

UDC 547.918:547.587.42:577.112.37:543.51:581.142

Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов с L-тирозином и их биологическая активность

Л. А. Яковишин, А. В. Лекарь¹, Е. В. Ветрова²,Н. И. Борисенко¹, С. Н. Борисенко², В. И. Гришковец³

Севастопольский национальный технический университет
Ул. Университетская, 33, Севастополь, Украина, 99053

¹Эколого-аналитический центр Южного федерального университета
Ул. Р. Зорге, 7, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344090

²НИИ физической и органической химии Южного федерального университета
Пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344090

³Таврический национальный университет им. В. И. Вернадского
Пр. Вернадского, 4, Симферополь, Украина, 95007

chemsevntu@rambler.ru

Цель. Исследовать комплексообразование L-тирозина (Тур) с 3-O- α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-O- α -L-арабинопиранозидом хедерагенина (α -хедерином) и его 28-O- α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-O- β -D-глюкопиранозиловым эфиром (хедерасапонин С). Изучить влияние гликозидов, Тур и их смесей на всхожесть семян *Avena sativa* L. **Методы.** Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением. **Результаты.** Получены и интерпретированы масс-спектры смесей гликозидов с Тур. Проведен сравнительный анализ биологической активности индивидуальных гликозидов и их комплексов с Тур и другими ароматическими аминокислотами. **Выводы.** Впервые масс-спектрометрически установлен состав комплексов. Наиболее токсичным оказался комплекс α -хедерина с Тур.

Ключевые слова: α -хедерин, хедерасапонин С, L-тирозин, комплексообразование, масс-спектрометрия, *Avena sativa* L.

Введение. В последнее время все больше внимания уделяют получению молекулярных комплексов различных биологически активных веществ с растительными сапонинами и созданию на их основе новых лекарственных препаратов [1–9]. В частности, синтезированы комплексы с ароматическими аминокислотами. Среди них наиболее подробно исследовано комплексообразование аминокислот со стероидными сапонинами [10–13], что подтверждено методами времяпролетной плазменно-десорбционной масс-спектрометрии с ионизацией осколками деления ²⁵²Cf, а также ЯМР- и УФ-спектроскопии. Разработан ветеринарный препарат «Клатирам», представляющий собой комплекс простагландина

клопростенола, L-тирозина (Тур) и глицирризиновой кислоты, являющейся основным тритерпеновым гликозидом солодок [14]. Его используют для регуляции репродуктивной функции животных.

Начато исследование комплексообразования тритерпеновых гликозидов α -хедерина (3-O- α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-O- α -L-арабинопиранозид хедерагенина, гликозида **1**, рис. 1) и его 28-O- α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-глюкопиранол-(1 \rightarrow 6)-O- β -D-глюкопиранозилового эфира (хедерасапонина С, гликозида **2**, рис. 1). Получены комплексы гликозидов **1** и **2** с аминокислотами, холестерином, силденафилом, левомицетином, кофеином и стрептоцидом [15]. Гликозиды **1** и **2** обнаружены в представителях большинства видов рода плюща *Hedera* L., где они являются преобладающими са-

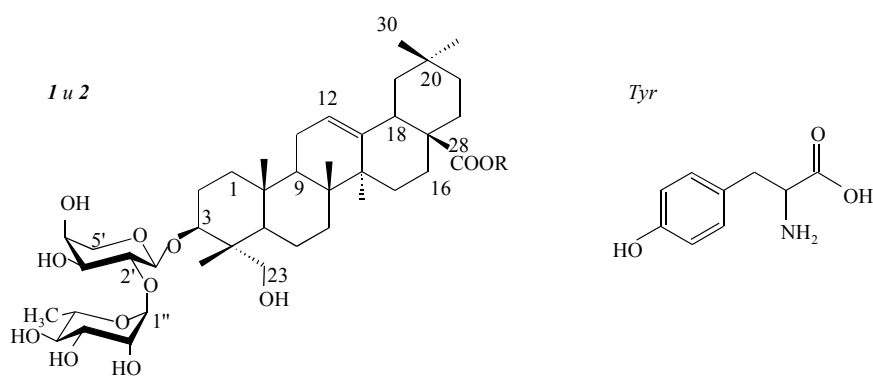


Рис. 1. Строение компонентов молекулярных комплексов (гликозид **1**: R = H; гликозид **2**: R = $\leftarrow\beta\text{Glc}_p\text{-(6}\leftarrow\leftarrow\text{1)-}\beta\text{Glc}_p\text{-(4}\leftarrow\leftarrow\text{1)-}\alpha\text{Rha}_p$

понинами [16–21]. Гликозиды **1** и **2** входят в состав противокашлевых лекарственных препаратов, содержащих экстракт листьев плюща обыкновенного *Hedera helix* L. [16, 22].

Методами масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением изучено комплексообразование гликозидов **1** и **2** с *L*-фенилаланином (Phe) [23], *L*-триптофаном (Trp) [15] и *L*-гистидином (His) [24]. Кроме того, нами также установлено влияние этих комплексов на всхожесть семян и дальнейшее развитие ростков овса посевного *Avena sativa* L. [24–26]. Однако комплексы Туг ранее анализировали только УФ-спектроскопически [27]. Поэтому в настоящей статье для систематизации сведений о комплексообразовании тритерпеновых сапонинов с ароматическими аминокислотами представлены результаты масс-спектроскопического исследования взаимодействия гликозидов **1** и **2** с Туг. Также рассмотрено влияние комплексов на всхожесть семян.

Материалы и методы. Гликозиды **1** и **2** выделены из листьев плющей крымского *Hedera taurica* Sagg. и канарского *Hedera canariensis* Willd. Строение гликозидов подтверждено по методикам, приведенным в работах [17, 18].

Комплексы гликозида **1** получены смешиванием растворов, содержащих по 1 ммоль гликозида и Туг, а гликозида **2** – в молярном соотношении 1:2 (растворитель: смесь 70 %-го водного раствора $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ и CHCl_3 в соотношении 3:1 по объему). Растворы выдерживали при температуре 50 °С в течение 1,5 ч при постоянном перемешивании. Органические растворители отгоняли в вакууме, а полученные смеси применяли для съемки масс-спектров.

Измерения выполнены с помощью масс-спектрометра «Bruker Daltonics micrOTOF-Q» с прямым

вводом пробы, ионизация электрораспылением, детектирование отрицательных и положительных ионов в интервале от 50 до 3000 Да. Напряжение на капилляре распылителя ± 4200 В, параметры газосушителя (азот осч, 5 л/мин, 180 °С) и энергия ионов на квадруполе (5,0 эВ) оптимизированы для детектирования пиков псевдомолекулярных и ассоциативных ионов. Для прямого ввода взяты растворы веществ в ацетонитриле (фирма «Merck», квалификация HPLC/MS) в концентрации до 1 мг/мл, скорость ввода не превышала 0,05 мкл/с. Соотношения m/z и величины относительных интенсивностей пиков ионов ($I_{\text{отн}}$, %) приведены в табл. 1.

Всхожесть семян овса посевного *A. sativa* L. (семейство *Poaceae* (*Gramineae*)) проверяли в лабораторных условиях при комнатной температуре (23–25 °С) как описано в [24]. Результаты приведены в табл. 2.

Результаты и обсуждение. Масс-спектрометрия смесей гликозидов **1** и **2** с Туг. В режиме отрицательных ионов для смеси гликозида **1** и Туг зафиксирован пик иона $[\text{M}^1 + \text{M}^{\text{Tyr}} - \text{H}]^-$ с m/z 930,5, соответствующий образованию комплекса состава 1:1. В масс-спектре положительных ионов помимо пиков, принадлежащих протонированному Туг и гликозиду **1**, их самоассоциатам, а также аддуктам с ионами Na^+ и K^+ , наблюдали пики ионов трех молекулярных комплексов: $[\text{M}^1 + \text{M}^{\text{Tyr}} + \text{H}]^+$, $[2\text{M}^1 + \text{M}^{\text{Tyr}} + \text{H}]^+$ и $[3\text{M}^1 + \text{M}^{\text{Tyr}} + \text{H}]^+$ (рис. 2, табл. 1). Интенсивности пиков этих ионов соотносятся между собой, как 632:28:1. Таким образом, для гликозида **1** наиболее характерен комплекс с Туг, состав которого равен 1:1. Образование комплекса аналогичного состава между Туг и гликозидом **1** недавно подтверждено методом изомолярных серий [27].

Таблица 1
Масс-спектры смесей Туг с гликозидами 1 и 2

Ион	m/z (I _{отн} , %)	Ион	m/z (I _{отн} , %)
<i>Смесь Туг и гликозида 1</i>		<i>Смесь Туг и гликозида 1</i>	
$[M^{Tyr} - H]^-$	180,1 (26,68)	$[2M^1 + M^{Tyr} + H]^+$	1682,7 (0,83)
$[2M^{Tyr} - H]^-$	361,1 (1,94)	$[3M^1 + M^{Tyr} + H]^+$	2433,2 (0,03)
$[M^1 - H]^-$	749,4 (70)	<i>Смесь Туг и гликозида 2</i>	
$[M^1 \dots (M^1 - H) \dots M^1 \dots (M^1 - H)]^{2-}$ или $[M^1 \dots (M^1 - 2H) \dots 2M^1]^{2-}$	1499,8 (3,02)	$[M^{Tyr} - H]^-$	180,2 (10,42)
$[(M^1 - H) \dots M^1 \dots (M^1 - H)]^{2-}$ или $[M^1 \dots (M^1 - 2H) \dots M^1]^{2-}$	1124,6 (3,71)	$[M^2 - H]^-$	1220,0 (16,96)
$[M^1 \dots (M^1 - H) \dots M^1 \dots (M^1 - H) \dots M^1]^{2-}$	1875,5 (0,17)	$[M^2 - 2H]^{2-}$	609,5 (23,55)
$[M^1 + M^{Tyr} - H]^-$	930,5 (9,42)	$[M^{Tyr} + H]^+$	182,0 (100)
$[M^{Tyr} + H]^+$	182,0 (100)	$[M^{Tyr} + Na]^+$	205,0 (2,06)
$[M^{Tyr} + Na]^+$	205,0 (0,85)	$[2M^{Tyr} + H]^+$	363,0 (1,23)
$[M^{Tyr} + K]^+$	221,0 (2,51)	$[2M^{Tyr} + Na]^+$	385,1 (0,32)
$[2M^{Tyr} + H]^+$	363,0 (12,23)	$[M^2 + M^{Tyr} + H]^+$	1402,5 (1,91)
$[2M^{Tyr} + Na]^+$	385,0 (4,97)	$[M^{Tyr} + K]^+$	220,0 (1,53)
$[M^1 + H]^+$	751,3 (38,05)	$[2M^{Tyr} + K]^+$	401,1 (0,57)
$[M^1 + Na]^+$	773,4 (4,78)	$[3M^{Tyr} + Na]^+$	566,3 (0,14)
$[M^1 + K]^+$	789,4 (0,74)	$[3M^{Tyr} + K]^+$	582,3 (0,20)
$[4M^1 + 2Na]^{2+}$	1523,6 (0,25)	$[4M^{Tyr} + H]^+$	725,3 (0,14)
$[2M^1 + H]^+$	1501,7 (2,23)	$[4M^{Tyr} + K]^+$	764,4 (1,02)
$[3M^1 + H]^+$	2252,1 (0,20)	$[3M^2 + 2M^{Tyr} + H]^+$	2013,2 (0,08)
$[M^1 + M^{Tyr} + H]^+$	932,3 (18,96)	–	–

В режиме отрицательных ионов комплексы гликозида 2 с Туг не регистрируются. Присутствуют только ионы депротонированного гликозида 2 и Туг. Однако в режиме положительных ионов зафиксированы пики $[M^2 + M^{Tyr} + H]^+$ и $[3M^2 + 2M^{Tyr} + H]^+$, отвечающие комплексам состава 1:1 и 3:2, соответственно (рис. 3, табл. 1). Интенсивности пиков этих ионов соотносятся между собой, как 24:1, что указывает на преобладание комплекса эквивалентного состава.

Ранее методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением нами установлено, что для гликозидов 1 и 2 и аминокислот (Тур, Phe и His) наиболее характерны комплексы состава 1:1 [15, 23, 24].

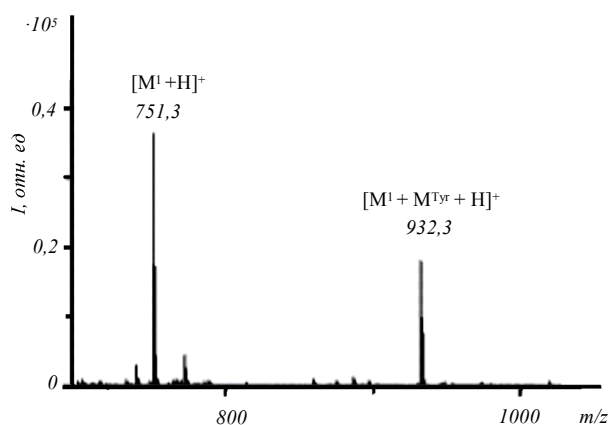
Аминокислота Туг структурно отличается от Phe только наличием гидроксильной группы. Причем при одних и тех же условиях эксперимента интенсивность пика $[M^1 + M^{Tyr} + H]^+$ в 2 раза выше, чем $[M^1 + M^{Phe} + H]^+$. Phe образует с гликозидом 1 более разнообразные по составу комплексы, чем с гликозидом 2. Такая же закономерность наблюдается и для Туг.

Биологическая активность. Токсическое действие тритерпеновых гликозидов приводит к подавлению развития растений. Как правило, такой активностью обладают монодесмозидные гликозиды [28]. Влияние гликозидов, Туг и их комплексов на всхожесть и развитие ростка овса посевного *A. sativa* L. наблюдали в течение 24–72 ч (табл. 2).

Таблица 2

Прорастание семян *Avena sativa* в лабораторных условиях (концентрации индивидуальных веществ и веществ в смесях по 10^{-4} M)

Параметр	Соединение					
	H ₂ O (контроль)	1	2	Туг	Смесь 1–Туг	Смесь 2–Туг
<i>Через 24 ч</i>						
Всхожесть, %	0	0	0	0	0	0
Длина ростка, мм	–	–	–	–	–	–
Количество с корнем, %	92	92	84	96	100	96
Длина корня, мм	2,6 ± 0,6	3,0 ± 1,4	3,3 ± 0,7	2,8 ± 0,6	1,6 ± 1,1	2,5 ± 1,1
<i>Через 48 ч</i>						
Всхожесть, %	56	28	40	64	8	56
Длина ростка, мм	1,0 ± 0,6	0,6 ± 0,9	0,5 ± 1,3	1,9 ± 0,6	1,5 ± 0,9	1,1 ± 0,6
Количество с корнем, %	94	100	88	96	100	96
Длина корня, мм	4,6 ± 0,5	3,3 ± 0,8	3,5 ± 1,2	5,9 ± 1,1	3,5 ± 0,6	4,9 ± 0,6
<i>Через 72 ч</i>						
Всхожесть, %	92	60	86	100	44	80
Длина ростка, мм	4,2 ± 0,6	3,5 ± 1,3	3,7 ± 0,6	4,6 ± 0,8	2,4 ± 0,7	4,6 ± 0,7
Количество с корнем, %	96	100	96	100	100	100
Длина корня, мм	7,1 ± 0,6	5,5 ± 1,1	6,4 ± 0,8	7,6 ± 0,9	4,5 ± 0,8	3,3 ± 0,6

Рис. 2. Фрагмент масс-спектра положительных ионов смеси гликозида **1** и Туг

Через 72 ч установлено, что 100 %-ю всхожесть имеют только семена, обработанные раствором Туг. Всхожесть семян, предварительно выдержанных в смесях гликозидов **1** и **2** с Туг, составляет, соответственно, 44 и 80 %. Это в 2,09 и 1,15 раза меньше, чем у семян, вымоченных в воде. Кроме того, смесь гликозида **1** с Туг подавляет всхожесть семян в боль-

шей степени, чем раствор индивидуального гликозида **1**. Семена, обработанные комплексом гликозида **2** с Туг и раствором индивидуального гликозида **2**, имеют близкую всхожесть. Следовательно, смесь гликозида **1** с Туг уменьшает всхожесть семян наиболее значительно.

Доля проростков с корнем при использовании всех веществ и в контрольной группе составляет 96–100 %. Однако длина корня у проростков после обработки комплексом гликозида **2** с Туг оказалась примерно в 2 раза меньше, чем у обработанных гликозидом **2** и Туг, а также по сравнению с контролем. Комплекс гликозида **1** с Туг подавляет рост корня в меньшей степени.

Длина ростка у семян, подвергшихся действию комплекса **1**–Туг, примерно в 2 раза меньше, чем у обработанных Туг и по сравнению с контрольной группой. Влияние комплекса **2**–Туг приводит к появлению ростков, имеющих примерно одинаковую длину с контрольными и теми, на которые действовали раствором Туг.

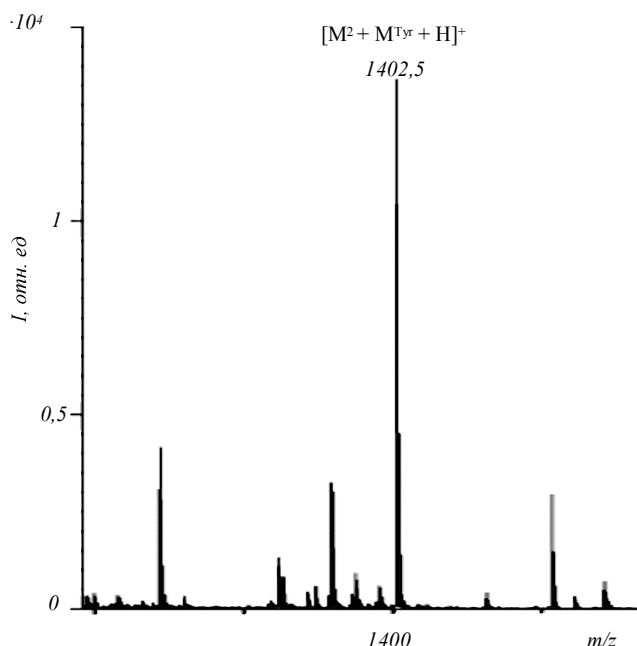


Рис. 3. Фрагмент масс-спектра положительных ионов смеси гликозида **2** и Туг

Ранее нами установлено, что комплексы гликозидов **1** и **2** с Phe [25] и His [24] являются менее токсичными, чем индивидуальные гликозиды. И наоборот, комплексы с Тгр оказались более токсичными [26]. Комплексы гликозида **1** с Туг и Тгр одинаково подавляют всхожесть семян через 72 ч после обработки. Всхожесть семян, выдержанных в их растворах, составляет только 44 %, что почти в 2 раза меньше, чем в контрольной группе. Эти комплексы оказались самыми фитотоксичными по сравнению с гликозидами **1** и **2** и их комплексами со всеми ароматическими аминокислотами.

В наименьшей степени всхожесть подавляют растворы, содержащие смеси гликозида **1** с His и гликозида **2** с Phe, His и Туг. Для них всхожесть составляет 88 % (комплексы **1**–His, **2**–Phe, **2**–His) и 80 % (комплекс **2**–Туг).

Выводы. Таким образом, для Туг и гликозидов **1** и **2** наиболее характерны комплексы с молярным соотношением 1:1. Гликозид **1** формирует более разнообразные по составу комплексы. Смесь Туг с гликозидом **1** в наивысшей степени подавляет всхожесть семян и ограничивает длину проростков.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 11-03-12141-офи-м-2011, президен-

та РФ МК-4425.2011 и гранта Минобрнауки РФ ДПННТ №: 3.5193.2011.

L. A. Yakovishin, A. V. Lekar¹, E. V. Vetrova², N. I. Borisenko¹, S. N. Borisenko², V. I. Grishkovets³

Molecular complexes of the triterpene glycosides with L-tyrosine and their biological activity

Sevastopol National Technical University
33, Universytetska Str., Sevastopol, Ukraine, 99053

¹Ecological and Analytical Center, Southern Federal University
7, R. Zorge Str., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344090

The Resesarch Institute of Physical and Organic Chemistry,
Southern Federal University
194/2, pr. Stachki, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344090

³Taurida National V. I. Vernadsky University
4, pr. Vernadsky, 4, Simferopol, Ukraine, 95007

Summary

Aim. To investigate the complexation of L-tyrosine (Tyr) with hederagenin 3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-O- α -L-arabinopyranoside (α -hederin) and its 28-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-O- β -D-glucopyranosyl ester (hederasaponin C); to study the effect of glycosides, Tyr, and their mixtures on *Avena sativa* L. seed germination. **Methods.** Electrospray ionization mass spectrometry. **Results.** Mass spectra of mixes of glycosides with Tyr have been received and interpreted. The comparative analysis of biological activity of individual glycosides and their complexes with Tyr and others aromatic amino acids has been performed. **Conclusions.** For the first time a composition of the complexes is established by mass spectrometry. The complex of α -hederin with Tyr has appeared most toxic.

Keywords: α -hederin, hederasaponin C, L-tyrosine, complexation, mass spectrometry, *Avena sativa* L.

Л. О. Яковішин, Г. В. Лекар, О. В. Ветрова, М. І. Борисенко, С. М. Борисенко, В. І. Гришковець

Молекулярні комплекси тритерпенових глікозидів з L-тирозином та їхня біологічна активність

Резюме

Мета. Дослідити комплексоутворення L-тирозину (Туг) з 3-O- α -L-рамнопіранозил-(1 \rightarrow 2)-O- α -L-арабінопіранозидом хедерагеніну (α -хедерином) та його 28-O- α -L-рамнопіранозил-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-глюкопіранозил-(1 \rightarrow 6)-O- β -D-глюкопіранозиловим естером (хедерасапонином С). Вивчити вплив глікозидів, Туг та їхніх сумішей на проростання насіння *Avena sativa* L. **Методи.** Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням. **Результати.** Отримано та інтерпретовано мас-спектри сумішей глікозидів з Туг. Проведено порівняльний аналіз біологічної активності індивідуальних глікозидів і їхніх комплексів з Туг та іншими ароматичними амінокислотами. **Висновки.** Вперше методом мас-спектрометрії встановлено склад комплексів. Найтоксичнішим виявився комплекс α -хедерину з Туг.

Ключові слова: α -хедерин, хедерасопонін С, L-тирозин, комплексотворення, мас-спектрометрія, *Avena sativa* L.

REFERENCES

1. Tolstikova T. G., Bryzgalov A. O., Sorokina I. V., Ratushnyak A. S., Zapara T. A., Simonova O. G., Tolstikov G. A. To the nature of the effect of glycosidic clathration of pharmacons // Dokl. Biol. Sci.–2007.–**416**.–P. 336–337.
2. Tolstikova T. G., Tolstikov A. G., Tolstikov G. A. On the way to low-dose drugs // Vestn. Ross. Akad. Nauk.–2007.–**77**, N 10.–P. 867–874.
3. Polyakov N. E., Khan V. K., Taraban M. B., Leshina T. V., Salakhutdinov N. F., Tolstikov G. A. Complexation of lappaconitine with glycyrrhizic acid: stability and reactivity studies // J. Phys. Chem. B.–2005.–**109**, N 51.–P. 24526–24530.
4. Polyakov N. E., Leshina T. V. Glycyrrhizic acid as a novel drug delivery vector: synergy of drug transport and efficacy // Open Conf. Proc. J.–2011.–**2**.–P. 64–72.
5. Hu Y. J., Liu Y., Wang J. B., Xiao X. H., Qu S. S. Study of the interaction between monoammonium glycyrrhizinate and bovine serum albumin // J. Pharm. Biomed. Anal.–2004.–**36**, N 4.–P. 915–919.
6. Lee P. S., Han J. Y., Song T. W., Sung J. H., Kwon O. S., Song S., Chung Y. B. Physicochemical characteristics and bioavailability of a novel intestinal metabolite of ginseng saponin (IH901) complexed with beta-cyclodextrin // Int. J. Pharm.–2006.–**316**, N 1–2.–P. 29–36.
7. Polyakov N. E., Leshina T. V., Salakhutdinov N. F., Konovalova T. A., Kispert L. D. Antioxidant and redox properties of supra-molecular complexes of carotenoids with beta-glycyrrhizic acid // Free Radic. Biol. Med.–2006.–**40**, N 10.–P. 1804–1809.
8. Polyakov N. E., Leshina T. V., Salakhutdinov N. F., Kispert L. D. Host-guest complexes of carotenoids with beta-glycyrrhizic acid // J. Phys. Chem. B.–2006.–**110**, N 13.–P. 6991–6998.
9. Polyakov N. E., Khan V. K., Taraban M. B., Leshina T. V. Complex of calcium receptor blocker nifedipine with glycyrrhizic acid // J. Phys. Chem. B.–2008.–**112**, N 14.–P. 4435–4440.
10. Pilipenko V. V., Sukhodub L. F., Aksyonov S. A., Kalinkevich A. N., Kintia P. K. ^{252}Cf plasma desorption mass spectrometric study of interactions of steroid glycosides with amino acids // Rapid Commun. Mass Spectrom.–2000.–**14**, N 10.–P. 819–823.
11. Pilipenko V. V., Sukhodub L. F. Mass spectrometry study of plant steroid glycosides and their interactions with biomolecules // Biopolym. Cell.–2002.–**18**, N 2.–P. 139–141.
12. Pilipenko V. V., Aksyonov S. A., Kalinkevich A. N., Sukhodub L. F. PDMS study of the steroid glycosides interaction with amino acids // Biopolym. Cell.–2000.–**16**, N 3.–P. 212–219.
13. Gorchakova N. A., Samarskaya T. G., Samarsky V. A., Lezina G. G., Grischenko L. I., Babak V. V. Complexation of cardiac glycosides with amino acids and alkaline earth metals // Eksp. Klin. Farmakol.–1992.–**55**, N 2.–P. 106–109.
14. Tolstikov G. A., Baltina L. A., Grankina V. P., Kondratenko R. M., Tolstikova T. G. Licorice: biodiversity, chemistry and application in medicine.–Novosibirsk: Geo, 2007.–311 p.
15. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Schroeder G., Borisenko N. I. Molecular complexation of ivy saponins with some drugs and biologically active substances // Functionalized molecules – synthesis, properties and application / Ed. V. I. Rybachenko.–Donetsk: Schidnyj vydavnyczyj dim, 2010.–Chapter 4.–P. 85–103.
16. Hostettmann K., Marston A. Saponins.–Cambridge: Univ. press, 2005.–564 p.
17. Shashkov A. S., Grishkovets V. I., Loloyko A. A., Chirva V. Ya. Triterpene glycosides of *Hedera taurica* I. Structure of tauroside E from the leaves of *Hedera taurica* // Khim. Prir. Soedin.–1987.–N 3.–P. 363–366.
18. Grishkovets V. I., Sidorov D. Yu., Yakovishin L. A., Arnautov N. N., Shashkov A. S., Chirva V. Ya. Triterpene glycosides of *Hedera canariensis* I. Structures of glycosides L-A, L-B1, L-B2, L-C, L-D, L-E1, L-G1, L-G2, L-G3, L-G4, L-H1, L-H2, and L-I1 from the leaves of *Hedera canariensis* // Khim. Prir. Soedin.–1996.–N 3.–P. 377–383.
19. Mshvildadze V., Elias R., Faure R., Rondeau D., Debrauwer L., Dekanosidze G., Kemertelidze E., Balansard G. Triterpenoid saponins from the leaves of *Hedera pastuchowii* // Chem. Pharm. Bull.–2004.–**52**, N 12.–P. 1411–1415.
20. Mshvildadze V., Elias R., Faure R., Debrauwer L., Dekanosidze G., Kemertelidze E., Balansard G. Triterpenoid saponins from berries of *Hedera colchica* // Chem. Pharm. Bull.–2001.–**49**, N 6.–P. 752–754.
21. Elias R., Diaz-Lanza A. M., Vidal-Ollivier E., Balansard G., Faure R., Babadjamian A. Triterpenoid saponins from the leaves of *Hedera helix* // J. Nat. Prod.–1991.–**54**, N 1.–P. 98–103.
22. Buechi S., Bolli R. Efeu – expektorans, mukolytikum und broncholytikum. Botanische und klinische aspekte // Phytotherapie.–2003.–N 3.–P. 19–22.
23. Lekar A. V., Vetrova E. V., Borisenko N. I., Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Borisenko S. N. Electrospray ionization mass spectrometry of mixtures of triterpene glycosides with L-phenylalanine // J. Appl. Spectrosc.–2011.–**78**, N 4.–P. 501–505.
24. Yakovishin L. A., Lekar A. V., Vetrova E. V., Borisenko N. I., Grishkovets V. I. Molecular complexes of triterpene glycosides with L-histidine and their biological activity // Biopolym. Cell.–2011.–**27**, N 4.–P. 300–305.
25. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Sergienko U. I., Korzh E. N. Molecular complexation of triterpene glycosides with L-phenylalanine in water solutions // Sci. Notes of TNU. Ser. Biol. Chem.–2010.–**23** (62), N 3.–P. 255–261.
26. Yakovishin L. A., Epishina N. V., Belash D. Yu., Yarovoy I. R., Korzh E. N., Grishkovets V. I. Influence of the triterpene glycosides and their molecular complexes with aromatic amino acid on seeds germination in laboratory // VI Int. Sci.-Tech. conf. «Modern trends in theoretical and applied biophysics, physics and chemistry» (26–30 Apr. 2010, Sevastopol).–Sevastopol, 2010.–Vol. 1.–P. 350–351.
27. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Sergienko U. I., Dovgy I. I. Molecular complexation of triterpene glycosides with L-tyrosine in aqueous solutions // Sci. Notes of TNU. Ser. Biol. Chem.–2011.–**24** (63), N 1.–P. 232–238.
28. Podolak I., Galanty A., Sobolewska D. Saponins as cytotoxic agents: a review // Phytochem. Rev.–2010.–**9**, N 3.–P. 425–474.

Received 05.11.11