

УДК 547.918:547.972:35:543.42

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КОМПЛЕКС КВЕРЦЕТИНА С ГЛИЦИРАМОМ: ПОЛУЧЕНИЕ И ИК-ФУРЬЕ-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Яковишин Л. А.¹, Корж Е. Н.¹, Гришковец В. И.²

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

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

Жидкофазным синтезом получен новый молекулярный комплекс состава 1:1, включающий флавонол кверцетин и глицирам (моноаммонийную соль тритерпенового гликозида глицирризиновой кислоты). Методом ИК-Фурье-спектроскопии показано, что при комплексообразовании между компонентами комплекса образуются водородные связи: $-C=O_{GC} \cdots H-O_{Quer}$ и $-(H)O \cdots H-O-$.

Ключевые слова: кверцетин, глицирризиновая кислота, глицирам, супрамолекулярный комплекс, ИК-Фурье-спектроскопия.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время интенсивно изучаются биологически активные вещества полифенольной природы [1–3]. Повышенный интерес к данным соединениям обусловлен широким спектром их биологического действия, поэтому они нашли применение в фармации, функциональном питании и косметике [1–6].

Кверцетин (Quer; рис. 1) – это один из самых известных флавонолов, являющийся агликоном рутина. Quer содержится в винограде, гречихе, яблоках, чае, цитрусовых, чернике, ежевике и других растениях [7]. Quer и рутин обладают Р-витаминной активностью. Они уменьшают проницаемость и ломкость капилляров [4]. Quer также проявляет антиоксидантное, противовоспалительное, спазмолитическое, антисклеротическое, диуретическое и противоопухолевое действие [4, 7–9].

На основе Quer и рутина разработаны лекарственные препараты [4]. Однако Quer обладает низкой растворимостью в воде [10]. Терапевтическое действие ряда полифенольных веществ ограничивается их биодоступностью [8]. Установлено, что растворимость, биодоступность и стабильность фармсубстанций может быть существенно повышена за счет их молекулярного капсулирования тритерпеновыми сапонинами [11–16]. Для этих целей наиболее широко рассмотрен главный тритерпеновый сапонин солодки глицирризиновая кислота (3-*O*- β -D-глюкуронопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- β -D-глюкуронопиранозид глицирретиновой кислоты) и ее моноаммонийная соль глицирам (GC; рис. 1), которая является лекарственным средством и пищевой добавкой [11–16]. GC проявляет

гепатопротекторное, противовоспалительное, антиаллергическое и отхаркивающее действие [15–17], а также используется в качестве подсластителя и пенообразователя [18].

Не смотря на то, что к настоящему времени разработано множество биологически активных добавок и концентратов, включающих полифенолы, фармацевтические композиции на основе бинарных молекулярных комплексов, полученных из индивидуальных полифенолов и сапонинов, еще не описаны. Одной из актуальных задач современной фармацевтической и медицинской химии является поиск инновационных отечественных лекарственных средств. Поэтому получение новых потенциальных кандидатов, обладающих высокой терапевтической активностью, актуально для современного дизайна лекарств.

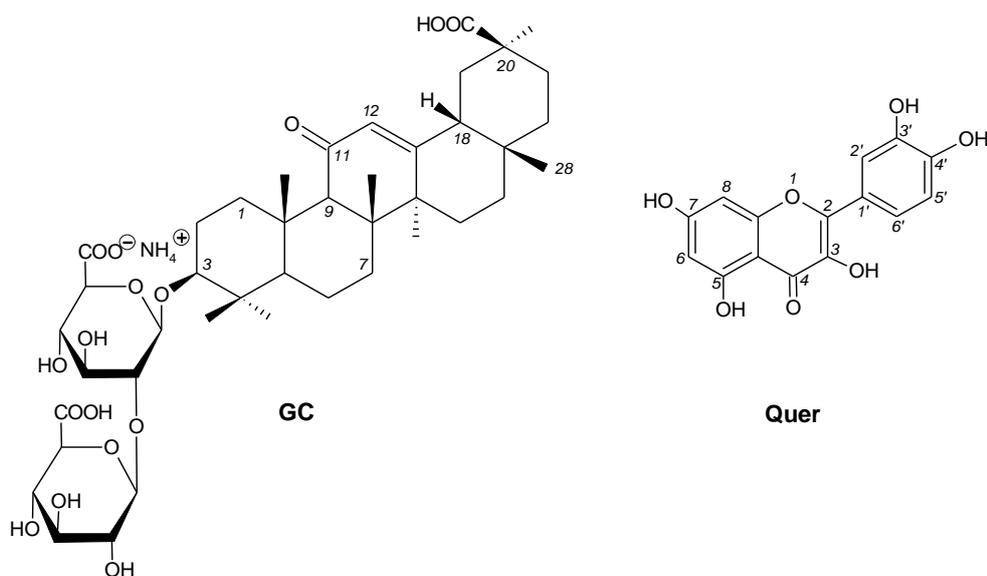


Рис. 1. Моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам, GC) и кверцетин (Quer).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали образец GC (Calbiochem, США; чистота $\geq 95\%$ по ВЭЖХ) и Quer (Рехим, чда) без предварительной подготовки.

Комплекс GC с Quer препаративно получали жидкофазным способом. Для этого смешивали по 1 ммоль GC и Quer с 50 мл смеси 96% водного этанола с хлороформом, взятых в соотношении 1:1 по объему. Смеси выдерживали при 50 °C в течение 1,5 ч при постоянном перемешивании. Органические растворители отгоняли в вакууме.

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

(нарушенного полного внутреннего отражения) с алмазным элементом и встроенным мини-монитором (верхнее расположение образца) в области 4000–550 см⁻¹ (спектральное разрешение 4 см⁻¹; 25 сканов). Для работы с ИК-спектрометром ФТ-801 использовали программу ZaIR 3.5 (СИМЕКС, Россия).

ИК-спектр Quer (ν , см⁻¹): 3400 (ОН), 3261 (ОН), 2990 (СН), 2901 (СН), 2843 (СН), 2782 (СН), 2707 (СН), 1660 (С=О), 1607 (С=C_{Ar}), 1562 (С=C_{Ar}), 1518 (С=C_{Ar}), 1461 (С=C_{Ar}), 1448 (С=C_{Ar}), 1407 (С-ОН), 1380 (С-ОН), 1317 (СН_{Ar}), 1258 (С-О-С, С-ОН), 1197 (С-О-С, С-ОН), 1167 (С-О-С, С-ОН), 1130 (С-О-С, С-ОН), 1092 (С-О-С, С-ОН), 1013 (С-О-С, С-ОН), 941 (СН_{Ar}), 864 (СН_{Ar}), 841 (СН_{Ar}), 819 (СН_{Ar}), 794 (СН_{Ar}), 721 (СН_{Ar}), 679 (СН_{Ar}), 670 (ОН), 638 (СН_{Ar}), 602 (СН_{Ar}).

ИК-спектр GC (ν , см⁻¹): 3210 (ОН, NH), 2928 (СН), 2862 (СН), 1719 (С=О), 1701 (С=О), 1640 (C(11)=O, C=C), 1587 (COO⁻), 1451 (СН₂, СН₃), 1423 (NH₄⁺), 1413 (COO⁻), 1389 (СН), 1358 (СН), 1351 (СН), 1308 (СН), 1260 (СН), 1212 (СН), 1164 (С-О-С, С-ОН), 1035 (С-О-С, С-ОН), 980 (=СН).

ИК-спектр комплекса GC с Quer (ν , см⁻¹): 3406 (ОН), 3205 (ОН, NH), 2927 (СН), 2862 (СН), 1722 (С=O_{GC}), 1692 (С=O_{GC}), 1658 (С=O_{Quer}), 1641 (C(11)=O_{GC}, C=C_{GC}), 1611 (С=C_{Ar}), 1592 (COO⁻), 1566 (С=C_{Ar}), 1511 (С=C_{Ar}), 1461 (С=C_{Ar}), 1450 (С=C_{Ar}, СН₂, СН₃), 1425 (NH₄⁺), 1410 (COO⁻), 1380 (СН), 1358 (СН), 1343 (СН), 1309 (СН), 1260 (С-О-С, С-ОН, СН), 1209 (СН), 1199 (С-О-С, С-ОН), 1165 (С-О-С, С-ОН), 1029 (С-О-С, С-ОН), 978 (=СН), 945 (СН_{Ar}), 866 (СН_{Ar}), 840 (СН_{Ar}), 818 (СН_{Ar}), 791 (СН_{Ar}), 719 (СН_{Ar}), 679 (СН_{Ar}), 669 (ОН), 635 (СН_{Ar}), 598 (СН_{Ar}).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярный комплекс GC с Quer получали в жидкой фазе. Для этого твердые образцы GC и Quer, взятые в молярном соотношении 1:1, смешивали с органическим растворителем, содержащим 96 % водный этанол и хлороформ. После инкубирования смеси растворитель удаляли и получали комплекс в виде твердой субстанции. Для анализа молекулярного комплексообразования использовали метод ИК-Фурье-спектроскопии с приставкой НПВО. ИК-спектроскопия является одним из наиболее часто используемых неразрушающих физических методов для анализа молекулярных комплексов веществ [19]. Она позволяет подтвердить факт взаимодействия веществ при молекулярном комплексообразовании и выявить функциональные группы в их молекулах, ответственных за связывание. Приставка НПВО дает возможность проводить анализ без специальной пробоподготовки, что существенно ускоряет исследование.

В ИК-спектре Quer в области 3400–3300 см⁻¹ обнаружена широкая интенсивная полоса с несколькими максимумами (3400 и 3261 см⁻¹), вызванная поглощением валентных колебаний ассоциированных фенольных ОН-связей (рис. 2). Валентные колебания СН-связей найдены при 3000–2700 см⁻¹. Интенсивная полоса поглощения валентных колебаний связи С=О в молекуле Quer находится при 1660 см⁻¹.

Полосы валентных колебаний ароматических колец Quer наблюдаются в области 1600–1400 см⁻¹ (интенсивные полосы при 1607, 1562, 1518, 1461 и 1448 см⁻¹). В области 1400–1300 см⁻¹ находятся полосы плоских деформационных колебаний связей С-ОН фенолов. Валентные колебания связей С-О (в группах

C–O–C и C–OH) проявляются в области 1200–1000 см^{-1} . Наиболее интенсивная полоса найдена при 1013 см^{-1} . В области 900–600 см^{-1} наблюдаются многочисленные полосы поглощения, вызванные неплоскими деформационными колебаниями связей C–H ароматических колец Quer. Также в этой области при 670 см^{-1} идентифицирована широкая полоса неплоских деформационных колебаний фенольных связей OH.

В ИК-спектре GC присутствуют сигналы, относящиеся к валентным колебаниям связей C=O в составе карбоксильных групп (1719 и 1701 см^{-1}), и C=O, сопряженной с двойной связью (1640 см^{-1}). Полоса асимметричных валентных колебаний связи C=O в COO^- найдена при 1587 см^{-1} . Валентные колебания связей CO в составе групп C–O–C и C–OH углеводной части GC проявляются в виде множества полос поглощения в области 1200–1000 см^{-1} с главным максимумом при 1035 см^{-1} . Частоты полос поглощения деформационных колебаний связей CH находятся в области 1400–1200 см^{-1} . Широкий пик при 3210 см^{-1} связан с валентными колебаниями связей OH и NH в молекуле GC. Полосы частот поглощения валентных колебаний CH-связей GC имеют максимумы при 2928 и 2862 см^{-1} .

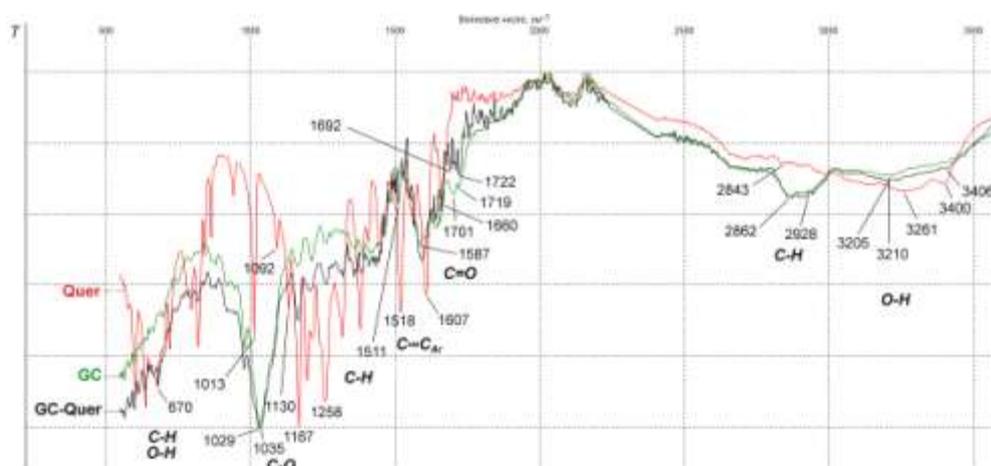


Рис. 2. ИК-спектры GC, Quer и их молекулярного комплекса (приставка НПВО).

При комплексообразовании с GC у Quer наблюдается сдвиг полосы поглощения валентных колебаний связей OH с 3261 см^{-1} на -56 см^{-1} , указывающий на образование водородной связи. При этом у GC изменение частоты поглощения ν_{OH} при 3210 см^{-1} составило только -5 см^{-1} .

Частота полосы поглощения валентных колебаний связей C–OH у Quer при 1013 см^{-1} в комплексе изменяется до 1029 см^{-1} , а у GC – с 1035 см^{-1} до 1029 см^{-1} . Полоса при 1130 см^{-1} у индивидуального Quer в спектре его комплекса с GC не

обнаружена, а полоса при 1092 см^{-1} , очевидно, перекрыта интенсивной полосой при 1029 см^{-1} .

Частота полосы поглощения валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ у Quer при 1660 см^{-1} при комплексообразовании с GC практически не изменилась, однако одна из полос поглощения $\text{C}=\text{O}$ в карбоксильных группах у GC (при 1701 см^{-1}) испытывает низкочастотный сдвиг на 9 см^{-1} . Этот факт указывает на ее участие в межмолекулярном связывании с Quer посредством образования водородной связи. Ранее подобные изменения в ИК-спектрах неоднократно наблюдались при комплексообразовании для группы $\text{C}=\text{O}$ у глицирризиновой кислоты [20], GC [21] и тритерпенового гликозида плюща α -хедерина [22].

Таким образом, изменения в ИК-спектрах указывают на образование между молекулами GC и Quer водородной связи $-\text{C}=\text{O}_{\text{GC}}\cdots\text{H}-\text{O}_{\text{Quer}}$. Кроме того, водородная связь может образоваться и между гидроксильными группами компонентов комплекса: $-(\text{H})\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-$.

При сопоставлении ИК-спектров индивидуальных компонентов и их комплекса GC–Quer найдены изменения некоторых частот полос поглощения колебаний $\text{C}-\text{H}$ связей у GC ($1389\rightarrow 1380\text{ см}^{-1}$ и $1351\rightarrow 1343\text{ см}^{-1}$), а также частот полос поглощения колебаний ароматических колец Quer ($1607\rightarrow 1611\text{ см}^{-1}$, $1562\rightarrow 1566\text{ см}^{-1}$ и $1518\rightarrow 1511\text{ см}^{-1}$). Смещения указанных полос могут быть вызваны гидрофобными взаимодействиями GC с Quer.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Жидкофазным способом в среде органических растворителей получен новый молекулярный комплекс GC и Quer состава 1:1.
2. Методом ИК-Фурье-спектроскопии показано, что между компонентами комплекса образуются водородные связи вида $-\text{C}=\text{O}_{\text{GC}}\cdots\text{H}-\text{O}_{\text{Quer}}$ и $-(\text{H})\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}-$. Возможно, что при комплексообразовании имеют место и гидрофобные взаимодействия.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-43-920002 р_а).

Список литературы

1. Биологически активные свойства полифенолов винограда и вина / Ю. А. Огай, В. А. Загоруйко, И. В. Богдельников [и др.] // «Магарач». Виноградарство и виноделие. – 2000. – № 4. – С. 25–26.
2. Адамень Ф. Ф. Наука и опытное дело как основа развития аграрного производства Крыма / Ф. Ф. Адамень, Ю. В. Плугатарь, А. Ф. Сташкина. – Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2015. – 252 с.
3. Матвеева Т. В. Физиологически функциональные пищевые ингредиенты для хлебобулочных и кондитерских изделий: монография / Т. В. Матвеева, С. Я. Корячкина. – Орел: ФГБОУ ВПО «Госуниверситет – УНПК», 2012. – 947 с.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М. Д. Машковский. – [13-е изд.]. – Харьков: Горсинг, 1997. – Т. 2. – 592 с.

5. Бондакова М. В. Получение и использование экстракта красящих веществ винограда в косметических продуктах / М. В. Бондакова, С. Н. Бутова, С. Ю. Солдатова // Вестник Нижневартовского государственного университета. – 2015. – № 1. – С. 56–62.
6. Биологически активные вещества винограда и их использование в косметических продуктах / Бондакова М. В., Петриченко В. Н., Солдатова С. Ю., Бутова С. Н. // Аграрная Россия. – 2016. – № 3. – С. 25–29.
7. Биологически активные вещества растительного происхождения: в 3 т. / Отв. ред. В. Ф. Семихов. – М.: Наука, 2001. – Т. 1. – 350 с.
8. Boots A. W. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical / A. W. Boots, G. R. M. M. Haenen, A. Bast // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 585, № 2–3. – P. 325–337.
9. Dietary wine phenolics catechin, quercetin, and resveratrol efficiently protect hypercholesterolemic hamsters against aortic fatty streak accumulation / C. Auger, P. L. Teissedre, P. Gérard [et al.] // J. Agric. Food Chem. – 2005. – Vol. 53, № 6. – P. 2015–2021.
10. Solubility and solution thermodynamic properties of quercetin and quercetin dihydrate in subcritical water / K. Srinivas, J. W. King, L. R. Howard, J. K. Monrad // J. Food Eng. – 2010. – Vol. 100, № 2. – P. 208–218.
11. 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.
12. Толстикова Т. Г. На пути к низкодозным лекарствам / Т. Г. Толстикова, А. Г. Толстиков, Г. А. Толстиков // Вестник РАН. – 2007. – Т. 77, № 10. – С. 867–874.
13. Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов плюща и солодки с доксорубицином / Л. А. Яковишин, В. И. Гришковец, А. В. Клименко [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2014. – Т. 48, № 6. – С. 37–40.
14. Polyakov N. E. Glycyrrhizic acid as a novel drug delivery vector: synergy of drug transport and efficacy / N. E. Polyakov, T. V. Leshina // Open Conf. Proc. J. – 2011. – Vol. 2. – P. 64–72.
15. 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, 2018. – Vol. 55. – Chapter 11. – P. 351–383.
16. Солодка: Биоразнообразие, химия, применение в медицине / Г. А. Толстиков, Л. А. Балтина, В. П. Гранкина [и др.]. – Новосибирск: Гео, 2007. – 311 с.
17. Hayashi H. Economic importance of licorice / H. Hayashi, H. Sudo // Plant Biotechnol. – 2009. – Vol. 26. – P. 101–104.
18. Сарафанова Л. А. Пищевые добавки: Энциклопедия / Л. А. Сарафанова. – [2-е изд., испр. и доп.]. – СПб.: ГИОРД, 2004. – 808 с.
19. Хобза П. Межмолекулярные комплексы / П. Хобза, Р. Заградник. – М.: Мир, 1989. – 376 с.
20. Комплексы β-глицирризиновой кислоты с нестероидными противовоспалительными средствами как новые транспортные формы / Г. А. Толстиков, Л. А. Балтина, Ю. И. Муринов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1991. – Т. 25, № 2. – С. 29–32.
21. Яковишин Л. А. Супрамолекулярный комплекс моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама) с кофеином / Л. А. Яковишин, В. И. Гришковец, Е. Н. Корж // Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2017. – Т. 3 (69), № 3. – С. 270–277.
22. Яковишин Л. А. Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов плюща с β-циклодекстрином / Л. А. Яковишин // Химия растит. сырья. – 2015. – № 1. – С. 83–87.

MOLECULAR COMPLEX OF QUERCETIN WITH GLYCYRAM: PREPARATION AND IR FOURIER SPECTROSCOPIC ANALYSIS

Yakovishin L. A.¹, Korzh E. N.¹, Grishkovets V. I.²

¹*Sevastopol State University, Sevastopol, Crimea, Russia*

²*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation*

E-mail: chemseventu@rambler.ru

Quercetin (Quer) is one of the most famous flavonols, being an aglycone of rutin. Quer was founded in grapes, buckwheat, apples, tea, citrus, bilberries, blackberries, and other plants. Quer and rutin have P-vitamin activity. They reduce permeability and fragility of capillaries. Quer also exhibits antioxidant, anti-inflammatory, antispasmodic, antisclerotic, diuretic, and antitumor effects. Glycyram (monoammonium glycyrrhizinate, GC) is an anti-inflammatory and antiallergic drug.

The synthesis of new molecular complex of Quer with GC was carried out in the liquid phase (in a mixture of 96 % aqueous ethanol and chloroform at a ratio of 1:1, v/v). The components were taken in 1:1 molar ratio. The obtained mixture was incubated at 50 °C for 1.5 h with continuous stirring. The organic solvents were then removed by vacuuming.

The complexation was studied by ATR FTIR spectroscopy with diamond crystal plate. The frequency of the absorption band of C=O stretching vibrations in the GC carboxyl group has changed by -9 cm^{-1} . It indicates the formation of a hydrogen bond – C=O...H–O–.

The spectrum of the GC–Quer complex exhibited a low-frequency shift of the absorption bands of OH bonds stretching vibrations in Quer from $3261\text{ to }3205\text{ cm}^{-1}$, and in GC – from $3210\text{ to }3205\text{ cm}^{-1}$. This confirms the formation of hydrogen bonds. The frequency of the absorption band of C=O stretching vibrations in Quer molecule was not changed.

By complexation there are some changes in the frequency absorption band of CH bonds of GC ($1389\rightarrow 1380\text{ cm}^{-1}$, and $1351\rightarrow 1343\text{ cm}^{-1}$) as well as the frequencies of absorption bands of vibrations of Quer aromatic rings ($1607\rightarrow 1611\text{ cm}^{-1}$, $1562\rightarrow 1566\text{ cm}^{-1}$, and $1518\rightarrow 1511\text{ cm}^{-1}$). This fact may indicate the presence of hydrophobic contacts.

Keywords: quercetin, glycyrrhizic acid, glycyram, supramolecular complex, FTIR spectroscopy.

References

1. Ogay Yu. A., Zagoruiko V. A., Bogadelnikov I. V., Bogdanov N. N., Veremeeva R. E., Mizin V. I., Biologically active properties of polyphenols of grapes and wine, “*Magarach*”. *Viticulture and Enology*, 4, 25 (2000). (in Russ.).
2. Adamen F. F., Plugatar Yu. V., Stashkina A. F., *Science and experimental business as the basis for the development of agricultural production in the Crimea*, 252 p. (ARIAL, Simferopol, 2015). (in Russ.).
3. Matveeva T. V., Koryachkina S. Ya., *Physiologically functional food ingredients for bakery and confectionery: monograph*, 947 p. (Gosuniversitet - UNPK, Orel, 2012) (in Russ.).
4. Mashkovskii M. D., *Drugs*, 2 vols., 13 ed., 2, 592 p. (Torsing, Kharkov, 1997). (in Russ.).

5. Bondakova M. V., Butova S. N., Soldatova S. Yu., Collecting and using grape extract as a colorant in cosmetic products, *Bull. of Nizhnevartovsk State University*, 1, 56 (2015). (*in Russ.*)
6. Bondakova M. V., Petrichenko V. N., Soldatova S. Yu., Butova S. N., Biologically active substances of grapes and their use in cosmetic products, *Agrarian Russia*, 3, 25 (2016). (*in Russ.*)
7. *Biologically active substances of vegetable origin*, 3 vols., edited by V.F. Semihov, 1, 350 p. (Nauka, Moscow, 2001). (*in Russ.*)
8. Boots A. W., Haenen G. R. M. M., Bast A., Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical, *Eur. J. Pharmacol.*, **585** (2–3) 325 (2008).
9. Auger C., Teissedre P. L., Gérain P., Lequeux N., Bornet A., Serisier S., Besançon P., Caporiccio B., Cristol J. P., Rouanet J. M., Dietary wine phenolics catechin, quercetin, and resveratrol efficiently protect hypercholesterolemic hamsters against aortic fatty streak accumulation, *J. Agric. Food Chem.*, **53** (6) 2015 (2005).
10. Srinivas K., King J. W., Howard L. R., Monrad J. K., Solubility and solution thermodynamic properties of quercetin and quercetin dihydrate in subcritical water, *J. Food Eng.*, **100** (2) 208 (2010).
11. 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).
12. Tolstikova T. G., Tolstikov A. G., Tolstikov G. A., On the way to low-dose drugs, *Vestnik RAN*, **77** (10), 867 (2007). (*in Russ.*)
13. 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.*)
14. Polyakov N. E., Leshina T. V., Glycyrrhizic acid as a novel drug delivery vector: synergy of drug transport and efficacy, *Open Conf. Proc. J.*, **2**, 64 (2011).
15. 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**, p. 351–383 (Elsevier, Amsterdam, 2018).
16. Tolstikov G. A., Baltina L. A., Grankina V. P., Kondratenko R. M., Tolstikova T. G., *Licorice: Biodiversity, chemistry, and application in medicine*, 311 p. (Geo, Novosibirsk, 2007). (*in Russ.*)
17. Hayashi H., Sudo H., Economic importance of licorice, *Plant Biotechnol.*, **26**, 101 (2009).
18. Sarafanova L. A., *Nutritional supplements: encyclopedia*, 2 ed., 808 p. (GIORD, St. Petersburg, 2004). (*in Russ.*)
19. Hobza P., Zagradnik R., *Intermolecular complexes*, 376 p. (Mir, Moscow, 1989). (*in Russ.*)
20. Tolstikov G. A., Baltina L. A., Murinov Yu. I., Davydova V. A., Tolstikova T. G., Bondarev A. I., Zarudy F. S., Lazareva D. N., Complexes of β -glycyrrhizic acid with nonsteroidal antiinflammatory drugs as novel transport forms, *Khim.-Farm. Zhurn.*, **25** (2) 29 (1991). (*in Russ.*)
21. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Korzh E. N., Supramolecular complex of monoammonium salt of glycyrrhizic acid (glycyram) with caffeine, *Scientific Notes of V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **3** (3) 270 (2017). (*in Russ.*)
22. Yakovishin L. A., Molecular complexes of ivy triterpene glycosides with β -cyclodextrin, *Khim. Rastit. Syr'ja*, 1, 83 (2015). (*in Russ.*)