., Gupta M.P. and Corren M. Dammarane-type glycosides from *Cordia spinescens*. *Phytochemistry*, 1997, 46, 1139.

153. Nakanishi T., Inatomi Y., Nishi M, Murata H. and Inada A. Five hopane saponins from *Diplazium subsinuatum*. *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45, 8-12.

154. Ni W., Hua Y., Teng R.-W., Kong Y.-Ch., Chen Ch.-X. New tirucallane-type triterpenoid saponins from *Sapindus mukorossi* Gaetn. *J. of Asian Nat. Prod. Research*, 2004, 6(3), 205-209.

155.Nishimura K., Fukuda T., Miyase T., Noguchi H. and Chen X.M. Norursane saponins from *Ilex kudincha*. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 1061-1064.

156.Norio K., Yasuhiko T., Masaniko T., Chihiro I., Ayakatsu Y., Tatsuo Ch. Novel triterpenoid saponins from *Triplostegia grandiflora* for therapeutic use. *Jpn. Kokai. Tokkyo Koho*, 1997, p.13.

157.Ohtsu H., Tanaka R., Michida T., Shingu T and Matsunaga S. New lanostane triterpene glycosides from *Larix kaempferi*. *Phytochemistry*, 1998, 49, 1761.

158.Olugbade T.A., Ogundaini A., Birlirakis N., Pais M. and Martin M.Th. Petersaponins III and IV, triterpenoid saponins from *Petersianthus macrocarpus*. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63, 716-719.

159.Osuna L., Pereda-Miranda R., Tortoriello J. and Villarreal M.L. New norfridelanes from *Galphimia glauca*. *Planta Medica*, 1999, 65, 149-153.

160.Ozipek M., Donmez A.A., Calis I., Brun R., Ruedi P, Tasdemir D. Leishmanicidal cycloartane-type triterpene glycosides from *Astragalus oleifolius*. *Phytochemistry*, 2005, 66, 1168-1173.

161.Ouyang MA., Yang CR., Wu ZJ. Triterpenoid saponins from the leaves of *Ilex kudincha*. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2001, 3(1), 31-42.

162.Pan R., Chen D., Si J., Zhao X., Shen L. Studies on the new triterpenoid saponin of the aerial part of *Cimifuga foetida*. *Zhongguo Zhongyao Zazhi*, 2003, 28(3), 230-232.

163.Park S., Choi H., Yook Ch. and Nohara T. A new lupane glycoside from the leaves of *Acanthopanax koreanum*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2005, 53(1), 97-99.

164.Park S.Y., Chang S.Y., On O.J., Yook Ch.S., Nohara T. Nor-oleanane type triterpene glycosides from the leaves of *Acanthopanax japonicus*. *Phytochemistry*, 2002, 59, 379-384.

165.Polonsky J. and Zylber M.J. Determination of the configuration of the primary hydroxyl of asiatic acid. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1961, 1586-1591.

166.Primorac M., Sekulovic D., Antonic S. In vitro determination of the spermicidal activity of plant saponins. *Die Pharmazie*, 1985, 40(8), 585.

167.Ragasa C.Y., Juan E., and Ridcut J.A. Hopane type triterpene saponins from the leaves of *Ficus pumila*. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 1999, 1, 269-273 (*Chem. Abstr.*, 2000, 132, 119846q).

168.Rahman A.-U., Shahwar D., Choudhary M.I., Sener B., Toker G. and Baser K.H.C. Triterpenoid saponins from *Bongardia chrysogonum*. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63, 251-253.

169.Renault J.-H., Ghedira K., Thepenier P., Lavaud C., Zeches-Hanrot M. and Men-Olivier L. Triterpene saponins from *Ziziphus lotus*. *Phytochemistry*, 1997, 44, 1321-1326.

170.Reznicek G., Jurenitsch J., Robien W. and Kubelka W. Saponins in Cyclamen species: configuration of Cyclamiretin C and structure of Isocyclamin.

Phytochemistry, 1989, 28(3), 825-828.

171.Reznicek G., Jurenitsch J., Kubelka W., Michl G., Rorhammer S. and Haslinger E. Isolierung und struktur der vier hauptsaponine aus *Solidago gigantea* var. *Serotina*. *Annalen*, 1990, 989-994.

172.Roberg M., Marchal E. Saponin distribution and varying saponin content of certain plants and seeds. Jahrbuecher fur wissenschaftliche Botanik, 1937, 84, 710-739.

173.Safir O., Fkih-Tetouani S., De Tomassi N. and Aquino R. New triterpene saponins from *Zygophyllum gaetulum*. *J. Nat. Prod.*, 1998, 61, 130-134.

173¹. Sahpaz S., Gupta M.P., Hostettman K. Triterpene saponins from *Randia formosa*. *Phytochemistry*, 2000, 54, 77-84.

174.Sakai K., Nagao T., Okabe H. Triterpenoid saponins from the ground part of *Aster ageratoides* var. *ovatus*. *Phytochemistry*, 1999, 51, 309-318.

175.Sakai K., Fukuda Y., Matsunaga Sh., Tanaka R. and Yamori T. New cytotoxic oleanane-type triterpenoids from the cones of *Liquidamber styraciflua*. *J. Nat. Prod.*, 2004, 67, 1088-1093.

176.Sakurai N., Wu J.H., Sashida Y., Mimaki Y., Nikaido T., Koike K., Itokawa H. and Lee K.H. Anti-AIDS agents. Part 57: Actein, an anti-HIV principle from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh), and the anti-HIV activity of related compounds. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14, 1329-1332.

177.Sanchez-Contreras S., Diaz-Lanza A.M. and Bernabe M. Four new triterpenoid saponins from the roots of *Bupleurum rigidum*. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63, 1479-1482.

178.Saoko R., Speranza G., Pizza C., De Tommasi N. Triterpene saponins from *Alternanthera repens*. *Phytochemistry*, 1999, 51, 1043-1047.

179.Schmidt J., Porzel A. and Adam G. New lupane saponins from *Rhus typhina*. *Phytochemistry*, 1998, 49, 2049-2052.

180.Schopke Th., Thiele H. and Hiller K. Triterpenoid saponins from *Bellis bernardii*. *J. Nat. Prod.*, 1996, 59, 939-943.

- 181.Schopke Th. and Hiller K. Triterpenoid saponins from *Bellis sylvestris*. 2. Structures of partially deacylated saponins. *J. Nat. Prod.*, 1996, 59, 355-359.
- 182.Schuhly W., Heilmann J., Calis I. and Sticher O. Novel triterpene saponins from *Ziziphus joazeiro*. *Helvetica Chimica Acta*, 2000, 83, 1509-1516.
- 183.Seo Y.W., Berger J.M., Hoch J., Neddermann K.M., Bursuker I., Mamber S.W. and Kingston D.G.J. A new triterpene saponin from *Pittosporum viridiflorum* from the Madagascar Rainforest. *J. Nat. Prod.*, 2002, 65, 65-68.
- 184.Shaker K.H., Dockendorff K., Seifert K. Triterpenoid saponins from *Atriplex semibaccata*. *J. of Biosciences*, 2003, 58(7/8), 485-489.
- 185.Shibano M., Nukui H., Kita S., Kusano G., Shibata T., Watanabe H. and Ohashi H. Macedonosides A-D from *Glycyrrhiza macedonica*. *Nat. Med. (Tokyo)*, 1999, 53, 166 (Chem. abstr., 2000, 132, 119875y).
- 186.Shim S.H., Ryu J., Kim J.S., Kang S.S., Xu Y, Jung S.H., Lee Y.S., Lee S and Shin K.H. New lanostane-type triterpenoids from *Ganoderma applanatum*. *J. Nat. prod.*, 2004, 67, 1110-1113.
- 187.Simonet A.M., Stochmal A., Oleszek W., Macias F.A. Saponins and polar compounds from *Trifolium resupinatum*. *Phytochemistry*, 1999, 51, 1065-1067.
- 188.Soliman H.S.M., M. Elgamal H.A., Simon A., Toth G., Horvath G. and Duddeck H.A. A new gypsogenin saponins from *Arenaria filicaulis*. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 885-888.
- 189.Stonic V.A., Ponomarenko P.L., Makarieva T.N., Boguslavsky V.M., Dmitrenko A.S., Fedorov S.N. and Strobikin S.A. New lanostane-type glycosides from *Holothuria scabra*. *Comp. Biochem. Physiol., Part B. Biochem. Mol. Biol.*, 1998, 120, 337.
- 190.Sukhina I.A., Agzamova M.A. and Isaev M.I. Triterpene glycosides from *Astragalus dissectus*. *Khim. Prir. Soedin.*, 1999, 494; *Chem. Nat. Compd.*, 1999, 35, 442.
- 191.Taketa A.T.C., Gnoatte S.C.B., Gosmann G., Pires V.S., Schenkel E.P. and Guillaume D. Triterpenoids from Brazilian *Ilex* species and their in vitro antitrypanosomal activity. *J. Nat. Prod.*, 2004, 67, 1697-1700.
- 192.Tang M., Shen D., Hu Y., Gao S. and Yu Sh. Cytotoxic triterpenoid saponins from *Symplocos chinensis*. *J. Nat. Prod.*, 2004, 67, 1969-1974.
- 193.Teng R., Ni W., Hua Y., Chen Ch-X. Two new tirucallane-type triterpenoid saponins from *Sapindus mukorossi*. *Acta Botanica Sinica*, 2003, 45(3), 369-372.
- 194.Teزuka Y., Honda K., Banskota A.J., Thet M.M., Kadota S. Kinmoonosides A-C, three new cytotoxic saponins from the fruits of *Acacia concinna*, a medicinal plant collected in Myanmar. *J. Nat. Prod.*, 2000, 63, 1658-1664.

195. Tofern B., Jenett-Siems K., Siems K., Jacupovic J and Eich E. Dammarane-type saponins from the roots of *Argyrea capitata*. *Z. Naturforsch., Teil C*, 1999, 54, 1005-1009.

196. Toth G., Simon A., Elgamal M.H.A., Soliman H.S.M., Elmunajjed D.T., Horvath G. and Duddeck H. Sulfated lupane glycoside from *Arenaria filicaulis*. *Magn. Reson. Chem.*, 1998, 36, 376-380.

197. Tran Q.L., Adnyana I.K., Tezuka Y., Harimaya Y., Saiki I., Kurashige Y., Tran Q.K., Kadota S. Hepatoprotective effect of majonoside R₂, the major saponin from Vietnamese ginseng (*Panax vietnamensis*). *Planta Medica*, 2002, 68, 402-406.

198. Tran Q. L., Adnyana I. K., Tezuka Y., Nagaoka T., Tran Q. K. and Kadota Sh. Triterpene saponins from Vietnamese Ginseng (*Panax vietnamensis*) and their hepatocytotoxic activity. *J. Nat. Prod.*, 2001, 64(4), 456-461.

199. Tschesche R., Inchaurrende F., Wulff G. Uber triterpene, XVII. Das aglycon des

Cyclamins. Liebigs Ann. Chem. Bd. 1964, 680, 107-118.

200. Tschesche R., Marcker H. J. und Wulff G. Uber triterpene XXIV. Die

konstitution der Zeckerkette des Cyclamins. Liebigs Ann. Chem. Bd. 1969, 721, 194-208.

201. Tuyen N.V., Kim D.S.H.L., Fong H.S., Soejarto D.D., Khanh T.-C., Tri M.V. and Xuan L.T. New lanostane triterpenoids from *Ficus fistulosa*. *Phytochemistry*, 1999, 50, 467-472.

202. Um B.H., Weniger B., Lobstein A., Pouplin Th., Polat M., Aragon R. and Anton R. Triterpenoid saponins from *Isertia pittieri*. *J. Nat. Prod.*, 2001, 64, 1588-1589.

203. Uteniyazov K.K., Saatov Z., Levkovich M.G. and Abdullaev N.D. Triterpene glycosides from *Astragalus globiceps*. *Khim. Prir. Soedin.*, 1999, 216; *Chem. Nat. Compd.*, 1999, 35, 192-195.

204. Voutquenne L., Guinot P., Froissard C., Thoison O., Litaudon M., Lavaud C. Haemolytic acylated triterpenoid saponins from *Harpullia austro-caledonica*. *Phytochemistry*, 2005, 66, 825-835.

205. Waffo-Teguo P., Voutquenne L., Thoison O., Dumontet V., Hung Nguen V., Lavaud C. Acetylated glucuronide triterpene bidesmosidic saponins from *Symplocos glomerata*. *Phytochemistry*, 2004, 65, 741-750.

206. Wandji J., Tillequin F., Mulholland D.A., Chi Shira J., Tsabang N., Seguin E., Verite P., Libot F., Fomum Z.T. Pentacyclic triterpenoids and saponins from Gambeya boukokoensis. *Phytochemistry*, 2003, 64, 845-849.

207. Wang H.B., Mayer R., Rucker G., Yang J.J. and Matteson D.S. A phenolic glycoside and triterpenoids from *Stauntonia hexaphylla*. *Phytochemistry*, 1998, 47(3), 467-470.

208. Wang H.B., Yu D.Q., Liang X.T., Watanabe N., Tamai M. and Omura S. Yemuoside YM₇, YM₁₁, YM₁₃ and YM₁₄: four nortriterpenoid saponins from *Stauntonia chinensis*. *Planta Medica*, 1989, 55, 303-306.

209. Wei F., Ma L.Y., Jin W.T., Ma Sh.Ch., Han G.Zh., Khan I.A. and Lin R.Ch. Antiinflammatory triterpenoid saponins from the seeds of *Aesculus chinensis*. *Chem. pharm. Bull.*, 2004, 52(10), 1246-1248.

210. Wiedemann B., Lerche H., Lotter H., Neszmelyi A., Wagner H. and Muller A.A. New taraxerane saponins from *Herrania cuatrecasana*. *Phytochemistry*, 1999, 52, 333-337.

211. Wu X., Yang J.Sh., Zhou L. and Dong Y.Sh. New lanostane-type triterpenes from *Fomes officinalis*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2004, 52(11), 1375-1377.

212. Xiao K., Yi Y.H., Wang Z.Z., Tang H.F., Li Y.Q., Lin H.W. A cytotoxic triterpene saponin from the root bark of *Aralia dasyphylla*. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 1030-1032.

213. Yayli N. and Findlay J.A. Holostane saponins from *Cucumaria frondosa*. *Phytochemistry*, 1999, 50, 135-140.

214. Yayli N., Baltaci C., Zengin A., Kucukislamoglu M. and Genc H. Coumoside A from *Cyclamen coum*. *Phytochemistry*, 1998, 48(5), 881-884.

215. Yayli N., Baltaci C., Zengin A., Kucukislamoglu M., Genc H. and Kucuk M.

Pentacyclic triterpenoid saponin from *Cyclamen coum*. *Planta Medica*, 1998,

64(4), 382-384.

216. Ye W.-C., Zhang Q.-W., Liu X., Che Ch.-T., Zhao Sh.-X. Oleanane saponins from *Gymnena sylvestre*. *Phytochemistry*, 2000, 53, 893-899.

217. Yin F., Hu L. and Pan R. Novel dammarane-type glycosides from *Gynostemma pentaphyllum*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2004, 52(12), 1440-1444.

218. Yoshikawa M., Morikawa T., Kashima Y., Ninomiya K. and Matsuda H. Structures of new dammarane-type triterpene saponins from the flower buds of *Panax notoginseng* and hepatoprotective effects of principal ginseng saponins. *J. Nat. Prod.*, 2003, 66, 922-927.

219.Yoshikawa K., Inoue M., Matsumoto Y., Sakakibara Ch., Miyataka H., Matsumoto H. and Arihara Sh. Lanostane triterpenoids and triterpene glycosides from the fruit body of *Fomitopsis pinicola* and their inhibitory activity against COX-1 and COX-2. *J. Nat. Prod.*, 2005, 68, 69-73.

220.Yoshikawa K., Matsumoto K. and Arihara S. New lanostane triterpene glycosides from the fruiting bodies of *Laetiporus versiporus*. *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 543-547.

221.Yoshikawa M., Morikawa T., Kashima Y., Ninomiya K., Matsuda H., Structures of new dammarane-type triterpene saponins from the flowers buds of *Panax notoginseng* and hepatoprotective effects of principal ginseng saponins. *J. Nat. Prod.*, 2003, 66, 922-927.

222.Yuan J. and Sun Q. Lanostane saponins from *Quercus aliena*. *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi*, 1999, 9, 216 (Chem. Abstr, 132, 290993j).

223.Yun T.K. Experimental and epidemiological evidence on non-organ specific cancer preventive effect of Korean ginseng and identification of active compounds. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2003, 523/524, 63-74.

224.Zhang Zh., Koike K., Jia Zh., Nikaido T., Guo D., Zheng J. Triterpenoidal saponins from *Gleditsia sinensis*. *Phytochemistry*, 1999, 52, 715-722.

225.Zhang J.-M., Li B.-G., Wang M.-K. and Chen Y.-Z. Oleanolic acid based bisglycosides from *Anemone raddeana* Regel. *Phytochemistry*, 1997, 45(5), 1031-1033.

226.Zhang J., Yang C. and Wu D. Uncargenin D from *Uncaria rhynchophylla*. *Zhongcaoyao*, 1998, 29, 649 (Chem. Abstr., 1999, 130, 165487e).

227.Zhang Zh., Li Sh., Zhang Sh. Six new triterpenoid saponins from the root and stem bark of *Cephalanthus occidentalis*. *Planta Medica*, 2005, 71, 355-361.

228.Zhao J., Nakamura N., Hattori M., Yang X.W., Komatsu K. and Qiu M.H. New triterpenoid saponins from the roots of *Sinocrassula asclepiadea*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2004, 52(2), 230-237.

229.Zhen-Chun M., Rui F., Yong-Xin Zh., Feng W. Chemical structure and NMR of a new saponin from *Dipsacus japonicus* (Dipsacaceae). *Zhiwu Xuebao*, 2000, 42(4), 421-426.

230.Zhong H., Ni W., Hua Y., Chen Y. Chen Ch. New triterpenoid saponin from *Psammosilene tunicoides*. *Yunnan Zhiwu Yanjiu*, 2002, 24(6), 781-786.

231.Zhong L., Qu G., Li P., Han J., Guo D. Induction of apoptosis and G2/M cell cycle arrest by gleditsioside from *Gleditsia sinensis* in HL-60 cells. *Planta Medica*, 2003, 69(6), 561-563.

232.Zou K., Zhu Sh., Tohda Ch., Cai Sh. and Komatsu K. Dammarane-type triterpene saponins from *Panax japonicus*. *J. Nat. Prod.*, 2002, 65, 346-351.

233.Zou K., Wang B., Zhao Y.Y., Zhang R.Y. Isolation and identification of diastereoisomeric saponins with nine sugar moieties from *Albizia julibrissin*. *Huaxue Xuebao*, 2004, 62(6), 625-629.

234.Агзамова М.А. и Исаев М.И. Тритерпеновые гликозиды *Astragalus tragacantha*. *Химия природн. соедин.*, 1999, 348; *Chem. Nat. Compd.*, 1999, 35, 314.

235. Агзамова М.А., Исаев М.И., Горовиц М.Б. и Абубакиров Н.К. Тритерпеновые гликозиды *Astragalus* и их генины. Циклоорбикозид А из *Astragalus orbiculatus*. *Химия природн. соедин.*, 1987, 5, 719-726.

236. Агзамова М.А., Исаев М.И., Горовиц М.Б. и Абубакиров Н.К. Тритерпеновые гликозиды *Astragalus* и их генины. Циклоорбикозид G из *Astragalus orbiculatus*. *Химия природн. соедин.*, 1987, 6, 837-842.

237.Агзамова М.А., Исаев М.И., Малтсев И.И., Горовиц М.Б. и Абубакиров Н.К. Тритерпеновые гликозиды *Astragalus* и их генины. Циклоартаны из *Astragalus kuhitangi*. *Химия природн. соедин.*, 1988, 6, 882-883.

238.Алания М.Д., Исаев М.И., Кемертелидзе Э.П., Горовиц М.Б., Абубакиров Н.К., Абдуллаев Н.Д. Тритерпеновые гликозиды рода *Astragalus L.* и их генины. X. Циклогалегигенин из *Astragalus galegoformis*. *Химия природн. соедин.*, 1983, 3, 332-339.

239.Алания М.Д., Исаев М.И., Кемертелидзе Э.П., Горовиц М.Б., Абдуллаев Н.Д., Абубакиров Н.К. Тритерпеновые гликозиды рода *Astragalus L.* и их генины. XVI. Циклогалегигенозиды А и В из *Astragalus galegoformis*. *Химия природн. соедин.*, 1984, 4, 477-479.

240.Березнякова А.И. Отчет о научно-исследовательской работе изучения фармакологической активности и безвредности тритерпеновых сапонинов из растительного сырья Грузии. Харьков. 1987, 95 с. Утвержден ректором Харьковского фармацевтического института Черных В.П. 26.12.1987 г.

241.Utltdfybidbkb V.L.,Hfgfdf T..F.,Ctht,hbfrjd D.I.Dkbfybt nhbnthgtyjdjuj cfgjybyf yf yjvhvkyst b jheljktdst rktnr. C<.nheljd Институтf Фармакохимии им. И.Г.Кутателадзе АН ГССР, 1969. вып. 11, 236-247.

242.Utltdfybidbkb V.L., Wthntkb V.G., Fyluekflpt B.U. R afhvfrjkjubb ghtgfhfnf „Cjr wbrkfvtyf”. C<.nheljd Институтf Фармакохимии им. И.Г.Кутателадзе АН ГССР, 1969. вып. 11, 202-206.

- 243.Гладкич А.С. Эффекты сапонинов из грузинского *Syclamen* на развитие атеросклерозов в кроликах. *Фармакология-Токсикология*, 1965, 28(2), 147-151.
- 244.Гладкич А. С. Действие сапонинов из *Syclamen ibericum* на сердечно-сосудистую систему. *Фармакология-Токсикология*, 1966, 29(5), 559-562.
- 245.Деканосидзе Г. Е., Чирва В. Я., Сергиенко Т. В. Биологическая роль, распространение и химическое строение тритерпеновых гликозидов. Тбилиси, 1984, 129-130.
- 246.Деканосидзе Г.Е., Звиададзе Л.Д., Кемертелидзе Э.П., Березнякова А.И., Волковой В.А., Локтева М.Е. Способ получения сапонинов, обладающих противовоспалительной активностью. Авторск. Свид. № 1510141 кл А 61 к 35/78, 1979. Заявка 27/У-1987. Зарегистрировано 22/У-1989 г.
- 247.Деканосидзе Г.Е., Вугальтер М.М., Шашков А.С, Кемертелидзе Э.П. Тритерпеновый гликозид из *Syclamen vernum*. *Сообщения АН Грузии*, 1993, 148(2), 248-252.
- 248.Исаев М.И., Имомназаров Б.А. Тритерпеновые гликозиды рода *Astragalus* и их генины. Циклоаралозид F из *Astragalus amarus* и *Astragalus villosissimus*. *Химия природн. соедин.*, 1991, 3, 374-377.
- 249.Кемертелидзе Э.П., Кемоклидзе З.С., Деканосидзе Г.Е., Березнякова А.И. Тритерпеновые гликозиды *Fatsia japonica*, культивируемой в Грузии и их фармакологические свойства. *Хим. фарм. журнал*, 2001, 5, 8, 24-27.
- 250.Кукина Т.П., Шакиров М.М. и Галдугин В.А. Ланостаны-лактоны из *Abies sibirica*. *Русс. Хим. Бул.*, 1998, 47, 2009-2011.
- 251.Ломанович А. Ф., Благова Т. А., Фелюкова А. А. Экстракты сапонинов из разных растений. *Всесоюз. Науч.-исслед. Инст. Хиров*, 1936, 50-56.
- 252.Растительные ресурсы СССР. Ленинград „Наука“, 1986. Род *Syclamen L.* 169-170.
- 253.Современная фитотерапия. Под редакцией проф. Веселина Петкова. София. „Медицина и физкультура“, 1988, 379-380.

254. Гаиров И. Т. Химические исследования различных частей Цикламена

произрастающего в Азербайджане. Материалы Научной Конференции

Фармацевтического Факультета Азербайджанского медицинского

Института, Баку, 1963, 85-89.

**255. Турова А.Д., Гладкич А.С., Ятсино А.Л. Фармакология
экспериментальных**

атеросклерозов. Фармакол. серд.-сосуд. веществ, 1965, 198-204.

256. Землинский С. Е. Лекарственные растения СССР. 1958, 547 с.

**257. Хведелидзе Т.А. К изучению некоторых видов цикламена,
произрастающих**

в Грузии. Автореф. диссерт. на соиск. уч. степени канд. фарм. наук.

Тбилиси, 1966, 17 с.

**258. Хорлин А.Я., Чирва В.Я и Кочетков Н.К. Тритерпеновые сапонины XV.
Клематозид С, тритерпеновый олигозид из корней Clematis Manshurica. АН СССР, 1965,
Сер. хим., 811-818.**

259. გაგნიძე რ. საქართველოს ფლორის კონსპექტი ნომენკლატურული

ნუსხა, თბილისი, „უნივერსალი“, 2005, 247 გვ.

**260. დეკანოზიძე გ., მშვილდაძე ვ., ქემერტელიძე ე. ბრონქოსპაზმობი-
ზური აქტივობის მიღების ხერხი. საპატენტო სიგელი. N111 A 61,
კ 35/78, 13.05.93; 01.07.96; 13.**

261. საქართველოს ფლორა, VII, თბილისი. 1952, გვ. 65.

262. შენგელია ზ. სამკურნალო მცენარეთა კულტურა საქართველოში.

თბილისი. „საბჭოთა საქართველო“, 1983, 87 გვ.

