

УДК 547.918:547.466.2:543.42

## СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ ПЛЮЩА И СОЛОДКИ С L-ГИСТИДИНОМ

Яковишин Л. А.<sup>1</sup>, Гришковец В. И.<sup>2</sup>, Корж Е. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», Севастополь,  
Республика Крым, Россия

<sup>2</sup>Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный  
университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия  
E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Получен новый молекулярный комплекс, включающий моноаммонийную соль глицирризиновой кислоты (глицирам) и аминокислоту L-гистидин. Методом спектрофотометрии исследовано комплексообразование глицирама с гистидином в водных растворах при pH 7,2. Показано, что глицирам образует с гистидином комплекс состава 1:1, имеющий константу устойчивости  $K_{\text{GC-His}}=7,03 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ . Впервые методом ИК-спектроскопии изучены молекулярные комплексы гистидина с хедерасапонином С (главным тритерпеновым гликозидом плюща) и глицирамом.

**Ключевые слова:** плющ, солодка, тритерпеновые гликозиды, глицирризиновая кислота, глицирам, хедерасапонин С, L-гистидин, супрамолекулярный комплекс, спектрофотометрия, ИК-спектроскопия, константа устойчивости.

### ВВЕДЕНИЕ

Аминокислоты выполняют различные биологические функции и применяются в качестве лекарственных средств [1]. Так, незаменимая протеиногенная аминокислота L-гистидин (His, рис. 1) в виде гидрохлорида используется для лечения гепатитов, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. Остаток His входит в состав дипептида карнозина, обладающего антиоксидантными свойствами [2]. Начато исследование супрамолекулярных комплексов сапонинов с различными аминокислотами [3–7]. Недавно были получены новые комплексы, состоящие из His и преобладающих тритерпеновых гликозидов плюща  $\alpha$ -хедерина (3-O- $\alpha$ -L-рамнопиранозил-(1→2)-O- $\alpha$ -L-арабинопиранозида хедерагенина, гликозида **1**) и хедерасапонины С (3-O- $\alpha$ -L-рамнопиранозил-(1→2)-O- $\alpha$ -L-арабинопиранозил-28-O- $\alpha$ -L-рамнопиранозил-(1→4)-O- $\beta$ -D-глюкопиранозил-(1→6)-O- $\beta$ -D-глюкопиранозида хедерагенина, гликозида **2**, рис. 1) [6, 7]. Комплексы были исследованы методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением. Дополнительно методом ИК-спектроскопии было подтверждено межмолекулярное взаимодействие гликозида **1** с His [7].

Глицирризиновая кислота (3-O- $\beta$ -D-глюкуронопиранозил-(1→2)-O- $\beta$ -D-глюкуронопиранозид глицирретиновой кислоты), преобладающий тритерпеновый гликозид корней солодки *Glycyrrhiza glabra* L. и ее моноаммонийная соль

(глицирам, GC, рис. 1) часто используются для клатрирования фармаконов [8]. Синтезирован тройной комплекс гепатопротекторного действия глигисцин, включающий глицирризиновую кислоту, His и цинк [9, 10].

Особенности межмолекулярных взаимодействий His с GC и гликозидом **2** ранее не рассматривались. В настоящей статье приведены результаты спектрофотометрического и ИК-спектроскопического исследования их молекулярных комплексов.

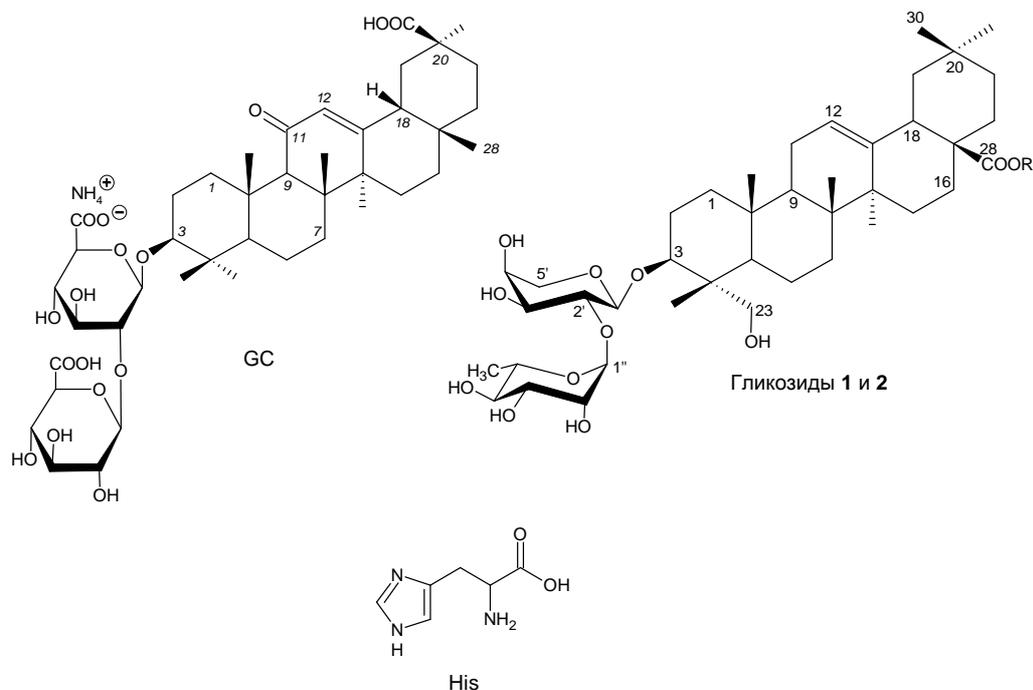


Рис. 1. *L*-гистидин (His), моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам, GC) и гликозиды плюща α-хедерин (**1**; R=H) и хедерасопонин С (**2**; R=←βGlc<sub>p</sub>-(6←1)-βGlc<sub>p</sub>-(4←1)-αRha<sub>p</sub>).

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали образец GC фирмы Calbiochem (США) без предварительной подготовки. Гликозид **2** выделяли из листьев плющей крымского *Hedera taurica* Carr. и канарского *Hedera canariensis* Willd. и подтверждали их строение по методикам, приведенным в работах [11, 12].

Комплексы гликозидов с His препаративно получали жидкофазным способом. Для этого смешивали растворы, содержащие по 1 ммоль гликозида и 1 ммоль His (растворитель – 70 % водный этанол-хлороформ, взятые в соотношении 3:1 по объему). Смесь выдерживали при 50°C в течение 1,5 ч при постоянном перемешивании. Органические растворители отгоняли в вакууме.

УФ-спектры получены при температуре 26 °С на спектрофотометре Unicó UV-Vis 4802 (США) в кварцевых кюветах ( $l=1$  см). Для составления изомольной серии использовали  $10^{-4}$  М водные растворы His и GC (рН 7,2, фосфатный буфер  $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaH}_2\text{PO}_4$ ). Полученные смеси выдерживали при температуре 26 °С в течение 40 мин. при постоянном перемешивании.

Погрешность определения константы устойчивости комплекса  $K$  не превышала 10 %. Расчет  $K$  выполнен при  $\lambda = 258$  нм.

ИК-спектры сняты с твердых образцов на ИК-Фурье-спектрометре ФТ-801 (Россия) с универсальной оптической приставкой НПВО (нарушенного полного внутреннего отражения) и ЗДО (зеркального и диффузного отражения) с элементом из селенида цинка и встроенной системой визуализации на внешнем мониторе. Для работы с ИК-спектрометром ФТ-801 использовали программу ZaIR 3.5.

*ИК-спектр His* ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3125 (NH,  $\text{NH}_3^+$ ), 3000 (NH,  $\text{NH}_3^+$ ), 2963 (CH), 2918 (CH), 2847 (CH), 2706 ( $\text{NH}_3^+$ ), 2620 ( $\text{NH}_3^+$ ), 2442 ( $\text{NH}_3^+$ ), 2016 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1631 (аминокислотная полоса I –  $\text{NH}_3^+$ ), 1589 ( $\text{COO}^-$ ), 1566 (имидазольное кольцо, аминокислотная полоса II –  $\text{NH}_3^+$ ), 1496 (NH), 1454 (имидазольное кольцо), 1410 ( $\text{COO}^-$ ), 1340 (имидазольное кольцо), 1314 (CH), 1269 (CH,  $\text{NH}_3^+$ ), 1249 (C(CO)O,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}_3^+$ ), 1170 (CH, NH), 1140 (CH, NH, C–N= имидазольного кольца), 1110 (CH,  $\text{NH}_3^+$ ), 1083 (CN, CH), 1063 (CH,  $\text{NH}_3^+$ ), 966 (CH,  $\text{NH}_3^+$ ), 918 (CN, NH), 833 (CH), 774 (CH), 683 (CH), 650 (CH), 622 (имидазольное кольцо).

*ИК-спектр гликозида 2* ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3351 (OH), 2924 (CH), 1728 (C=O), 1623 (C=C), 1455 (CH), 1386 (CH), 1363 (CH), 1260 (CH), 1231 (CH), 1202 (CH), 1048 (C–O–C, C–OH), 1027 (C–O–C и C–OH), 981 ( $\delta_{\text{-CH}}$ ).

*ИК-спектр комплекса гликозида 2 и His* ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3337 (OH), 3123 (NH,  $\text{NH}_3^+$ ), 2998 (NH,  $\text{NH}_3^+$ ), 2966 (CH), 2958 (CH), 2919 (CH), 2865 (CH), 2712 ( $\text{NH}_3^+$ ), 2626 ( $\text{NH}_3^+$ ), 2443 ( $\text{NH}_3^+$ ), 2024 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1732 (C=O), 1632 (аминокислотная полоса I –  $\text{NH}_3^+$ ), 1590 ( $\text{COO}^-$ ), 1567 (имидазольное кольцо, аминокислотная полоса II –  $\text{NH}_3^+$ ), 1497 (NH), 1456 (CH, имидазольное кольцо), 1414 ( $\text{COO}^-$ ), 1342 (имидазольное кольцо), 1314 (CH), 1270 (CH,  $\text{NH}_3^+$ ), 1251 (C(CO)O,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}_3^+$ ), 1171 (CH, NH), 1145 (CH, NH, C–N= имидазольного кольца), 1109 (CH,  $\text{NH}_3^+$ ), 1056 (CH,  $\text{NH}_3^+$ , C–O–C, C–OH), 1027 (C–O–C, C–OH), 976 (=CH), 967 (CH,  $\text{NH}_3^+$ ), 923 (CN, NH), 835 (CH), 776 (CH), 684 (CH), 651 (CH), 623 (имидазольное кольцо).

*ИК-спектр GC* ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3204 (OH, NH), 2931 (CH), 1715 (C=O), 1698 (C=O), 1646 (C(11)=O, C=C), 1590 ( $\text{COO}^-$ ), 1455 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1410 ( $\text{COO}^-$ ), 1421 ( $\text{NH}_4^+$ ), 1387 (CH), 1362 (CH), 1349 (CH), 1306 (CH), 1260 (CH), 1212 (CH), 1164 (C–O–C, C–OH), 1074 (C–O–C, C–OH), 1039 (C–O–C, C–OH), 980 (=CH).

*ИК-спектр комплекса GC и His* ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3232 (OH,  $\text{NH}_4^+$ ), 3123 (NH,  $\text{NH}_3^+$ ), 3004 (NH,  $\text{NH}_3^+$ ), 2967 (CH), 2946 (CH), 2909 (CH), 2862 (CH), 2710 ( $\text{NH}_3^+$ ), 2625 ( $\text{NH}_3^+$ ), 2442 ( $\text{NH}_3^+$ ), 2024 ( $\text{NH}_3^+$ ), 1717 (C=O), 1698 (C=O), 1652 (C(11)=O, C=C), 1631 (аминокислотная полоса I –  $\text{NH}_3^+$ ), 1587 ( $\text{COO}^-$ ), 1568 (имидазольное кольцо, аминокислотная полоса II –  $\text{NH}_3^+$ ), 1498 (NH), 1458 (имидазольное кольцо), 1424 ( $\text{NH}_4^+$ ), 1412 ( $\text{COO}^-$ ), 1341 (имидазольное кольцо), 1314 (CH), 1270 (CH,  $\text{NH}_3^+$ ), 1250 (C(CO)O,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}_3^+$ ), 1170 (CH, NH), 1145 (CH, NH, C–N= имидазольного кольца), 1110 (CH,  $\text{NH}_3^+$ ), 1084 (CN, CH), 1061 (CH,  $\text{NH}_3^+$ ), 1042 (C–O–C, C–OH), 976 (=CH),

966 (CH, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 922 (CN, NH), 835 (CH), 775 (CH), 683 (CH), 651 (CH), 623 (имидазольное кольцо).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав комплекса GC с His определен методом изомолярных серий (методом Остромысленского – Жоба) [13]. На основе изомолярной кривой (рис. 2) установлено молярное отношение для компонентов комплекса, равное  $\approx 1,0$ , что указывает на состав комплекса 1:1. Спектр поглощения изомолярной серии GC с His обладает изобестическими точками при 221 и 291 нм (рис. 3).

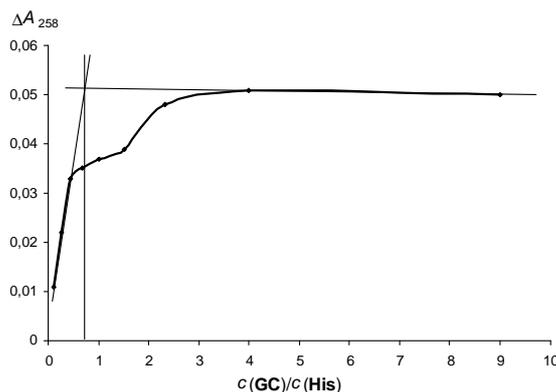


Рис. 2. Зависимость изменения оптической плотности  $\Delta A$  от соотношения компонентов изомолярной серии при  $\lambda=258$  нм ( $c(\text{His})=10^{-4}$  М,  $c(\text{GC})=10^{-4}$  М, pH 7,2).

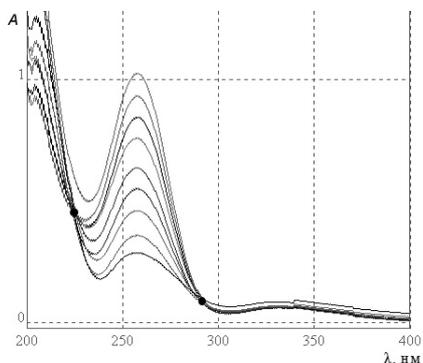


Рис. 3. Кривые поглощения изомолярной серии растворов ( $c(\text{His}) = 10^{-4}$  М,  $c(\text{GC}) = 10^{-4}$  М, pH 7,2).

В растворе устанавливается равновесие между GC и His:



$$K_{\text{GC-His}} = \frac{[\text{GC} \cdot \text{His}]}{[\text{GC}][\text{His}]}, \quad (1)$$

где  $K_{\text{GC-His}}$  – константа равновесия, являющаяся константой устойчивости комплекса.

Константа устойчивости комплекса  $K$  была рассчитана по методу А. К. Бабко на основе изомолярной кривой по формуле 2 [14].

$$K = \frac{\Delta A_0 \Delta A_1}{c(\Delta A_0 - \Delta A_1)^2}, \quad (2)$$

где  $c$  – суммарная концентрация веществ, равная  $10^{-4}$  М,  $\Delta A_0$  – изменение оптической плотности, соответствующее комплексу при полном отсутствии диссоциации, а  $\Delta A_1$  – изменение оптической плотности, соответствующее значению на фактической кривой.

GC является солью, а аминокислоты существуют в форме цвиттер-ионов. Поэтому при образовании комплексов между ними могут происходить ионные взаимодействия. В результате таких взаимодействий в ИК-спектре комплекса His с GC наблюдается смещение полосы поглощения валентных колебаний связей NH в  $\text{NH}_4^+$  GC на  $+28 \text{ см}^{-1}$ . Отмечены незначительные смещения нескольких комбинационных полос поглощения  $\text{NH}_3^+$  His и полос асимметричных валентных колебаний CO в  $\text{COO}^-$  His и GC. Ранее на основе ИК-спектроскопии было показано, что образование межмолекулярного комплекса His с гликозидом **1** также происходит при участии цвиттер-ионной формы аминокислоты [7]. Карбоксильные группы GC в комплексообразовании не участвуют. При взаимодействии с His поглощение C=O в их составе практически не изменяется.

В комплексе His и гликозида **2** образуются водородные связи и наблюдаются ион-дипольные взаимодействия между OH-группами гликозида и  $\text{NH}_3^+$  аминокислоты:  $-\text{NH}_3^+ \cdots \text{O}-\text{H}$  и  $\text{N}^+ \cdots \text{OH}$ . В результате этого в ИК-спектре комплекса происходит изменение частоты поглощения связей OH (валентные колебания) на  $-14 \text{ см}^{-1}$ . Также сдвигается полоса C–O в C–O–C и C–OH гликозида с  $1048$  до  $1056 \text{ см}^{-1}$  и комбинационные полосы  $\text{NH}_3^+$  His с  $2620$  до  $2626 \text{ см}^{-1}$  и с  $2016$  до  $2024 \text{ см}^{-1}$ . Проведенные недавно исследования комплексообразования аминокислот с кислородсодержащими лигандами, в том числе и углеводной природы, показали, что между ними образуются водородные связи и наблюдаются электростатические взаимодействия между группой  $\text{NH}_3^+$  и донорными атомами кислорода [15–17].

Имидазольное кольцо His обладает кислотно-основной двойственностью. За счет атома азота пиридинового типа His является акцептором  $\text{H}^+$ . Пиррольная группа NH обладает донорными свойствами. Поэтому ароматическое кольцо His может образовать две водородные связи:  $\text{N}:\cdots\text{HO}$  и  $\text{NH}\cdots\text{OH}$ . Однако существенных изменений поглощения NH связей в ИК-спектре комплекса, обычно наблюдающихся при участии NH в формировании водородных связей, не установлено. Поэтому в комплексообразовании с OH-группами моносахаридных

остатков гликозидов может участвовать пиридиновый атом азота: N:…НО–. В результате такого взаимодействия несколько смещаются полосы поглощения, вызванные колебаниями имидазольного кольца.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые получен комплекс GC с His. Методом изомолярных серий установлено, что GC образует с His комплекс состава 1:1. Константа устойчивости комплекса  $K_{GC\cdot His}=7,03\cdot 10^4\text{ M}^{-1}$ .
2. При взаимодействии GC с His происходят ионные взаимодействия.
3. В комплексе His и гликозида **2** образуются водородные связи и наблюдаются ион-дипольные взаимодействия между ОН-группами гликозида и  $\text{NH}_3^+$  аминокислоты:  $-\text{NH}_3^+\cdots\text{O}-\text{H}$  и  $\text{N}^+\cdots\text{OH}$ .
4. В комплексообразовании с гидроксильными группами моносахаридных остатков GC и гликозида **2** может участвовать пиридиновый атом азота His: N:…НО–.

#### Список литературы

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М. Д. Машковский. – [13-е изд.]. – Харьков: Торсинг, 1997. – Т. 2. – 592 с.
2. Effect of carnosine and its components on free-radical reactions / G. I. Klebanov, Yu. O. Teselkin, I. V. Babenkova [et al.] // Membr. Cell. Biol. – 1998. – Vol. 12, № 1. – P. 89–99.
3.  $^{252}\text{Cf}$  Plasma desorption mass spectrometric study of interactions of steroid glycosides with amino acids / V. V. Pilipenko, L. F. Sukhodub, S. A. Aksyonov [et al.] // Rapid Commun. Mass Spectrom. – 2000. – Vol. 14. – P. 819–823.
4. Complexation of triterpene and steroid glycosides with aromatic proteinogenous amino acids / L. Yakovishin, V. Grishkovets, A. Kovalenko [et al.] // From molecules to functional architecture. Supramolecular interactions; ed. V. I. Rybachenko. – Donetsk: East Publisher House, 2012. – 538 p. – Chapter 4. – P. 71–86.
5. Яковішин Л. О. Молекулярні комплекси тритерпенового глікозиду  $\alpha$ -хедерину з аліфатичними протеїногенними амінокислотами / Л. О. Яковішин, М. А. Рубінсон // Ukr. Bioorg. Acta. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 32–35.
6. Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов с *L*-гистидином и их биологическая активность / Л. А. Яковишин, А. В. Лекарь, Е. В. Ветрова [и др.] // Biopolym. Cell. – 2011. – Т. 27, № 4. – С. 300–305.
7. Комплексообразование тритерпенового гликозида  $\alpha$ -хедерина с гидрофильными протеиногенными аминокислотами / Л. А. Яковишин, В. И. Гришковец, М. А. Рубинсон, Е. Н. Корж // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Сер. «Биология, химия». – 2009. – Т. 22 (61), № 1. – С. 208–213.
8. Tolstikova T.G. The complexes of drugs with carbohydrate-containing plant metabolites as pharmacologically promising agents / T.G. Tolstikova, M.V. Khvostov, A.O. Bryzgalov // Mini Rev. Med. Chem. – 2009. – Vol. 9, № 11. – P. 1317–1328.
9. Ризаева Н. М. Выбор состава и разработка технологии таблеток глигисцин: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. фарм. наук (спец. 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела). – Ташкент, 2009. – 20 с.
10. Махмуджанова К. С. Разработка состава и технологии таблеток глигисцин / К. С. Махмуджанова, Н. М. Ризаева // Матер. VII Нац. з'їзду фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє». – 15–17 верес. 2010 р. – Харків (Україна). – 2010. – Т. 1. – С. 522.

11. Тритерпеновые гликозиды *Hedera taurica* I. Строение таурозида E из листьев *Hedera taurica* / А. С. Шашков, В. И. Гришковец, А. А. Лолойко [и др.] // Химия природ. соед. – 1987. – № 3. – С. 363–366.
12. Тритерпеновые гликозиды *Hedera canariensis* I. Строение гликозидов L-A, L-B<sub>1</sub>, L-B<sub>2</sub>, L-C, L-D, L-E<sub>1</sub>, L-G<sub>1</sub>, L-G<sub>2</sub>, L-G<sub>3</sub>, L-G<sub>4</sub>, L-H<sub>1</sub>, L-H<sub>2</sub> и L-I<sub>1</sub> из листьев *Hedera canariensis* / В. И. Гришковец, Д. Ю. Сидоров, Л. А. Яковичин [и др.] // Химия природ. соед. – 1996. – № 3. – С. 377–383.
13. Булатов М. И. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М. И. Булатов, И. П. Калинин. – [5-е изд.]. – Л.: Химия, 1986. – 432 с.
14. Бабко А. К. Физико-химический анализ комплексных соединений в растворах / А. К. Бабко. – К.: Изд-во АН УССР, 1955. – 328 с.
15. Терехова И. В. Объемные изменения, происходящие при комплексообразовании 18-краун-6 с аминокислотами в водном растворе / И. В. Терехова, О. В. Куликов, А. В. Агафонов // Журн. общ. хим. – 2003. – Т. 73, вып. 2. – С. 336–338.
16. Kulikov O. V. Interactions of  $\beta$ -cyclodextrin with nonpolar and aromatic amino acids in water / O. V. Kulikov, P. V. Lapshev // Mendeleev Commun. – 1996. – Vol. 6, № 6. – P. 255–256.
17. Sebestyén Z. pH-dependent complex formation of amino acids with  $\beta$ -cyclodextrin and quaternary ammonium  $\beta$ -cyclodextrin / Z. Sebestyén, Á. Buvári-Barcza, J. J. Rohonczy // Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2012. – Vol. 73, № 1. – P. 199–210.

## SUPRAMOLECULAR COMPLEXES OF IVY AND LICORICE TRITERPENE GLYCOSIDES WITH *L*-HISTIDINE

*Yakovishin L. A.<sup>1</sup>, Grishkovets V. I.<sup>2</sup>, Korzh E. N.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Sevastopol State University, Sevastopol, Crimea, Russian Federation*

<sup>2</sup>*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation*

*E-mail: chemseventu@rambler.ru*

A new molecular complex of monoammonium salt of glycyrrhizic acid (glycyram) with amino acid *L*-histidine was prepared. The complexation of glycyram with histidine in aqueous solution at pH 7.2 was investigated by spectrophotometric method.

The complex of monoammonium salt of glycyrrhizic acid (glycyram) with *L*-histidine determined by isomolar series (Ostromyslensky-Zhoba method). Based on isomolar curve is set for the molar ratio of the complex component equal 1,0, indicating that the complex of 1: 1 molar ratio. The absorption spectrum of isomolar series of monoammonium salt of glycyrrhizic acid (glycyram) with *L*-histidine has isobestic points at 221 and 291 nm. The stability constant *K* was calculated by the method of Babko based on isomolar curve.

It was shown that histidine and glycyram forms a 1:1 complex, having a stability constant  $K_{GC-His} = 7.03 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ . Molecular complexes of histidine with hederasaponin C (mainly triterpene glycoside from ivy) and glycyram were studied by IR spectroscopy for the first time.

**Keywords:** ivy, licorice, triterpene glycosides, glycyrrhizic acid, glycyram, hederasaponin C, *L*-histidine, supramolecular complex, spectrophotometry, IR spectroscopy, stability constant.

## References

1. Mashkovskii M. D., *Drugs*, 2 vols., 13 ed., 2, 592 p. (Torsing, Kharkov, 1997). (in Russ.).
2. Klebanov G. I., Teselkin Yu. O., Babenkova I. V., Lyubitsky O. B., Rebrova O. Yu., Boldyrev A. A., Vladimirov Yu. A., Effect of carnosine and its components on free-radical reactions, *Membr. Cell. Biol.*, **12** (1), 89 (1998).
3. Pilipenko V. V., Sukhodub L. F., Aksyonov S. A., Kalinkevich A. N., Kintia P. K. <sup>252</sup>Cf Plasma desorption mass spectrometric study of interactions of steroid glycosides with amino acids, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **14**, 819 (2000).
4. Yakovishin L., Grishkovets V., Kovalenko A., Schroeder G., Rybachenko V., Complexation of triterpene and steroid glycosides with aromatic proteinogenous amino acids, in *From molecules to functional architecture. Supramolecular interactions*, edited by Rybachenko V.I., 538 p. (East Publisher House, Donetsk, 2012).
5. Yakovishin L. A., Rubinson M. A., Molecular complexes of the triterpene glycoside  $\alpha$ -hederine with aliphatic proteinogenous amino acids, *Ukr. Bioorg. Acta*, **7** (1), 32 (2009). (in Ukr.).
6. Yakovishin L. A., Lekar A. V., Vetrova E. V., Borisenko N. I., Grishkovets V. I., Molecular complexes of the triterpene glycosides with L-histidine and their biological activity, *Biopolym. Cell*, **27** (4), 300 (2011). (in Russ.).
7. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Rubinson M. A., Korzh E. N., The complex's formation of triterpene glycoside  $\alpha$ -hederin with hydrophilic proteinogenous amino acids, *Sci. Notes Taurida V.I. Vernadsky Nat. Univ., ser. «Biol. Chem.»*, **22** (1), 208 (2009). (in Russ.).
8. Tolstikova T. G., Khvostov M. V., Bryzgalov A. O., The complexes of drugs with carbohydrate-containing plant metabolites as pharmacologically promising agents, *Mini Rev. Med. Chem.*, **9** (11), 1317 (2009).
9. Rizaeva N. M., Choice of composition and development of technology for glyhiszine tablets, *Thesis of on the scientific degree competition of the candidate of pharmaceutical sciences* (speciality 15.00.01 – drug manufacturing technology and pharmacy organizing), 20 p. (Tashkent, 2009). (in Russ.).
10. Mahmudzhanova K. S., Rizaeva N. M., Development of composition and of technology for glyhiszine tablets, Proceedings of the VII Nat. Pharmacists Congress of Ukraine "Pharmacy of Ukraine. Looking to the future", **1**, 522 (Kharkov, 2010). (in Russ.).
11. 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. Prirod. Soedin.*, **3**, 363 (1987). (in Russ.).
12. 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-B<sub>1</sub>, L-B<sub>2</sub>, L-C, L-D, L-E<sub>1</sub>, L-G<sub>1</sub>, L-G<sub>2</sub>, L-G<sub>3</sub>, L-G<sub>4</sub>, L-H<sub>1</sub>, L-H<sub>2</sub>, and L-I<sub>1</sub> from the leaves of *Hedera canariensis*, *Khim. Prirod. Soedin.*, **3**, 377 (1996). (in Russ.).
13. Bulatov M. I., Kalinkin I. P., *Practical guide of photometric methods of analysis*, 5 ed., 432 p. (Khimiya, Leningrad, 1986). (in Russ.).
14. Babko A. K., *Physico-chemical analysis of complex compounds in the solutions*, 328 p. (Izd-vo AN USSR, Kiev, 1955). (in Russ.).
15. Terehova I. V., Kulikov O. V., Agafonov A. V., The volume changes occurring at the complexation 18-crown-6 with amino acids in aqueous solutions, *Zhurn. Obsh. Khim.*, **73** (2), 336 (2003). (in Russ.).
16. Kulikov O. V., Lapshev P. V., Interactions of  $\beta$ -cyclodextrin with nonpolar and aromatic amino acids in water, *Mendeleev Commun.*, **6** (6), 255 (1996).
17. Sebestyén Z., Buvári-Barcza Á., Rohonczy J. J., pH-dependent complex formation of amino acids with  $\beta$ -cyclodextrin and quaternary ammonium  $\beta$ -cyclodextrin, *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **73** (1), 199 (2012).