

УДК 547.918:543.42

СПОСОБ ВЫДЕЛЕНИЯ ГЛАВНЫХ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ ПЛЮЩА

Яковишин Л. А.¹, Гришкова В. И.²

¹ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», Севастополь, Россия

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

Предложен способ выделения главных тритерпеновых гликозидов плюща α -хедерина (3-*O*- α -L-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- α -L-арабинопиранозид хедерагенина) и хедерасопонина С (3-*O*- α -L-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- α -L-арабинопиранозил-28-*O*- α -L-рамнопиранозил-(1→4)-*O*- β -D-глюкопиранозил-(1→6)-*O*- β -D-глюкопиранозид хедерагенина), включающий экстракцию растительного сырья 70 % водным изопропиловым спиртом с последующим разделением и очисткой выделенных веществ колоночной хроматографией на силикагеле. Строение изолированных гликозидов подтверждено химическими методами, а также ИК-, масс- и ЯМР-спектроскопией.

Ключевые слова: тритерпеновые гликозиды, α -хедерин, хедерасопонин С, плющ, хроматография, ИК-Фурье-спектроскопия, масс-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия.

ВВЕДЕНИЕ

Тритерпеновые гликозиды – это низкомолекулярные биорегуляторы, проявляющие широкий спектр биологической активности [1]. Они являются действующими веществами ряда лекарственных растений и препаратов, разработанных на их основе [1, 2]. Плющ обыкновенный *Hedera helix* L. (Araliaceae Juss.), издавна применяемый для лечения кашля [1, 2], содержит ряд тритерпеновых гликозидов олеананового типа.

Терапевтический эффект препаратов плюща обыкновенного объясняется наличием тритерпеновых гликозидов [1, 3, 4]. Среди них основным действующим веществом является α -хедерин (α -гедерин, сапиндозид А, калопанакс-сапонин А, 3-*O*- α -L-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- α -L-арабинопиранозид хедерагенина, гликозид **1**; рис. 1) [3, 4]. Гликозид **1** стимулирует β_2 -адренорецепторы в клетках эпителия легких и мышц бронхов. В плюще преобладает пролекарственная форма гликозида **1** – хедерасопонин С (гедерасопонин С, хедеракозид С, гедеракозид С, 3-*O*- α -L-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- α -L-арабинопиранозил-28-*O*- α -L-рамнопиранозил-(1→4)-*O*- β -D-глюкопиранозил-(1→6)-*O*- β -D-глюкопиранозид хедерагенина, гликозид **2**; рис. 1) [1], при гидролизе которого образуется гликозид **1**.

На основе листьев плюща обыкновенного разработано несколько лекарственных препаратов [2, 5]. Это монокомпонентные препараты проспан (Германия) [1, 2, 5], геделикс (Германия) [2, 5], гербион сироп плюща (Словения) [6,

7], а также комбинированные препараты бронхипрет (Германия) [2, 5] и бронхиал плюс с плющом, мальвой и витамином С (Чешская Республика) [5]. Недавно арсенал лекарственных средств на основе плюща пополнился монокомпонентными препаратами гедерин [5, 8] и пектолван плющ [9, 10] (Украина), а также средством гедехил [11] (Беларусь). В России и странах СНГ препараты на основе листьев плюща являются одними из наиболее популярных средств для лечения кашля [12].

В медицинской практике также используют комбинированное гомеопатическое средство галиум-хеель (Германия), содержащее экстракт *Hedera helix*. Оно показано для активации неспецифических защитных механизмов организма, в частности при хронических заболеваниях [5]. В Грузии применяют бронхоспазмолитик кавсурон на основе плюща кавказского [13].

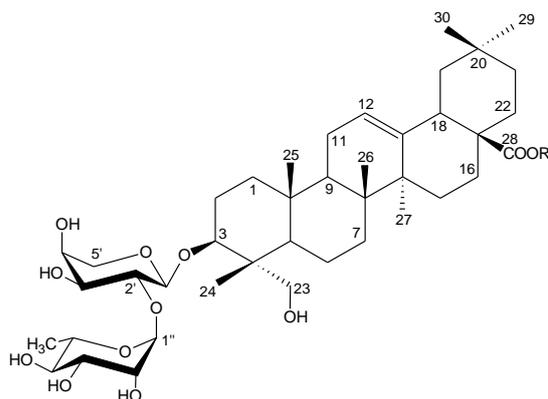


Рис. 1. Строение главных тритерпеновых гликозидов плюща (α -хедерина (гликозида **1**: R = H) и хедерасопонина С (гликозида **2**: R = $\leftarrow\beta\text{Glc}p-(6\leftarrow 1)-\beta\text{Glc}p-(4\leftarrow 1)-\alpha\text{Rhap}$)

Недавно в России разработан фитокомплекс хедерикс+, содержащий экстракты листьев плюща обыкновенного, листьев мать-и-мачехи обыкновенной *Tussilago farfara* L. (Asteraceae Bercht. & J. Presl) и травы тимьяна ползучего (чабреца) *Thymus serpyllum* L. (Lamiaceae Lindl.) [14, 15]. Хедерикс+ рекомендован в качестве отхаркивающего средства в комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей.

Тритерпеновые гликозиды из растительного сырья традиционно экстрагируют спиртами, водой или их смесями [1]. При этом чистые спирты недостаточно экстрагируют высокополярные, а вода – малополярные гликозиды. Гликозиды из плюща обычно извлекают метанолом, этанолом или их водными растворами [16–22]. Однако в метаноле может происходить их трансформация [1].

С целью получения тритерпеновых гликозидов **1** и **2** нами предложен перспективный способ их выделения из листьев различных видов плюща.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Листья плюща крымского *Hedera taurica* Carr. были собраны в окрестностях г. Севастополя, канарского *Hedera canariensis* Willd. – получены из коллекции Ботанического сада Ботанического института им. В. Л. Комарова РАН и Донецкого ботанического сада, а обыкновенного *Hedera helix* L. – собраны в окрестностях г. Львова. Растительное сырье высушивали при комнатной температуре (20–22 °С).

Листья плюща канарского, крымского и обыкновенного в количестве по 500 г сухого веса последовательно экстрагировали при 50 °С по 60 мин.: тремя порциями смеси хлороформ – бензол (9:1, по объему) по 5000 мл и пятью порциями 70 % водного 2-пропанола по 5000 мл. Спиртовые экстракты объединяли и далее упаривали.

Полученную сумму тритерпеновых гликозидов разделяли хроматографически на 4000 г силикагеля L при градиентном элюировании системами растворителей хлороформ – этанол (2:1→1:1, по объему), насыщенными водой. Выделенные гликозиды подвергали дополнительной очистке от примесей фенольных соединений хроматографически на силикагеле L при элюировании смесями растворителей хлороформ – этанол (2:1, по объему), насыщенной 10 % водным аммиаком (для гликозида **1**), и хлороформ – этанол (1:1, по объему), насыщенной 10 % водным аммиаком (для гликозида **2**). Чистоту выделенных соединений контролировали с помощью ТСХ.

Таблица 1

Химические сдвиги сигналов атомов ¹³C агликонных частей тритерпеновых гликозидов 1 и 2 (δ, м.д., 0 – ТМС, C₅D₅N)

C-атом	Тритерпеновый гликозид		C-атом	Тритерпеновый гликозид	
	1	2		1	2
1	38.9	38.9	16	23.9	23.5
2	26.2	26.0	17	46.7	47.2
3	82.1	82.1	18	42.1	41.8
4	43.5	43.5	19	46.5	46.3
5	47.3	47.7	20	30.9	30.8
6	18.4	18.3	21	34.4	34.1
7	33.0	32.9	22	33.2	32.6
8	39.8	40.1	23	64.4	64.6
9	48.3	48.3	24	13.8	13.8
10	36.9	37.0	25	16.2	16.3
11	23.8	23.9	26	17.4	17.6
12	122.8	122.9	27	26.2	26.2
13	144.8	144.3	28	180.3	176.6
14	42.2	42.2	29	33.2	33.2
15	28.4	28.4	30	23.9	23.8

В результате получили гликозиды **1** и **2**, выход которых в пересчете на сухое растительное сырье составил, соответственно, для листьев плюща крымского –

1,9 % и 3,5 %, листьев плюща обыкновенного – 1,7 % и 3,9 % и листьев плюща канарского – 2,9 % и 4,9 %. Структуру выделенных гликозидов подтверждали химическими методами (кислотный и щелочной гидролиз) и ТСХ-анализом, как описано в [23, 24].

Полным кислотным гидролизом **1** получены рамноза, арабиноза и хедерагенин. Масс-спектр (ионизация электрораспылением) **1**: $[M^1-H]^-$ (749.463 (100.0 %)), $[M^1+Na]^+$ (773.566 (100.0 %)). По ТСХ, ИК-, масс- и ^{13}C ЯМР-спектру гликозид **1** идентичен 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозиду хедерагенина [23, 24]. Спектр ЯМР ^{13}C гликозида **1** приведен в таблицах 1 и 2.

В полном кислотном гидролизате **2** идентифицированы рамноза, арабиноза, глюкоза и хедерагенин. Щелочным гидролизом **2** получен прогенин, идентичный гликозиду **1**. Масс-спектр (ионизация электрораспылением) **2**: $[M^2-H]^-$ (1219.642 (100.0 %)), $[M^2+Na]^+$ (1243.765 (100.0 %)). По ТСХ, ИК-, масс- и ^{13}C ЯМР-спектру гликозид **2** идентичен 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозилового эфиру хедерагенина [24]. Спектр ЯМР ^{13}C гликозида **2** приведен в таблицах 1 и 2.

Таблица 2

Химические сдвиги сигналов атомов ^{13}C углеводных частей тритерпеновых гликозидов 1 и 2 (δ , м.д., 0 – ТМС, C_5D_5N)

C-атом	Тритерпеновый гликозид			
	1	2	2	2
	Ara'	Ara'	Glc'''	Rha''''
1	104.3	104.3	95.9	102.8
2	75.9	75.9	74.0	72.6
3	74.5	74.5	78.7	72.8
4	69.4	69.4	70.9	74.0
5	65.6	65.6	78.1	70.4
6	–	–	69.3	18.6
	Rha''	Rha''	Glc''''	
1	101.7	101.7	104.9	
2	72.4	72.4	75.4	
3	72.6	72.6	76.5	
4	74.2	74.2	78.4	
5	69.8	69.8	77.2	
6	18.5	18.5	61.4	

ИК-спектры сняты с твердых образцов на ИК-Фурье-спектрометре ФТ-801 (СИМЕКС, Россия) с универсальной оптической приставкой НПВО (нарушенного

полного внутреннего отражения) с элементом из селенида цинка. Для работы с ИК-спектрометром ФТ-801 использовали программу ZaIR 3.5 (СИМЕКС, Россия).

ИК-спектр гликозида 1 (ν , cm^{-1}): 3394 (ОН), 2934 (СН), 1698 (C=O), 1653 (C=C), 1456 (СН), 1386 (СН), 1363 (СН), 1338 (СН), 1304 (СН), 1264 (СН), 1234 (СН), 1206 (СН), 1124 (C–O–C, C–ОН), 1074 (C–O–C, C–ОН), 1050 (C–O–C, C–ОН), 1029 (C–O–C, C–ОН), 984 (=СН).

ИК-спектр гликозида 2 (ν , cm^{-1}): 3351 (ОН), 2924 (СН), 1728 (C=O), 1623 (C=C), 1455 (СН), 1386 (СН), 1363 (СН), 1260 (СН), 1231 (СН), 1202 (СН), 1048 (C–O–C, C–ОН), 1027 (C–O–C и C–ОН), 981 (=СН).

Масс-спектры получены на спектрометре Bruker Daltonics micrOTOF-Q с ионизацией электрораспылением. Использовали программное обеспечение micrOTOFcontrol™2.2 [25]. ^{13}C -ЯМР-спектры получены на приборе Bruker WM-250 (62.9 МГц для ^{13}C) (Bruker, Германия) для растворов веществ в пиридине- d_5 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для исключения ферментативного гидролиза гликозидов при измельчении свежесобранного растительного сырья его предварительно высушивали при комнатной температуре, а затем измельчали. Экстракцию проводили при температуре 50 °С, чтобы предотвратить потерю нативности гликозидов.

Растительное сырье последовательно экстрагировали тремя порциями смеси хлороформ – бензол и пятью порциями 70 % водного изопропилового спирта. Использование в качестве экстрагента изопропилового спирта исключает образование артефактов гликозидов. Спирт предложенной концентрации позволяет извлекать из сырья как средне- (гликозид **1**), так и высокополярные (гликозид **2**) тритерпеновые сапонины.

Полученные хлороформно-бензолные экстракты, по данным ТСХ, содержали малополярные вещества, а спиртовые – смесь тритерпеновых гликозидов. Суммы тритерпеновых гликозидов разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле при градиентном элюировании системами растворителей хлороформ – этанол, насыщенными водой. При этом получили гликозиды **1** и **2**.

Дополнительную очистку тритерпеновых гликозидов от примесей фенольных соединений и других сопутствующих веществ проводили хроматографически на силикагеле при элюировании смесями растворителей хлороформ – этанол, насыщенными водным аммиаком. Чистоту выделенных соединений контролировали с помощью ТСХ.

Структуры выделенных гликозидов **1** и **2** подтверждали химическими методами, а также ЯМР-, масс- и ИК-спектроскопией. Полный кислотный гидролиз гликозида **1** дает рамнозу, арабинозу и хедерагенин. В кислотном гидролизате гликозида **2** идентифицированы рамноза, арабиноза, глюкоза и хедерагенин. Щелочным гидролизом **2** получен прогенин, идентичный гликозиду **1**.

Гликозиды **1** и **2**, по результатам гидролиза, ТСХ и спектральным данным аналогичны, соответственно, 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозиду [23, 24] и 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- α -*L*-

арабинопиранозил-28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозиду хедерагенина [24]. Наибольшее содержание в сырье установлено для гликозида **2**.

Предложенный способ позволяет получать гликозиды из плющей с большим выходом, чем ранее предложенные [1, 17, 23]. Также преимуществами данного способа выделения являются проведение экстракционных процессов в мягких условиях, исключая деструкцию гликозидов и образование артефактов, отсутствие необходимости в дорогостоящем оборудовании и малостадийность процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан способ получения преобладающих тритерпеновых гликозидов **1** и **2** из листьев плющей крымского, канарского и обыкновенного.
2. Выход сапонинов из растительного сырья составил 1,7–2,9 % (для гликозида **1**) и 3,5–4,9 % (для гликозида **2**).

Список литературы

1. Hostettmann K. Saponins / K. Hostettmann, A. Marston. – Cambridge: Cambridge University Press, 1995. – 548 p.
2. Зузук Б. М. Плющ вьющийся *Hedera helix* L. (аналитический обзор) / Б. М. Зузук, Р. В. Куцик, Л. И. Зузук // Провизор. – 2003. – № 12. – С. 13–14.
3. α -Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of β_2 -adrenergic receptors / A. Sieben, L. Prenner, T. Sorkalla [et al.] // Biochemistry. – 2009. – Vol. 48, № 15. – P. 3477–3482.
4. Boltshauser V. Wirkmechanismus von efeu entschlüsselt. Efeusaponine entfalten eine β -adrenerge Wirkung in den Atemwegen / V. Boltshauser // Phytotherapie. – 2006. – № 4. – S. 20–22.
5. Луценко Ю. О. Маркетингове та фармакоеконімічне дослідження ринку лікарських засобів України на основі плюща звичайного / Ю. О. Луценко, Г. Д. Гасюк, Р. Є. Дармограй // Клініч. фармац., фармакотер. та мед. стандартиз. – 2009. – № 1–2. – С. 170–174.
6. Синоверська О. Б. Ефективність препарату «Гербіон сироп плюща» у лікуванні дітей із гострим бронхітом / О. Б. Синоверська, С. В. Макян // Совр. педиатрия. – 2015. – № 1. – С. 50–56.
7. Колесник П. О. Оцінка ефективності препарату «Гербіон сироп плюща» залежно від терміну його призначення дітям з гострим простим бронхітом / П. О. Колесник, В. В. Петришак, С. В. Цяпеч // Совр. педиатрия. – 2015. – № 8. – С. 67–73.
8. Яковишин Л. А. Тритерпеновые гликозиды лекарственного препарата «Гедерин» / Л. А. Яковишин, В. И. Гришконец, И. А. Жолудь // Методы и объекты хим. анализа. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 119–123.
9. Когут Ю. Терапия кашля у детей с применением препаратов на растительной основе: отечественный опыт / Ю. Когут // Совр. педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 70–73.
10. Яковишин Л. О. Тритерпенові глікозиди лікарського препарату «Пектолван плющ» / Л. О. Яковишин, В. І. Гришконець, О. М. Корж // Фармац. журн. – 2010. – № 3. – С. 56–60.
11. Листок-вкладыш по медицинскому применению лекарственного средства гедехил. – Режим доступа: <http://ft.by/preparaty/product/view/1/181>.
12. Розничный рынок препаратов для устранения симптомов простуды и кашля (R05) в России и странах СНГ // Ремедиум. – 2007. – № 8. – С. 62–64.
13. Kemertelidze E. P. Biologically active compounds and original remedies from plants growing in Georgia / E. P. Kemertelidze // Bull. Georg. Natl. Acad. Sci. – 2007. – Vol. 175, № 1. – P. 91–96.

14. Хедерикс+ (Hederix+). Инструкция по применению фитокомплекса. ООО «Витаукт-пром» (Россия), свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.046250.11.11 от 04.11.2011.
15. Яковишин Л. А. Сапонины фитокомплекса «Хедерикс+» / Л. А. Яковишин, В. И. Гришковец, Е. Н. Корж // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2015. – Т. 1 (67), № 4. – С. 163–169.
16. Искендеров Г. Б. Химическое исследование тритерпеновых гликозидов ягод плюща обыкновенного / Г. Б. Искендеров, С. Ш. Мусаева // Химия растит. сырья. – 2015. – № 3. – С. 193–197.
17. Triterpenoid saponins from the leaves of *Hedera helix* / R. Elias, A. M. Diaz Lanza, E. Vidal-Ollivier [et al.] // J. Nat. Prod. – 1991. – Vol. 54, № 1. – P. 98–103.
18. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix* / E. Bedir, H. Kirmizipekmez, O. Sticher, I. Calis // Phytochemistry. – 2000. – Vol. 53, № 8. – P. 905–909.
19. Studies on nepalese crude drugs III. On the saponins of *Hedera nepalensis* K. Koch / H. Kizu, S. Kitayama, T. Nakatani [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1985. – Vol. 33, № 8. – P. 3324–3329.
20. Studies of the constituents of *Hedera rhombea* Bean. I. Glycosides of hederagenin / M. Shimizu, M. Arisawa, N. Morita [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1978. – Vol. 26, № 2. – P. 655–659.
21. Triterpenoid saponins from berries of *Hedera colchica* / V. Mshvildadze, R. Elias, R. Faure [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – Vol. 49, № 6. – P. 752–754.
22. Triterpenoid saponins from leaves of *Hedera pastuchowii* / V. Mshvildadze, R. Elias, R. Faure [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 2004. – Vol. 52, № 12. – P. 1411–1415.
23. 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. соедин. – 1987. – № 3. – С. 363–366.
24. Тритерпеновые гликозиды *Hedera canariensis* I. Строение гликозидов L-A, L-B₁, L-B₂, L-C, L-D, L-E₁, L-G₁, L-G₂, L-G₃, L-G₄, L-H₁, L-H₂ и L-I₁ из листьев *Hedera canariensis* / В. И. Гришковец, Д. Ю. Сидоров, Л. А. Яковишин [и др.] // Химия природ. соедин. – 1996. – № 3. – С. 377–383.
25. Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов с L-тирозином и их биологическая активность / Л. А. Яковишин, А. В. Лекарь, Е. В. Ветрова [и др.] // Biopolym. Cell. – 2012. – Т. 28, № 1. – С. 62–67.

THE METHOD OF ISOLATION OF IVY LEAVES MAIN TRITERPENE GLYCOSIDES

Yakovishin L. A.¹, Grishkovets V. I.²

¹Sevastopol State University, Sevastopol, Russia

²V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Triterpene glycosides from ivy *Hedera* L. (Araliaceae Juss.) are one of the most important plant saponins. Ivy leaves have been used in folk medicine in several centuries. Triterpene glycosides α -hederin (hederagenin 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -L-arabinopyranoside, glycoside **1**) and hederasaponin C (hederacoside C, hederagenin 3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -L-arabinopyranosyl-28-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -D-glucopyranoside, glycoside **2**) are dominant saponins in the most species of the ivy genus.

We isolated glycoside **1** and **2** from leaves of Canary ivy *Hedera canariensis* Willd., common ivy *Hedera helix* L. and Crimean ivy *Hedera taurica* Carr.

Leaves of Canary ivy *Hedera canariensis* Willd., common ivy *Hedera helix* L. and Crimean ivy *Hedera taurica* Carr. (Araliaceae Juss.) (each of 500.0 g dry weight) were comminuted and defatted with chloroform-benzene (9:1) (each of 3 × 5000 ml); the glycosides were extracted with 70 % aqueous 2-propanol (each of 5 × 5000 ml). The total extractive substances so obtained were separated on 4000 g of SiO₂ with elution by water-saturated chloroform-ethanol (2:1→1:1). This yielded the glycosides **1** and **2**. Additional purification of the glycosides by the elimination of phenolic compounds was implemented by chromatography on SiO₂ with elution by chloroform-ethanol (2:1) saturated with 10 % aqueous NH₃ (for glycoside **1**) and elution by chloroform-ethanol (1:1) saturated with aqueous 10 % NH₃ (for glycoside **2**). As a result we obtained glycosides **1** and **2** (in terms for dry plant raw materials respectively: for leaves of *Hedera taurica* – 1,9 % and 3,5 %, leaves of *Hedera helix* – 1,7 % and 3,9 %, and leaves of *Hedera canariensis* – 2,9 % and 4,9 %).

The structure of glycosides **1** and **2** was confirmed by chemical (acid and alkaline hydrolysis), physical (FTIR, ¹³C NMR, EIMS) methods and TLC analysis.

Keywords: triterpene glycosides, α -hederin, hederasaponin C, ivy, chromatography, FTIR spectroscopy, mass spectroscopy, NMR spectroscopy.

References

1. Hostettmann K., Marston A., *Saponins*, 548 p. (Cambridge University Press, Cambridge, 1995).
2. Zuzuk B. M., Kutsik R. V., Zuzuk L. I., Ivy creeping *Hedera helix* L. (analytical review), *Provizor*, 12, 13 (2003). (in Russ.).
3. Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Häberlein H., α -Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of β_2 -adrenergic receptors, *Biochemistry*, **48** (15), 3477 (2009).
4. Boltshauser V., Wirkmechanismus von efeu entschlüsselt. Efeusaponine entfalten eine β -adrenerge Wirkung in den Atemwegen, *Phytotherapie*, 4, 20 (2006).
5. Lutsenko Yu. O., Gasjuk A. D., Darmohray R. Ye., Marketing and pharmaco-economic investigations of the medicines, based on the *Hedera helix* content, in ukrainian market, *Clinic. Pharm., Pharmacother. & Med. Standardiz.*, 1–2, 170 (2009). (in Ukr.).
6. Synoverska O., Makjan M., The effectiveness of the drug herbion ivy syrup in the treatment of children with an acute bronchitis, *Sovr. Pediatriya*, 1, 50 (2015). (in Ukr.).
7. Kolesnyk P., Petrishchak V., Tsyapets S., Evaluation of efficacy of syrup «Herbion ivy extract» depending on the timing of its appointment to children with acute bronchitis, *Sovr. Pediatriya*, 8, 67 (2015). (in Ukr.).
8. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Zholud I. A., Triterpene glycosides of the medicinal preparation «Hederin», *Metody i Ob"ekty Himicheskogo Analiza*, **6** (2) 119 (2011). (in Russ.).
9. Kogut Yu., Cough therapy in children with plant-based drugs: domestic experience, *Sovr. Pediatriya*, 2, 70 (2013). (in Russ.).
10. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Korzh E. N., Triterpene glycosides of the medicinal preparation «Pectolvan *Hedera helix*», *Pharm. Zhurn.*, 3, 56 (2010). (in Ukr.).
11. Leaflet-liner for the medical use of the drug gedehil, Access mode: <http://ft.by/preparaty/product/view/1/181>. (in Russ.).
12. The retail market for drugs to eliminate the symptoms of colds and cough (R05) in Russia and CIS countries, *Remedium*, 8, 62 (2007). (in Russ.).
13. Kemertelidze E. P., Biologically active compounds and original remedies from plants growing in Georgia, *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci.*, **175** (1) 91 (2007).
14. *Hederix+*, Instructions for use of phytocomplex, Vitaut-prom (Russia), certificate of state registration № RU.77.99.11.003.E.046250.11.11 on 04. 11. 2011. (in Russ.).

15. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Korzh E. N., Saponins of the phytocomplex Hederix+, *Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **1** (4) 163 (2015). (in Russ.).
16. Iskenderov G. B., Musayeva S. Sh., Chemical investigation of triterpene glycosides of berries of common ivy, *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja*, **3**, 193 (2015). (in Russ.).
17. 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.*, **54** (1) 98 (1991).
18. Bedir E., Kirmizipekmez H., Sticher O., Calis I., Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*, *Phytochemistry*, **53** (8) 905 (2000).
19. Kizu H., Kitayama S., Nakatani T., Tomimori T., Namba T., Studies on nepalese crude drugs III. On the saponins of *Hedera nepalensis* K. Koch, *Chem. Pharm. Bull.*, **33** (8) 3324 (1985).
20. Shimizu M., Arisawa M., Morita N., Kizu H., Tomimori T., Studies of the constituents of *Hedera rhombea* Bean. I. Glycosides of hederagenin, *Chem. Pharm. Bull.*, **26** (2) 655 (1978).
21. Mshvildadze V., Elias R., Faure R., Debrauwer L., Dekanosidze G., Kemertelidze E., Balansard G., Triterpenoid saponins from berries of *Hedera colchica*, *Chem. Pharm. Bull.*, **49** (6) 752 (2001).
22. Mshvildadze V., Elias R., Faure R., Rondeau D., Debrauwer L., Dekanosidze G., Kemertelidze E., Balansard G., Triterpenoid saponins from leaves of *Hedera pastuchowii*, *Chem. Pharm. Bull.*, **52** (12) 1411 (2004).
23. 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.).
24. 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. Prirod. Soedin.*, **3**, 377 (1996). (in Russ.).
25. Yakovishin L. A., Lekar A. V., Vetrova E. V., Borisenko N. I., Borisenko S. N., Grishkovets V. I., Molecular complexes of the triterpene glycosides with L-tyrosine and their biological activity, *Biopolym. Cell.*, **28** (1) 62 (2012). (in Russ.).