

УДК 547.918:547.757:543.42

## СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЙ КОМПЛЕКС МОНОАММОНИЙНОЙ СОЛИ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ (ГЛИЦИРАМА) С ТРИПТОФАНОМ

Яковишин Л. А.<sup>1</sup>, Гришкова В. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», Севастополь, 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 состава 1:1, включающий моноаммонийную соль глицирризиновой кислоты (глицирам, GC) и *L*-триптофан (Тгр). Методом спектрофотометрии исследовано взаимодействие GC с Тгр в водных растворах при pH 7,2. Комплекс имеет константу устойчивости  $K_{GC-Тгр}=(4,8\pm 0,2)\cdot 10^4$  М<sup>-1</sup>. GC формирует комплекс с Тгр при участии ионных и гидрофобных взаимодействий, что было установлено методом ИК-спектроскопии.

**Ключевые слова:** тритерпеновые гликозиды, глицирризиновая кислота, глицирам, триптофан, супрамолекулярный комплекс, спектрофотометрия, ИК-спектроскопия, константа устойчивости.

### ВВЕДЕНИЕ

*L*-Триптофан (Тгр; рис. 1) – гидрофобная незаменимая аминокислота, превращающаяся в серотонин, триптамин и другие важные физиологически активные вещества. Тгр используется в качестве антидепрессанта и анксиолитика. Его назначают при алкогольной и наркотической интоксикации, бессоннице и расстройствах приема пищи. Остаток Тгр входит в состав действующих веществ ряда синтетических пептидных препаратов [1, 2].

Сейчас активно изучается молекулярное капсулирование различных биомолекул и тритерпеновых гликозидов, т. к. оно может быть перспективным для современного драг-дизайна [3, 4]. Ранее были получены молекулярные комплексы Тгр с тритерпеновыми гликозидами плюща (3-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- $\alpha$ -*L*-арабинопиранозидом хедерагенина и его 28-*O*- $\alpha$ -*L*-рамнопиранозил-(1→4)-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозил-(1→6)-*O*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозидовым эфиром) [5, 6]. Рассмотрена возможность комплексообразования Тгр со стероидными гликозидами [7, 8]. При этом установлено, что Тгр не образует комплексов с биозидом и триозидом неотигогенина, но дает их с биозидом гитогенина (петуниозидом D). Получены комплексы сердечных гликозидов дигоксина и К-строфантина- $\beta$  с Тгр и тройные комплексы, содержащие дополнительно катионы Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup> [9].

Синтезированы молекулярные комплексы глицирризиновой кислоты (3-*O*- $\beta$ -*D*-глюкуронопиранозил-(1→2)-*O*- $\beta$ -*D*-глюкуронопиранозид глицирретиновой кислоты, GA) и ее моноаммонийной соли (глицирама, GC; рис. 1) с различными

веществами [3, 4, 10–15]. ГА является главным тритерпеновым гликозидом корней солодки *Glycyrrhiza glabra* L. Однако особенности межмолекулярного взаимодействия Трп с GC не были рассмотрены. С целью расширения сведений о комплексах тритерпеновых гликозидов с биологически активными веществами нами получен комплекс GC–Трп. В настоящей статье приведены результаты его спектрофотометрического и ИК-спектроскопического анализа.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали образец GC фирмы Calbiochem (США). Комплекс GC с Трп препаративно получали жидкофазным способом. Для этого смешивали растворы, содержащие по 1 ммоль GC и 1 ммоль Трп (растворитель – 70 % водный этанол-хлороформ, взятые в соотношении 3:1 по объему). Смесь выдерживали при 50 °С в течение 1,5 ч при постоянном перемешивании. Органические растворители отгоняли в вакууме.

УФ-спектры получены при температуре 26 °С на спектрофотометре Unicо UV-Vis 4802 (США) в кварцевых кюветах ( $l=1$  см). Для составления изомолярной серии использовали  $10^{-4}$  М водные растворы GC и Трп (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. Для определения состава каждого комплекса и константы его устойчивости  $K$  было проведено 5 независимых экспериментов. Погрешность определения  $K$  не превышала 10 %. Расчет  $K$  выполнен при  $\lambda = 258$  нм.

ИК-спектры сняты с твердых образцов на ИК-Фурье-спектрометре ФТ-801 (СИМЕКС, Россия) с универсальной оптической приставкой НПВО (нарушенного полного внутреннего отражения). Для работы с ИК-спектрометром ФТ-801 использовали программу ZaIR 3.5.

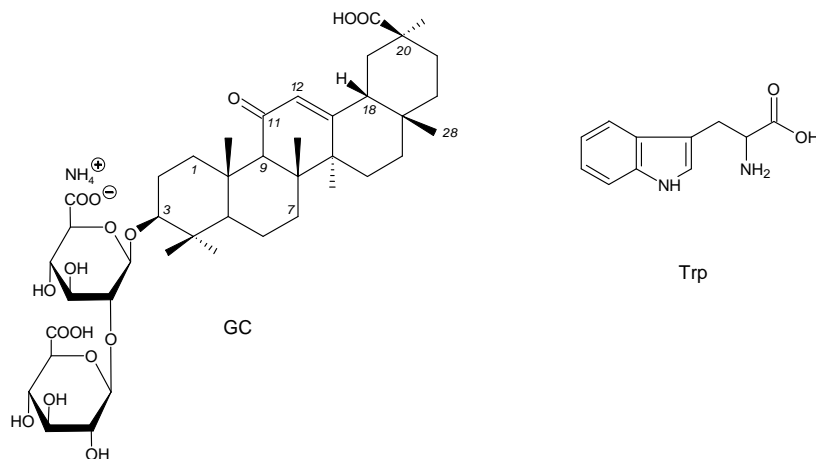


Рис. 1.Monoаммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам, GC) и триптофан (Trp).

*ИК-спектр GC* ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3204 (OH, NH), 2931 (CH), 2873 (CH), 1715 (C=O), 1698 (C=O), 1646 (C(11)=O, C=C), 1590 (COO<sup>-</sup>), 1455 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1410 (COO<sup>-</sup>), 1421 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 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 Trp* ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3401 (NH<sub>инд</sub>), 3076 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3017 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, CH), 2977 (CH), 2847 (CH), 2724 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 2519 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 2065 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1661 (индольное кольцо), 1634 (аминокислотная полоса I – NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1583 (COO<sup>-</sup>), 1557 (аминокислотная полоса II – NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1540 (индольное кольцо), 1456 (индольное кольцо), 1410 (индольное кольцо, COO<sup>-</sup>), 1354 (C=C, CH<sub>инд</sub>), 1229 (CH<sub>инд</sub>), 1156 (CH<sub>инд</sub>), 1145 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1116 (CH<sub>инд</sub>), 1098 (CN), 1076 (CH<sub>инд</sub>, CCN, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1053 (CH<sub>инд</sub>), 1006 (индольное кольцо), 986 (индольное кольцо), 741 (CH<sub>инд</sub>, COO<sup>-</sup>).

*ИК-спектр комплекса GC с Trp* ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3401 (NH<sub>инд</sub>), 3243 (OH, NH), 3078 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3039 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, CH), 2949 (CH), 2859 (CH), 2840 (CH), 2728 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 2539 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 2065 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1715 (C=O), 1698 (C=O), 1661 (индольное кольцо), 1647 (C(11)=O, C=C), 1636 (аминокислотная полоса I – NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1585 (COO<sup>-</sup>), 1559 (аминокислотная полоса II – NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1541 (индольное кольцо), 1456 (индольное кольцо, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 1412 (индольное кольцо, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, COO<sup>-</sup>), 1388 (CH), 1355 (C=C, CH, CH<sub>инд</sub>), 1229 (CH<sub>инд</sub>), 1214 (CH), 1156 (CH<sub>инд</sub>, C–O–C, C–OH), 1146 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1116 (CH<sub>инд</sub>), 1097 (CN), , 1076 (CH<sub>инд</sub>, CCN, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 1031 (C–O–C, C–OH), 985 (индольное кольцо, =CH), 742 (CH<sub>инд</sub>, COO<sup>-</sup>).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состав комплекса GC с Trp, равный 1:1, определен методом изомолярных серий. Изомолярная кривая приведена на рис. 2. Комплексы моно- и бисдесмозидных гликозидов плюща с Trp имели аналогичный состав [5, 6]. Спектр поглощения изомолярной серии GC с Trp обладает изобестическими точками при 232 и 274 нм (рис. 3).

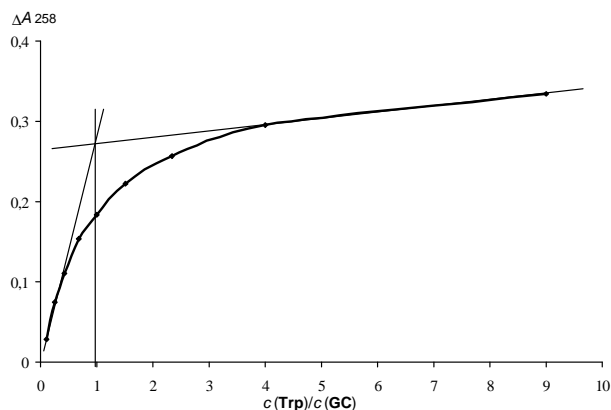
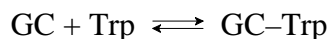


Рис. 2. Зависимость изменения оптической плотности  $\Delta A$  от соотношения компонентов изомолярной серии при  $\lambda=258$  нм ( $c(\text{GC})+c(\text{Trp})=10^{-4}$  М, pH 7,2).

Между GC и Trp устанавливается равновесие вида:



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

где  $K_{\text{GC-Trp}}$  – константа устойчивости комплекса.

$K_{\text{GC-Trp}}$ , равная  $(4,8 \pm 0,2) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ , была рассчитана по методу А. К. Бабко на основе изомолярной кривой по формуле 2 [16]. Значение  $K_{\text{GC-Trp}}$  хорошо согласуется с литературными данными, т. к. у ранее полученных комплексов GA и GC с биологически активными молекулами, имеющими состав 1:1,  $K$  имели порядок  $10^3 - 10^5 \text{ M}^{-1}$  [3, 4, 10–15]. Считается, что высокая устойчивость молекулярных комплексов тритерпеновых гликозидов с биомолекулами и фармацевтическими субстанциями может быть объяснена наличием гидрофобных взаимодействий между веществами [17, 18], а также энтропийным фактором, связанным с процессами десольватации [19].

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

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

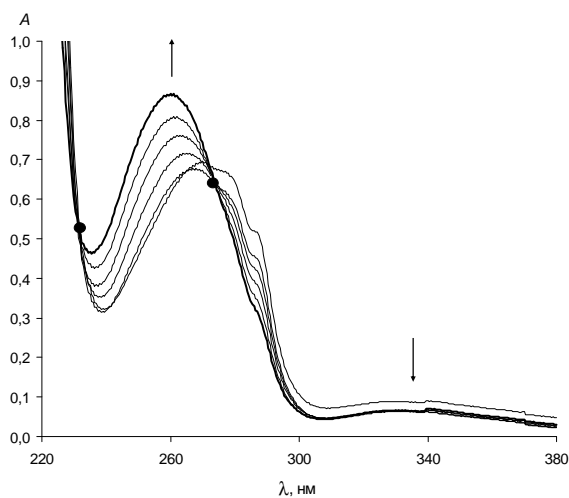


Рис. 3. Кривые поглощения изомолярной серии растворов ( $c(\text{GC})+c(\text{Trp})=10^{-4} \text{ M}$ , pH 7,2).

Взаимодействие GC с Trp вызывает в ИК-спектрах сдвиги ряда полос поглощения. Так, например, валентные колебания связей OH у GC в комплексе поглощают при  $3243\text{ см}^{-1}$ , что подтверждает наличие водородных связей. По сравнению с индивидуальным GC смещение полосы поглощения составило  $+39\text{ см}^{-1}$  (рис. 4). Кроме того, поглощение связей CO в C–O–C и C–OH у GC в комплексе проявляется в виде интенсивного пика при  $1031\text{ см}^{-1}$ , т.е.  $\Delta\nu$  составило  $-8\text{ см}^{-1}$ . Положение полосы поглощения NH индольного кольца Trp при  $3401\text{ см}^{-1}$  не изменяется. Полосы поглощения C=O карбоксильных групп GC также не сдвигаются. Возможно, что они не принимают участия в комплексообразовании.

Отмечены смещения полос поглощения  $\text{NH}_3^+$  у Trp ( $3017 \rightarrow 3039\text{ см}^{-1}$  и  $2519 \rightarrow 2539\text{ см}^{-1}$ ). Для CO карбоксилата GC  $\Delta\nu = -5\text{ см}^{-1}$ . Полученные изменения в ИК-спектрах могут указывать на ионные взаимодействия цвиттер-иона Trp с  $\text{COO}^-$  GC.

При межмолекулярном взаимодействии также имеют место гидрофобные взаимодействия Trp с неполярным агликоном гликозида. В результате этого наблюдается смещение некоторых полос поглощения связей CH: у Trp  $2847 \rightarrow 2840\text{ см}^{-1}$ , а у GC  $2931 \rightarrow 2949$  и  $2873 \rightarrow 2859\text{ см}^{-1}$ .

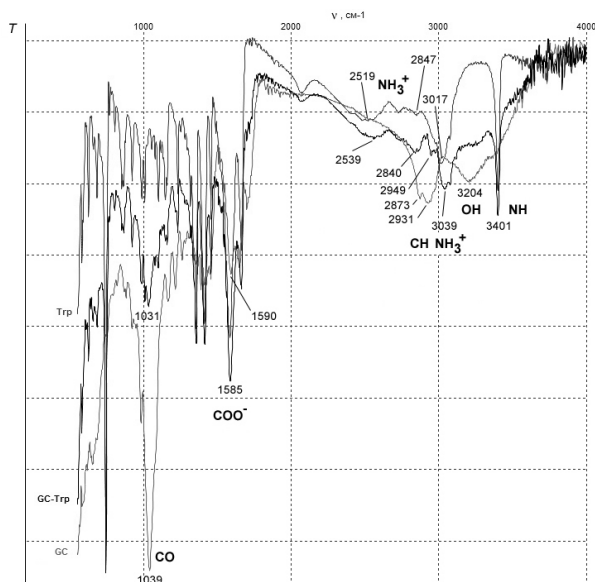


Рис. 4. ИК-спектры GC, Trp и их молекулярного комплекса.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые получен молекулярный комплекс GC с Trp состава 1:1. Константа устойчивости комплекса  $K_{\text{GC-Trp}} = (4,8 \pm 0,2) \cdot 10^4\text{ М}^{-1}$  определена на основе изомолярной кривой.

2. Данные ИК-спектроскопии указывают на ионные взаимодействия цвиттер-иона Trp с COO<sup>-</sup> GC. При взаимодействии GC с Trp имеют место гидрофобные контакты, в результате которых смещаются некоторые полосы поглощения связей СН.
3. Положение полос поглощения NH индольного кольца Trp и связей C=O карбоксильных групп GC при комплексообразовании не изменяется.

#### Список литературы

1. Sandyk R. L-Tryptophan in neuropsychiatric disorders: a review / R. Sandyk // *Int. J. Neurosci.* – 1992. – Vol. 67, № 1–4. – P. 127–144.
2. Коробов Н. В. Отечественные инновационные лекарственные средства: статус синтетических пептидных препаратов / Н. В. Коробов, К. А. Биченова, А. Н. Яворский // *Мед. технол. Оценка и выбор.* – 2011. – № 1. – С. 98–102.
3. 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.
4. Yakovishin L. A. Ivy and licorice triterpene glycosides: promising molecular containers for some drugs and biomolecules / L. A. Yakovishin, V. I. Grishkovets // *Studies in natural products chemistry*; ed. Attatur-Rahman. – Amsterdam: Elsevier, 2017. – Vol. 55. – Chapter 11. – P. 351–383.
5. Молекулярное комплексообразование сапонинов плюща с *L*-триптофаном / Л. А. Яковшин, А. В. Лекарь, С. Н. Борисенко [и др.] // *Химия растит. сырья.* – 2011. – № 4. – С. 65–70.
6. Молекулярное комплексообразование тритерпеновых гликозидов с триптофаном в водных растворах / Л. А. Яковшин, В. И. Гришкoveц, Н. В. Епишина, И. С. Куртаметов // *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Сер. «Биология, химия».* – 2010. – Т. 23 (62), № 2. – С. 270–275.
7. Пилипенко В. В. Взаємодія стероїдних глікозидів з амінокислотами: дослідження методом плазменно-десорбційної мас-спектрометрії / В. В. Пилипенко, С. О. Аксьонов, О. М. Калінкевич [та ін.] // *Biopolym. Cell.* – 2000. – Т. 16, № 3. – С. 212–219.
8. Pilipenko V. V. <sup>252</sup>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.
9. Горчакова Н. А. Комплексообразование сердечных гликозидов с аминокислотами и щелочноземельными металлами / Н. А. Горчакова, Т. Г. Самарская, В. А. Самарский [и др.] // *Экспер. и клинич. фармак.* – 1992. – Т. 55, № 2. – С. 106–109.
10. Спектрофотометрія супрамолекулярних комплексів тритерпенових глікозидів плюща і солодкою з левоміцетином (хлорамфеніколом) / Л. О. Яковішин, О. М. Корж, О. Д. Дегтяр, А. В. Клименко // *Ukr. Bioorg. Acta.* – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 33–36.
11. Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов плюща и солодки с доксорубицином / Л. А. Яковшин, В. И. Гришкoveц, А. В. Клименко [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 2014. – Т. 48, № 6. – С. 37–40.
12. Комплексы β-глицирризиновой кислоты с нестероидными противовоспалительными средствами как новые транспортные формы / Г. А. Толстикова, Л. А. Балтина, Ю. И. Муринов [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* – 1991. – Т. 25, № 2. – С. 29–32.
13. Далимов Д. Н. Молекулярные комплексы моноаммониевой соли глицирризиновой кислоты с некоторыми лекарственными средствами и их интерферониндуцирующая активность / Д. Н. Далимов, Ю. Т. Исаев, А. М. Сайиткулов // *Химия природ. соедин.* – 2001. – № 2. – С. 132–134.
14. Nafisi S. A comparative study of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid complexes interactions with DNA and RNA / S. Nafisi, F. Manouchehri, M. Bonsaii // *Iranian J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 841–849.

15. Izutani Y. Aggregation property of glycyrrhizic acid and its interaction with cyclodextrins analyzed by dynamic light scattering, isothermal titration calorimetry, and NMR / Y. Izutani, K. Kanaori, M. Oda // *Carbohydr. Res.* – 2014. – Vol. 392. – P. 25–30.
16. Бабко А. К. Физико-химический анализ комплексных соединений в растворах / А. К. Бабко. – К.: Изд-во АН УССР, 1955. – 328 с.
17. Gluschenko O. Yu. NMR relaxation study of cholesterol binding with plant metabolites / O. Yu. Gluschenko, N. E. Polyakov, T. V. Leshina // *Appl. Magn. Reson.* – 2011. – Vol. 41, № 2. – P. 283–294.
18. Study of the interaction between monoammonium glycyrrhizinate and bovine serum albumin / Y.-J. Hu, Y. Liu, J.-B. Wang [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2004. – Vol. 36, № 4. – P. 915–919.
19. Комплексообразование глицирризиновой кислоты с 5-нитро-8-оксихинолином и тринитроглицерином / В. Н. Майстренко, В. Н. Гусаков, И. А. Русаков [и др.] // *Докл. Акад. наук.* – 1994. – Т. 335, № 3. – С. 329–331.

## SUPRAMOLECULAR COMPLEX OF MONOAMMONIUM SALT OF GLYCYRRHIZIC ACID (GLYCYRAM) WITH TRYPTOPHAN

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

<sup>1</sup>*Sevastopol State University, Sevastopol, Russia*

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

*E-mail: chemseventu@rambler.ru*

A new supramolecular complex of triterpene glycoside glycyram (monoammonium salt of glycyrrhizic acid (3-*O*-β-*D*-glucuronopyranosyl-(1→2)-*O*-β-*D*-glucuronopyranoside of 18β-glycyrrhetic acid), GC) with hydrophobic essential amino acid *L*-tryptophan (Trp) was prepared.

The complexation of GC with Trp in aqueous solution at pH 7.2 (phosphate buffer Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) was investigated by spectrophotometric method. Absorption spectrum of isomolar series for GC-Trp mixture has isobestic points at 232 and 274 nm. It was shown that GC and Trp forms a 1:1 complex, having a stability constant  $K_{GC-Trp} = (4.8 \pm 0.2) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ . In the previously obtained 1:1 complexes of glycyrrhizic acid and GC with biologically active molecules, stability constants were of the order of  $10^3$ – $10^5 \text{ M}^{-1}$ . Molecular complex of GC with Trp was studied by IR spectroscopy. The changes in the IR spectra were indicated to presence of ionic interactions of the zwitter-ion Trp with GC (NH<sub>3</sub><sup>+</sup> OOC) and hydrophobic contacts.

**Keywords:** triterpene glycosides, glycyrrhizic acid, glycyram, tryptophan, supramolecular complex, spectrophotometry, IR spectroscopy, stability constant.

### References

1. Sandyk R., *L*-Tryptophan in neuropsychiatric disorders: a review, *Int. J. Neurosci.*, **67** (1-4), 127 (1992).
2. Korobov N. V., Bichenova K. A., Yavorsky A. N., Domestic innovative drugs: synthetic peptides prospects, *Med. technol. Assessment and choice*, 1, 98 (2011). (*in Russ.*).
3. 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).

4. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Ivy and licorice triterpene glycosides: promising molecular containers for some drugs and biomolecules, in *Studies in natural products chemistry*, edited by Atta-ur-Rahman, **55**, 351 (Elsevier, Amsterdam, 2017).
5. Yakovishin L. A., Lekar A. V., Borisenko S. N., Vetrova E. V., Borisenko N. I., Grishkovets V. I., Molecular complexation of ivy saponins with *L*-tryptophan, *Khim. Rastit. Syr'ja*, **4**, 65 (2011). (*in Russ.*).
6. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Epishina N. V., Kurtametov I. S., Molecular complexation of the triterpene glycosides with tryptophan in water solutions, *Sci. Not. Taurida V. I. Vernadsky Nat. Univ., ser. Biol. Chem.*, **23** (2), 270 (2010). (*in Russ.*).
7. Pilipenko V. V., Aksyonov S. A., Kalinkevich A. N., Sukhodub L. F., PDMS study of the steroid glycosides interaction with amino acids, *Biopolym. Cell*, **16** (3), 212 (2000). (*in Ukr.*).
8. 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).
9. 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.*, **55** (2), 106 (1992). (*in Russ.*).
10. Yakovishin L. A., Korzh E. N., Degtyar A. D., Klimenko A. V., Spectrophotometry of the supramolecular complexes of ivy and licorice triterpene glycosides with laevomycetin (chloramphenicol), *Ukr. Bioorg. Acta*, **11** (1), 33 (2013). (*in Ukr.*).
11. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Klimenko A. V., Degtyar A. D., Kuchmenko O. B., Molecular complexes of ivy and licorice triterpene glycosides with doxorubicin, *Khim.-Farm. Zhurn.*, **48** (6), 37 (2014). (*in Russ.*).
12. Tolstikov G. A., Baltina L. A., Murinov Yu. I., Davydova V. A., Tolstikova T. G., Bondarev A. I., Zarudin F. S., Lazareva D. N., Complexes of  $\beta$ -glycyrrhizinic acid with nonsteroidal antiinflammatory drugs as novel transport forms, *Khim.-Farm. Zhurn.*, **25** (2), 29 (1991). (*in Russ.*).
13. Dalimov D. N., Isaev Yu. T., Saiitkulov A. M., Molecular complexes of ammonium glycyrrhizate with certain medicinal agents and their interferon-inducing activity, *Khim. Prirod. Soedin.*, **2**, 132 (2001). (*in Russ.*).
14. Nafisi S., Manouchehri F., Bonsaii M., A comparative study of glycyrrhizin and glycyrrhetic acid complexes interactions with DNA and RNA, *Iranian J. Org. Chem.*, **4** (2), 841 (2012).
15. Izutani Y., Kanaori K., Oda M., Aggregation property of glycyrrhizic acid and its interaction with cyclodextrins analyzed by dynamic light scattering, isothermal titration calorimetry, and NMR, *Carbohydr. Res.*, **392**, 25 (2014).
16. Babko A. K., *Physico-chemical analysis of complex compounds in the solutions*, 328 (Izd-vo AN USSR, Kiev, 1955). (*in Russ.*).
17. Gluschenko O. Yu., Polyakov N. E., Leshina T. V., NMR relaxation study of cholesterol binding with plant metabolites, *Appl. Magn. Reson.*, **41** (2), 283 (2011).
18. 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.*, **36** (4), 915 (2004).
19. Maistrenko V. N., Gusakov V. N., Rusakov I. A., Murinov Yu. I., Tolstikov G. A., Complexation of glycyrrhizic acid with 5-nitro-8-hydroxyquinoline and trinitroglycerol, *Dokl. Akad. Nauk.*, **335** (3), 329 (1994). (*in Russ.*).