Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXVII, knj. 21.

Huković, Seid

1982

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/2c9c963f-d255-49e6-b883-63b7b431f77b

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

YU — ISSN 0350-0071
AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 21.

ZBORNIK RADOVA

U SPOMEN AKADEMIKA

JOSIPA JEŽIĆA

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
SEID HUKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

Tehnički urednik
ENES EKIĆ

SARAJEVO
1982.

S. HUKOVIĆ* i JELA GRUJIĆ-VASIĆ**

PRILOG FARMAKOLOŠKOJ ANALIZI SAPONOZIDA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 9. VI 1980, na osnovu recenzija prof. dra A. Nikulina i prof. dra S. Brkića.)

APSTRAKT: Analiziran je uticaj četiri saponozida (saponina) na izoliranim inerviranim organima. Upotrijebljeni organi izolirani su zajedno sa pripadajućim nervima, i to: želudac, ezofagus, mokraćni mjehur i duktus deferens. Ispitivan je uticaj saponozida na efekt stimulacije nerva (indirektni) i njihov uticaj na mišić (direktni). Ustanovljeno je da saponozidi mijenjaju efekt stimulacije, i to kod želuca i mokraćnog mjehura povećavaju snagu i motilitet, dok kod ezofagusa i duktus deferensa inhibiraju efekt stimulacije, ali izazivaju spastičke reakcije.

Ispitivani su ovi saponini: saponini izolirani iz podanka jagorčevine *(Primula vulgaris Huds.)*, krtole ciklame *(Cyclamen europaeum L.)*, korijena saponarije *(Saponaria officinalis L.)* i bjeli saponin »Kemika«.

UVOD

Saponozidi (saponini) spadaju u biljne lijekove. Do sada je opisano i hemijski karakterisano 446 saponozida iz desetak biljnih porodica i više stotina biljnih vrsta (Tschesche und Wulff, 1973). Nije dovoljno ispitano farmakološko, toksikološko i terapijsko djelovanje saponozidnih droga, pa su predmet raznih istraživanja (Grujić-Vasić i Huković, 1981). Zna se da saponozidi pjene jer smanjuju površinsku napetost, da djeluju hemolitički oštećujući membranu eritrocita, da djeluju spermatocidno (Elbary and Nour, 1979), te toksički na hladnokrvne životinje i insekte.

Biljni lijekovi u posljednje vrijeme imaju sve veći značaj u farmakoterapiji i pobuđuju sve veći interes (Lewis et al., 1977; Tucakov, 1980; Petričić i Kalođera, 1981). Neki saponozidi se danas upotrebljavaju u farmakoterapiji u nekoliko indikacija i pod raznim imenima.

Neki se spominju kao nepoželjni pratioci ekstrakata lijekova biljnog porijekla, kao, npr., digitonin (Kuschinsky und Lüllmann, 1974).

* Institut za farmakologiju, UMC, Sarajevo; ** Institut za farmaciju i medicinsku hemiju, UMC, Sarajevo

Saponozidi su potencijalni antiinflamatorni lijekovi, diuretici, virusocidi i insekticidi. Dijele se u dvije velike grupe: steroidni i triterppenski saponozidi. Dijele se, zatim, prema šećernom dijelu na mono- i bisdesmozide. Posebna grupa su životinjski saponozidi sa fungicidnim djelovanjem. Da bi se iskoristila pomenuta velika grupa lijekova, saponozide treba farmakološki ispitivati. Pretpostavka je da saponozidi imaju efekat na motilitet i snagu mišićnih organa zbog svog destabilizirajućeg efekta na membranama.

Cilj ovoga rada je da se opiše djelovanje četiri saponozida na četiri organa, i to saponozida podanka jagorčevine *(Primula vulgaris)*, krtole ciklame *(Cyclamen europaeum)*, korijena saponarije *(Saponaria officinalis)* i bijelog saponina »Kemika« Zagreb. Djelovanje pomenutih saponozida ispitivaće se na četiri izolirana organa sa pripadajućim nervima, i to: želudac, ezofagus, mokraćni mjehur i duktus deferens. Registruje se efekt stimulacije nerava i uticaj saponozida na rezultat nervne stimulacije, tj. izazvanu kontrakciju i direktni uticaj saponozida na tonus mišićnih organa. Registruje se izometrijski (mjerenje snage) i izotonički (mjerenje motiliteta). Na osnovu pomenutih registracija izvodiće se zaključci o vrsti i mehanizmu djelovanja.

MATERIJAL I METOD

Saponozidi su dobiveni i hromatografski ispitani na ranije opisani način (Grujić-Vasić i Kovač, 1980; Grujić-Vasić et al., 1979, 1980. i 1981). Za ispitivanje su korišteni saponimi izolirani iz podanka i korijena jagorčevine *(Primula vulgaris Huds)*, iz korijena sapunjače (Saponaria officinalis L.), iz krtole ciklame *(Cyclamen europaeum L.)* i bijeli saponin »Kemika« Zagreb. Biljni materijal koji je korišten za izolaciju ubiran je na terenima Bosne i Hercegovine, osušen i pulveriziran. Pulverizacija biljnog materijala vršena je neposredno prije izolacije. Bijeli saponin »Kemika« nabavljen je iz trgovačke mreže. Izolirani saponozidi ispitani su metodom hromatografije na tankom sloju i dali su mrlje hemolitičkog djelovanja. Razvijanje hromatograma vršeno je korištenjem sistema n-butanol-voda-mravlja kiselina, 57,5 + 40 + 2,5, adsorbensa silikagela i ploča F-254. Vizualizacija je vršena reagensom anisaldehid — sulfatna kiselina, a homolitički efekt ispitan je na sloju krvne želatine*.

Prije aplikacije saponozidi se rastvaraju u Tyrodeovoj otopini.

Kao eksperimentalne životinje od kojih su uzimani organi sa nervima korišteni su mladi Wistar štakori, muškog pola, teški 60—80 g i hranjeni standardnom dijetom. Od njih se uzima izolirani ezofagus sa ezofagealnim nervima. To je preparacija somatski nervi i poprečnoprugasta muskulatura. Uzima se, zatim, želudac sa gastričkim nervima. Radi se o preparaciji glatki mišić i autonomni postganglionarni holinergični nerv. Mokraćni mjehur se uzima sa postganglionarnim holinergičnim nervom. Radi se o preparaciji glatki mišić i atropinrezistentni holinergični nerv. Duktus deferens je također glatkomišićna preparacija sa adrenergičnim postganlionarnim nervima (Huković, 1980).

Organi se suspendiraju u posudu za izolirane organe volumena 20 ml. Organi se, zajedno sa nervom i elektrodom, nalaze u aeriranoj i zagrijanoj

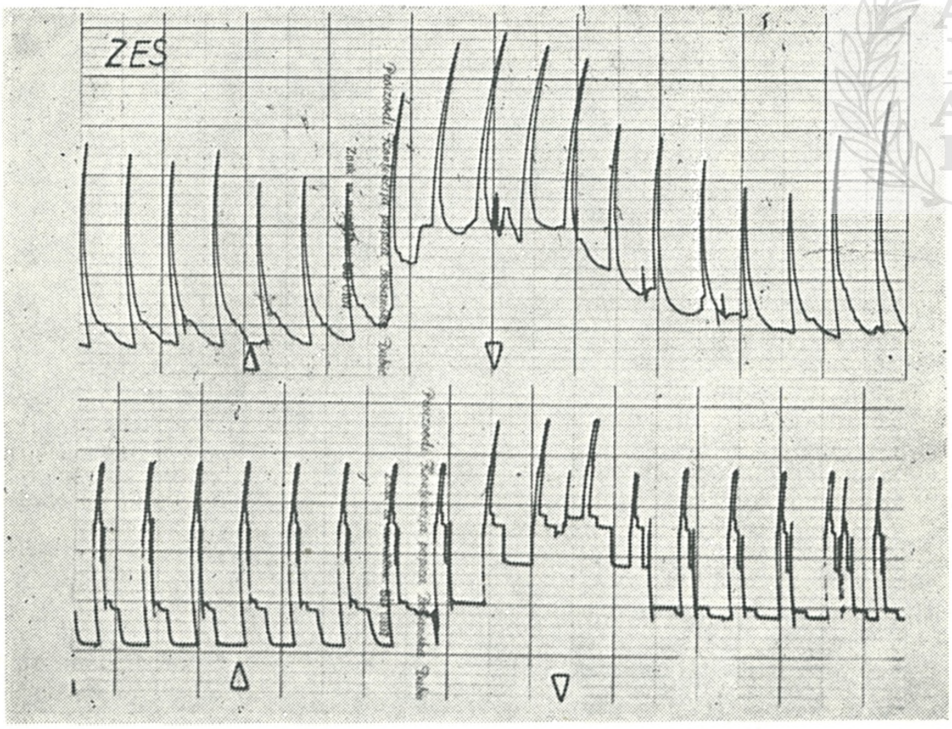
* Izolaciju i ispitivanje saponozida izvršila je drugarica dipl. pharm. Elvira Kovač, na čemu joj se na ovome mjestu zahvaljujemo.

(32°C) Tyrodeovoj otopini. Nervi su provučeni kroz elektrodu, a mišićni dio je vezan za izometrijski ili izotonički transducer. Organi se stimulišu svake minute u trajanju od 1 sek. Parametri električnog stimulusa su 10 mA, 1 mS, 10 Hz. Izuzetak je želudac, koji se stimulira svake 2 minute. Registruju se izometrijske i izotoničke kontrakcije. Kontrakcije polaze sa bazalne linije, čija se visina mijenja pod uticajem saponozida. U prvom slučaju se govori o promjeni visine izazvanih kontrakcija, a u drugom slučaju o promjeni tonusa. Izometrijski se registruju snaga mišićnog organa, bez promjene veličine; izotonički se registruje motilitet i skraćivanje organa, također bez promjene snage mišićnog organa.

Saponozidi se apliciraju u posudu za izolirane organe u koncentracijama od 5 mg/l do 100 mg/l. Pokušava se naći odnos između doze i reakcije. Nakon reakcije, tj. promjene visine kontrakcije i tonusa, posuda se ispire nekoliko puta i registruju se kontrakcije nakon ispiranja. Svi saponozidi su davani po četiri puta na četiri organa i na dva tipa registracija, ukupno 124 eksperimenta.

REZULTATI

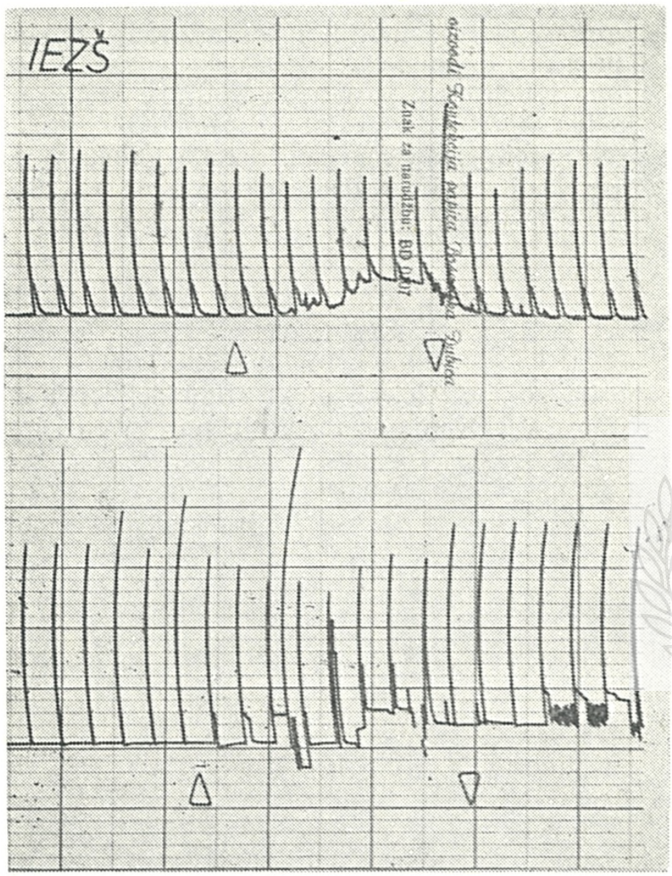
Svi saponozidi su modificirali efekt stimulacije nerva i tonus ispitivanih organa. Njihova djelovanja se razlikuju po pravcu i intenzitetu. Sapo-



Sl. 1. — Kontrakcije izoliranog želuca štakora izazvane električnom stimulacijom pripadajućih nerava. Kod znaka △ dodan je saponozid jagorčevine 25 mg/l. Kod znaka ▷ posuda je isprana. Gore izometrijska, a dolje izotonička registracija. Primijetiti povećanje tonusa, kontrakcija, snage i motiliteta.

ANU BiH АНУ БиХ

nozidi smanjuju snagu i motilitet ezofagusa i duktus deferensa štakora. Nasuprot tome, pojačavaju motilitet i tonus želuca i mokraćnog mjehura. Najosjetljiviji organ na saponozide je želudac, pa ezofagus; manje osjetljivi su mokraćni mjehur i duktus deferens. Najjače djeluje saponozid izoliran iz saponarije, slijedi ga bijeli saponin, dok su manje djelotvorni saponozidi izolirani iz ciklame i jagorčevine.



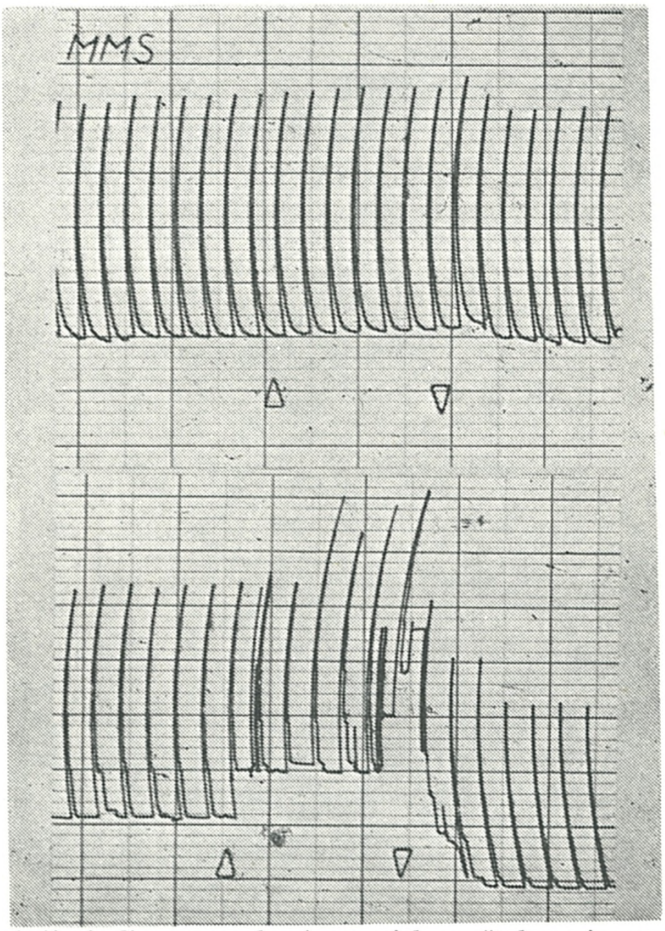
Sl. 2. — Kontrakcije izoliranog ezofagusa štakora izazvane električkom stimulacijom pripadajućih nerava. Kod znaka △ dodan je saponozid ciklame 100 mg/l. Kod znaka ▽ posuda je isprana. Gore izometrijska, a dolje izotonička registracija. Primijetiti povećanje bazalne linije i spazma, a smanjenje izazvanih kontrakcija, snage i motiliteta.

Uticaj saponozida izoliranog iz jagorčevine (1)

Signifikantno djelovanje saponozida jagorčevine registruje se u koncentraciji 50 mg/l. Djelovanje mu se sastoji u povećanju visine kontrakcija i tonusa želuca i mokraćnog mjehura. Pomenuto povećanje se može vidjeti pri izometrijskoj i izotoničkoj registraciji (sl. 1). Smanjuje snagu izazvanih kontrakcija ezofagusa i duktus deferensa. Povećava motilitet pomenutih organa (vidjeti tab. 1).

Uticaj saponozida izoliranog iz ciklame (2)

Signifakantno djelovanje saponozida iz ciklame registruje se u koncentraciji 100 mg/l. Djelovanje mu se sastoji u povećanju visine kontrakcija i tonusa želuca i mokraćnog mjehura. Pomenuto povećanje se može registrovati u izometrijskim i izotoničkim uslovima. Ovaj saponozid smanjuje visinu kontrakcija ezofagusa (sl. 2) i duktus deferensa.



Sl. 3. — Kontrakcije izoliranog mokraćnog mjehura štakora izazvane električnom stimulacijom pelvičkog nerva. Kod znaka △ dodan je saponizid saponarije 5 mg/l. Kod znaka ▽ posuda je isprana. Gore izometrijska, a dolje izotonička registracija. Primijetiti povećanje motiliteta.

Uticaj saponozida izoliranog iz saponarije (3)

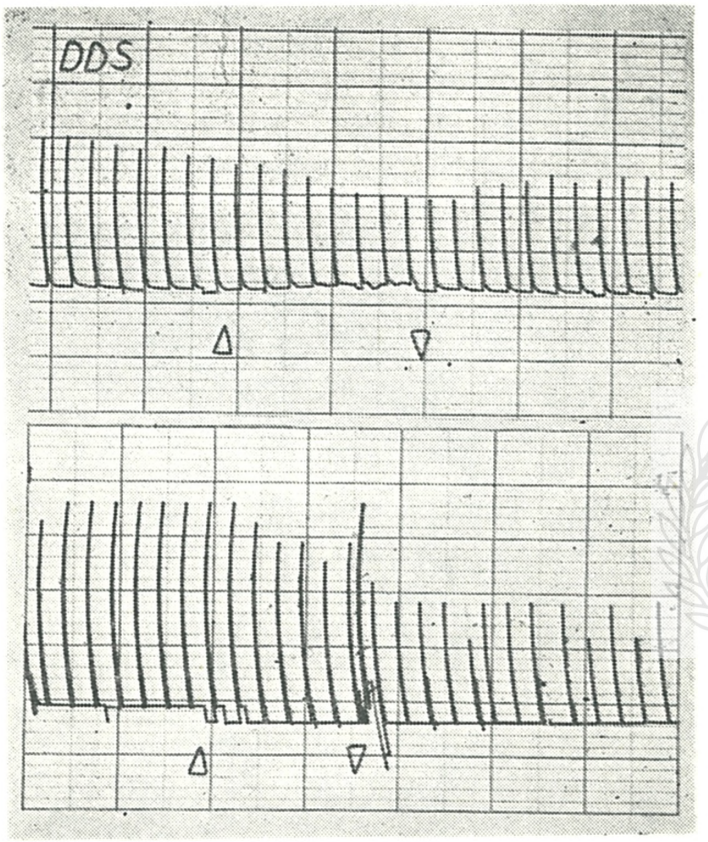
Saponozid iz saponarije djeluje u najmanjim koncentracijama u odnosu na druge ispitivane saponozide. Signifikantan efekat registruje se u koncentracijama 5 mg/l. Djelovanje mu se sastoji u povećanju izazvanih kontrakcija i tonusa svih ispitivanih organa. U manjim dozama ne inhibira kontrakcije ezofagusa i duktus deferensa, dok se u većim koncentracijama registruje inhibicija izazvanih kontrakcija. Najjače djeluje na mokraćni mje-

ANU BiH АНУ БиХ

hur (sl. 3), povećavajući snagu i motilitet. Pomenuto povećanje se može vidjeti pri izometrijskoj i izotoničkoj registraciji.

Uticaj bijelog saponina »Kemika« (4)

Bijeli saponin davan je u koncentraciji 100 mg/l. Djelovanje mu se sastoji u povećanju kontrakcije i tonusa želuca i mokraćnog mjehura. Smanjuje visinu izazvanih kontrakcija ezofagusa i duktus deferensa (sl. 4). Pomenuti efekt se može vidjeti pri izometrijskoj i izotoničkoj registraciji.



Sl. 4. — Kontrakcije izoliranog duktus deferensa štakora izazvane električnom stimulacijom pripadajućih nerava. Kod znaka Δ dodan je bijeli saponin 100 mg/l. Kod znaka ∇ posuda je isprana. Gore izometrijska, a dolje izotonička registracija. Primijetiti smanjenje izazvanih kontrakcija, snage i motiliteta.

DISKUSIJA

Saponozidi (saponini), biljni lijekovi, veoma su aktivni na izoliranim inerviranim organima. Djeluju na dva načina: direktno na mišiće i indirektno preko nervno-mišićne veze. Najjače su djelovali na želudac, izazivajući spazam i povećanje motiliteta. Slično su djelovali na mokraćni mjehur. Inhibitorno djeluju na neuromišićnu stimulaciju ezofagusa i duktus deferensa. Premda inhibiraju efekt nervne stimulacije (indirektno djelovanje), izazi-

ANU BiH АНУ БиХ

Tabela 1.

UTICAJ SAPONINA NA VISINU IZAZVANIH KONTRAKCIJA I TONUS IZOLIRANIH ORGANA

Oznaka		Ezofagus		Želudac		Mokraćni mjehur		Duktus deferens	
		Kontrakcija	Tonus	Kontrakcija	Tonus	Kontrakcija	Tonus	Kontrakcija	Tonus
Saponin jagorčevine	snaga	——	+	++	+++	+	++	——	+
	motilitet	—	++	+	+++	0	++	+	++
Saponin ciklame	snaga	—	++	+	+	+	0	—	+
	motilitet	—	++	0	++	0	+	0	0
Saponin saponarije	snaga	—	0	—	0	+	+	+	0
	motilitet	+	+	++	+++	+++	+++	0	0
Bijeli saponin	snaga	—	+	++	+++	0	++	—	—
	motilitet	+	++	+	++	+	++	—	—

0 = nepromijenjen efekt; — znači vidljivo smanjenje; —— znači izrazito smanjenje; + znači vidljivo povećanje; ++ znači izrazito povećanje; +++ znači vrlo jako povećanje

ANU BiH AHV БиХ

vaju spazam poprečnoprugaste muskulature ezofagusa i glatke maskulature duktus deferensa. Najosjetljiviji na saponozide su želudac i mokraćni mjehur. Manje osjetljivi su ezofagus i duktus deferens. Najdjelotvorniji među saponozidima su saponozidi iz saponarije, pa bijeli saponin, a najmanje su djelotvorni saponozidi iz jagorčevine i ciklame (tab. 1).

Saponozidi su veoma diferentni lijekovi, posebno ako se daju parenteralno. Akutna LD_{50} je 50—100 mg/kg parenteralno. Saponozidi su toksični za životinje koje žive u vodi, npr., vodozemce i ribe, ali nisu toksični za sisare ako se uzimaju per os. Prema Vogelu (1963), toksicitet saponozida počiva na povećanju permeabiliteta, nakon čega uslijedi gubitak elektrolita iz stanice. Toksično djeluju u dozi 1/200.000 u vodi. Što se tiče toksiciteta na toplokrvnim životinjama, razlikuju se opšti i specijalni toksicitet. Neki saponozidi iz Phytolacca americana pokazuju jaki toksicitet (Stout et al., 1964), dok je većina saponozida netoksična ako se uzimaju per os. U vezi sa toksicitetom saponozida i njihovim spermicidnim djelovanjem interesantno je napomenuti da neki saponozidi mogu djelovati teratogeno (Bowmann and Rand, 1980).

Kako je pokazano u ovom radu, saponozidi aplicirani na seroznu stranu izoliranih inerviranih organa imaju veoma jake efekte, indirektno preko neuromišićne transmisije i direktno na glatke mišiće organa. Vrlo je vjerovatno da dio toksikologije saponozida ima za osnovu spastičko, paralistično ili stimulatorno djelovanje pomenutih biljnih droga.

Farmakološka istraživanja saponozida vršena su u vezi sa njihovim ekspektorirajućim djelovanjem. Spominju se saponini iz Radix Senegae, Radix Primulae, Radix Liquiritiae i dr. Navodi se, također, da saponini povećavaju ili smanjuju resorpciju raznih supstanci i lijekova. Što se tiče ostalih efekata, ustanovljeno je da neki saponini djeluju dezinficijentno, citostatički, antiflogistički, kao i bazoaktivno. Posebno se mnogo primjenjuje tzv. asiaticosid, naročito u Francuskoj. S obzirom na veliki broj efekata saponozida i njihov izgled za farmakoterapiju, bilo bi potrebno vršiti druga farmakološka istraživanja.

Saponozidi analizirani u ovom radu imaju snažan farmakološki efekt. Djeluju indirektno preko neuromišićne transmisije i direktno na mišiće izoliranih organa. Posebno su osjetljivi oni organi koji imaju glatke mišiće i postganglionarnu holinergičnu transmisiju.

Početna istraživanja koja su izvršena ukazuju da su među saponozidima vrlo važni modifikatori funkcija najvažnijih organa.

HUKOVIĆ, S. und GRUJIĆ-VASIĆ JELA

EIN BEITRAG ZUR PHARMAKOLOGISCHEN ANALYSE DER SAPONIEN

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluss von vier Saponosiden (Saponinen) (Schlüsselblumen, Zyklamen, Saponarien, Weisses Saponin) wurde an isolierten, inner-

vierten Organen analysiert. Die benutzten Organe wurden zusammen mit den zugehörigen Nerven isoliert und zwar der Magen, der Eosophagus, die Harnblase und der Duktus deferens. Geprüft wurde der Einfluss der Saponosiden auf den Effekt der Nervenstimulation (indirekt) und auf die Muskeln (direkt). Es wurde festgestellt, dass Saponoside den Effekt der Stimulation ändern, und zwar beim Magen und bei der Harnblase die Kraft und Motilität vergrössern, jedoch beim Oesophagus und Duktus deferens den Effekt der Stimulation inhibieren, aber dabei spastische Reaktionen hervorrufen.

Man untersuchte folgende Saponine: Saponine isoliert aus Wurzelstöcken der Schlüsselblumen *(Primula vulgaris Huds)*, Knollen der Zyklamen *(Cyclamen europaeum L.)*, Wurzeln der Saponarien und Weissem Saponin »Kemika«.

LITERATURA

Bowmann, W. C. and Rand, M. J. (1980): *Texbook of pharmacology*, Blackwell, Oxford.

Elbary, A. A. and Nour, S. A. (1979): *Correlation between the spermicidal activity and the haemolytic index of certain plant saponins*, Pharmazie 34, 560—561.

Grujić-Vasić, J., Ramić, S., Minić, T. i Kovač, E. (1979): *Prilog poznavanju saponina: ispitivanje saponina jagorčevine — Primula acaulis (L.) Grufb*, Glasnik hemičara i tehnologa BiH 26, 13—17.

Grujić-Vasić, J. and Kovač, E. E. (1980): *Phytochemical investigation of various specis of primulae*, Folia medica 15, 85—94.

Grujić-Vasić, J. i Huković, S. (1981): *Mjere zaštite pri ubiranju ljekovitog bilja — Biljke sa saponozidima* (u štampi).

J. Grujić-Vasić, E. E. Kovač i S. Ramić (1981): *Prilog poznavanju saponinskih droga Bosne i Hercegovine*, Folia medica 16 (u štampi).

Huković, S. (1980): *Izolirani inervirani organi (IIO) kao poseban metod u farmakologiji.* ANUBiH, Odjeljenje medicinskih nauka 19, 11—29.

Kuschinsky, G. und Lüllmann, H. (1974): *Pharmakologie*, G. Thieme, Stuttgard.

Lewis, W. H. and Elvin-Lewis, P. F. (1977): *Medical Botany.* John Wilea, New York.

Petričić, J. i Kalođera, Z. (1981): *Upotreba i zloupotreba ljekovitog bilja*, Farmaceutski glasnik 37, 39—46.

Stout, G. H., Malofski, B. M. and Stout, V. F. (1964): *Phytolaccagenin*, J. Amer. Chem. Soc. 86, 957—967.

Tucakov, J. (1980): *Biološka, farmakomedicinska i farmakoekonomska važnost zaštite lekovitog i srodnog bilja u prirodi*, SANU, Glas. Odeljenja medicinskih nauka 32, 19—56.

Tschesche, R. und Wulff, G. (1973): *Chemie und Biologie der Saponine Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, 30, 461—606, (Springer).

Vogel, G. (1963): *Die Pharmakologie der Saponine*, Plante Med. 11, 362—367.