

УДК 543.42:615.074:547.918

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПЛЮЩА: ИК-ФУРЬЕ-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Яковишин Л. А.¹, Бажан П. И.¹, Ратников В. Д.¹, Гришкова 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

Проведен ИК-Фурье-спектроскопический анализ лекарственных препаратов Геделикс, Проспан, Пектолван плющ и Гедерин плющ, а также фитокомплекса Хедерикс+ на основе листьев плюща обыкновенного *Hedera helix* L. (Araliaceae Juss.). Установлено, что в ИК-спектрах препаратов имеются одинаковые полосы поглощения, но наблюдаются некоторые отличия в их количестве, интенсивности и положении. Наиболее схожи ИК-спектры у препаратов Геделикс, Пектолван и Гедерин.

Ключевые слова: плющ обыкновенный, Геделикс, Проспан, Пектолван плющ, Гедерин плющ, Хедерикс+, хедерасопонин С, ИК-Фурье-спектроскопия.

ВВЕДЕНИЕ

Плющ обыкновенный *Hedera helix* L. (Araliaceae Juss.) издавна применяется для лечения кашля [1, 2]. Фармакологический эффект лекарственных препаратов на основе листьев плюща обыкновенного объясняется наличием тритерпеновых гликозидов [1, 3]. Среди сапонинов листьев плюща преобладает тритерпеновый гликозид хедерасопонин С (гедерасопонин С, хедеракозид С, гедеракозид С, 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*-глюкопиранозид хедерагенина; рис. 1) [1].

На основе листьев плюща обыкновенного выпускается несколько лекарственных препаратов [1, 2, 4]. Это монокомпонентные препараты Геделикс (Германия) [2, 4, 5–7], Проспан (Германия) [1, 2, 4, 8, 9], Пектолван плющ (Украина) [10–12] и Гедерин плющ (Украина) [4, 13, 14]. Разработан российский комбинированный 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.) [15, 16]. В России и странах СНГ препараты на основе листьев плюща являются одними из наиболее популярных лекарственных средств для лечения кашля [17, 18]. Недавно сообщалось, что по объему продаж среди препаратов плюща лидирует Геделикс [18]. Ему немного уступает Проспан.

В настоящее время для фармацевтического анализа лекарственных препаратов и субстанций широко используют различные физико-химические и физические

методы исследования [19]. В частности, тритерпеновые гликозиды в экстрактах плюща определяют методами ТСХ или ВЭЖХ (согласно Европейской Фармакопеи 8.0) [20]. С помощью данных методов также чаще всего проводится и фарманализ готовых лекарственных форм на основе листьев *Hedera helix* [6, 7, 14]. ИК-Фурье-спектроскопия начала активно использоваться для оценки лекарственного растительного сырья [21, 22]. Она нашла широкое применение и для анализа отдельных тритерпеновых гликозидов и их молекулярных комплексов с различными биологически активными веществами [23, 24]. Однако метод ИК-Фурье-спектроскопии еще недостаточно задействован для фармацевтического анализа лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе.

Данная статья посвящена сравнительному ИК-спектроскопическому анализу лекарственных средств и фитокомплекса на основе листьев плюща обыкновенного и соотнесению его результатов с их составом.

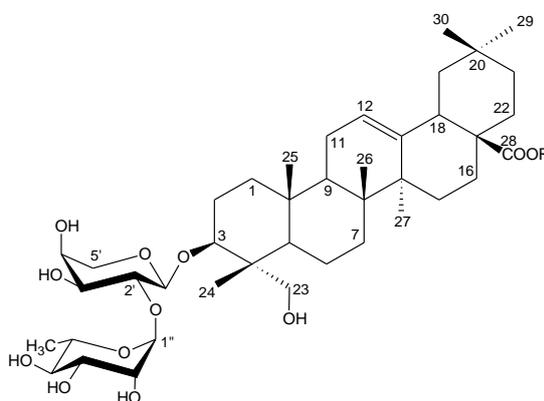


Рис. 1. Строение хедерасапони́на С – главного тритерпенового гликозида листьев плюща обыкновенного ($R = \leftarrow\beta\text{Glc}p-(6\leftarrow 1)-\beta\text{Glc}p-(4\leftarrow 1)-\alpha\text{Rhap}$).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали образцы следующих лекарственных средств: Геделикс капли для приема внутрь (производитель Krewel Meuselbach, Германия), Проспан сироп от кашля (производитель Engelhard Arzneimittel, Германия), Пектолван плющ сироп (производитель «Фармак», Украина), Гедерин плющ сироп (производитель ООО «ДКП «Фармацевтическая фабрика», Украина) и фитокомплекса Хедерикс+ (производитель ООО «Витаукт-пром», Россия).

Гликозид хедерасапони́н С был выделен из листьев плющей обыкновенного *Hedera helix* L. и канарского *Hedera canariensis* Willd. (*Araliaceae* Juss.). Его строение устанавливали химическими (кислотный и щелочной гидролиз, метилирование диазометаном) и физическими (спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C) методами [25, 26].

Все ИК-спектры сняты на ИК-Фурье-спектрометре ФТ-801 (СИМЕКС, Россия). Для лекарственных средств использовали специальную жидкостную кювету с регулируемой толщиной слоя исследуемой жидкости (СИМЕКС, Россия). Спектры получены в области 4000–550 см⁻¹ (спектральное разрешение 4 см⁻¹; 50 сканов). ИК-спектр хедерасапониина С получен с помощью универсальной оптической приставки 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 препарата Геделикс (ν , см⁻¹): 3363 (ОН), 2970 (СН), 2934 (СН), 2885 (СН), 1651 (Н–О–Н, С=О, С=C), 1455 (СН), 1415 (СН), 1379 (СН), 1337 (СН), 1292 (СН), 1235 (СН), 1141 (С–О–С, С–ОН), 1079 (С–О–С, С–ОН), 1044 (С–О–С, С–ОН), 924 (моносахаридное кольцо), 839 (СН), 657 (Н–О–Н, ОН).

ИК-спектр препарата Проспан (ν , см⁻¹): 3382 (ОН), 2939 (СН), 2897 (СН), 1648 (Н–О–Н, С=О, С=C), 1418 (СН), 1319 (СН), 1219 (СН), 1083 (С–О–С, С–ОН), 1046 (С–О–С, С–ОН), 928 (моносахаридное кольцо), 889 (СН), 750 (моносахаридное кольцо), 616 (Н–О–Н, ОН).

ИК-спектр препарата Пектолван плющ (ν , см⁻¹): 3384 (ОН), 2975 (СН), 2937 (СН), 2885 (СН), 1650 (Н–О–Н, С=О, С=C), 1459 (СН), 1415 (СН), 1380 (СН), 1337 (СН), 1294 (СН), 1235 (СН), 1137 (С–О–С, С–ОН), 1080 (С–О–С, С–ОН), 1044 (С–О–С, С–ОН), 992 (СН), 924 (моносахаридное кольцо), 839 (СН), 682 (Н–О–Н, ОН).

ИК-спектр препарата Гедерин (ν , см⁻¹): 3384 (ОН), 2977 (СН), 2941 (СН), 2895 (СН), 1643 (Н–О–Н, С=О, С=C), 1457 (СН), 1412 (СН), 1338 (СН), 1294 (СН), 1235 (СН), 1134 (С–О–С, С–ОН), 1082 (С–О–С, С–ОН), 1044 (С–О–С, С–ОН), 923 (моносахаридное кольцо), 838 (СН), 683 (Н–О–Н, ОН).

ИК-спектр фитокомплекса Хедерикс+ (ν , см⁻¹): 3403 (ОН), 2942 (СН), 2895 (СН), 1653 (Н–О–Н, С=О, С=C), 1457 (СН), 1419 (СН), 1084 (С–О–С, С–ОН), 1046 (С–О–С, С–ОН), 669 (Н–О–Н, ОН).

ИК-спектр хедерасапониина С (ν , см⁻¹): 3329 (ОН), 2918 (СН), 1722 (С=О), 1630 (С=C), 1461 (СН), 1433 (СН), 1380 (СН), 1357 (СН), 1342 (СН), 1255 (СН), 1231 (СН), 1201 (СН), 1024 (С–О–С, С–ОН), 983 (=СН), 912 (моносахаридное кольцо), 835 (СН), 812 (СН), 779 (моносахаридное кольцо).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В состав всех препаратов входят экстракты листьев плюща, содержащие комплексы тритерпеновых гликозидов, среди которых преобладает хедерасапониин С. Среди вспомогательных веществ широко используются многоатомные спирты, являющиеся загустителями и стабилизаторами и обладающие сладким вкусом (глицерин Е422, пропиленгликоль Е1520, сорбит Е420), консервант сорбат калия Е202, загуститель и стабилизатор ксантановая камедь Е415, регулятор кислотности и консервант лимонная кислота Е330 и ароматизаторы (табл. 1).

Наличие в составе препаратов воды, сапонинов, многоатомных спиртов, полисахаридов, карбоновых кислот и их солей определяют характерный вид их ИК-

спектров (рис. 2). В ИК-спектрах всех препаратов наблюдаются широкие интенсивные полосы валентных колебаний ОН-связей в области 3360–3400 см⁻¹.

Связи СН поглощают в области около 2900 см⁻¹ (валентные колебания). В области 1400–1200 см⁻¹ находятся полосы поглощения деформационных колебаний СН-связей.

Таблица 1

Лекарственные препараты и фитокомплекс на основе листьев плюща обыкновенного *Hedera helix* L.

№ п/п	Название и производитель	Состав	Литература
1	Геделикс капли для приема внутрь (Krewel Meuselbach, Германия)	Действующее вещество: экстракт листьев плюща (0,04 г/мл). Вспомогательные вещества: пропиленгликоль, глицерин, ароматизатор (масло аниса звездчатого, масло эвкалиптовое, левоментол), масло мяты перечной	[5]
2	Проспан сироп от кашля (Engelhard Arzneimittel, Германия)	Действующее вещество: сухой экстракт листьев плюща (7 мг/мл). Вспомогательные вещества: сорбат калия, лимонная кислота, сорбит, ксантановая камедь, ароматизатор вишневым, вода очищенная	[8]
3	Пектолван плющ сироп (Фармак, Украина)	Действующее вещество: сухой экстракт листьев плюща (7 мг/мл). Вспомогательные вещества: цитрат натрия, лимонная кислота, сорбит, сорбат калия, ксантановая камедь, ароматизатор пищевой «Вишня 667» (растворитель пропиленгликоль), вода очищенная	[10, 12]
4	Гедерин плющ сироп (Фармацевтическая фабрика, Житомир, Украина)	Действующее вещество: сухой экстракт листьев плюща (4,5 мг/мл; содержание хедерасопонина С – 14,5 %). Вспомогательные вещества: сорбит, ксантановая камедь, натрия карбоксиметилцеллюлоза, сорбат калия, ароматизатор, вода очищенная	[13, 14]
5	Фитокомплекс Хедерикс+ (Витаукт-пром, Россия)	Активные компоненты: полиэкстракт (листья мать-и-мачехи обыкновенной <i>Tussilago farfara</i> L. 0,12 г/мл, травы тимьяна ползучего <i>Thymus serpyllum</i> L. 0,12 г/мл, листьев плюща обыкновенного 0,06 г/мл). Вспомогательные вещества: сорбит, сорбат калия, лимонная кислота, вода очищенная	[15]

Интенсивные полосы поглощения валентных колебаний связей С–О в группах С–ОН и С–О–С обнаруживаются при 1084–1079 см⁻¹ и при 1044 или 1046 см⁻¹. При этом полоса 1044 см⁻¹ в спектрах Геделикса, Пектолвана и Гедерина более

интенсивна, чем при 1079–1082 см^{-1} , а в спектре Проспана, наоборот, полоса 1083 см^{-1} более интенсивна, чем 1046 см^{-1} . В спектре Хедерикса+ полосы при 1084 и 1046 см^{-1} имеют примерно одинаковую интенсивность. В ИК-спектрах препаратов Геделикс, Пектолван и Гедерин для связей С–О найдены дополнительные менее интенсивные полосы поглощения при 1141, 1137 и 1134 см^{-1} , соответственно. В спектре индивидуального хедерасопина С указанные выше полосы колебаний найдены при 3329 см^{-1} (валентные колебания О–Н) и 1024 см^{-1} (валентные колебания С–О в группах С–ОН и С–О–С).

В области 1650–1640 см^{-1} в спектрах всех препаратов имеется достаточно интенсивная полоса поглощения, отнесенная к деформационным колебаниям молекул воды. В этой же области поглощают связи С=О и С=C. Кроме того, в области 680–620 см^{-1} идентифицирована широкая полоса неплоских деформационных колебаний ассоциированных связей О–Н органических компонентов препаратов и деформационных колебаний воды.

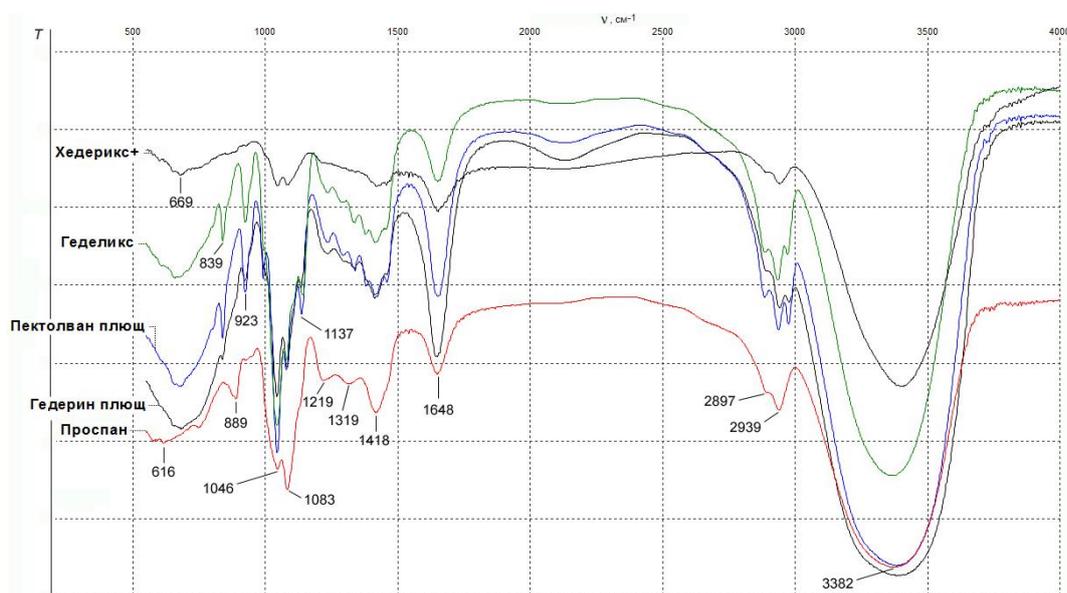


Рис. 2. ИК-спектры лекарственных препаратов и фитокомплекса на основе листьев плюща обыкновенного.

В спектрах Геделикса, Пектолвана и Гедерина в области 1000–800 см^{-1} наблюдаются две полосы поглощения средней интенсивности при 924 (923) и 839 (838) см^{-1} , которые могут быть вызваны, соответственно, колебаниями моносахаридных колец гликозидов и деформационными колебаниями связей С–Н аномерных центров моносахаридных остатков. В данной области в спектре Проспана присутствует малоинтенсивная полоса поглощения 928 см^{-1} и полоса средней интенсивности 889 см^{-1} , а у Хедерикса+ практически не наблюдаются

полосы поглощения. Таким образом, наиболее похожи ИК-спектры у Геделикса, Пектолвана и Гедерина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Методом ИК-Фурье-спектроскопии без предварительной пробоподготовки проведен анализ лекарственных препаратов Геделикс, Проспан, Пектолван плющ и Гедерин плющ, а также фитокомплекса Хедерикс+. Установлено, что в ИК-спектрах препаратов имеются одинаковые полосы поглощения, но наблюдаются некоторые отличия в их количестве, интенсивности и положении.
2. Сравнение интенсивностей полос поглощения валентных колебаний связей С–О в группах С–ОН и С–О–С показало, что полоса 1044 см⁻¹ в спектрах Геделикса, Пектолвана и Гедерина более интенсивна. В ИК-спектре Проспана, наоборот, полоса 1083 см⁻¹ более интенсивна, чем 1046 см⁻¹. В спектре Хедерикса+ полосы при 1084 и 1046 см⁻¹ имеют примерно одинаковую интенсивность.
3. В ИК-спектрах препаратов Геделикс, Пектолван и Гедерин для валентных колебаний связей С–О в группах С–ОН и С–О–С найдены дополнительные полосы поглощения при 1141, 1137 и 1134 см⁻¹, соответственно.
4. Наиболее схожи ИК-спектры у препаратов Геделикс, Пектолван и Гедерин.

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. 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.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Геделикс® [Электронный ресурс]. URL: <https://krewelmeuselbach.ru/upload/iblock/08c/08c7ecd834bf7adebcc170441ef1b74d.pdf> (дата обращения: 02.09.2019).
6. Яковишин Л. А. Комплекс тритерпеновых гликозидов лекарственного препарата Hedelix® / Л. А. Яковишин, В. И. Гришковец // Химия природ. соед. – 2003. – № 5. – С. 417–418.
7. Яковишин Л. О. Визначення тритерпенових глікозидів у препараті «Геделікс» за допомогою тонкошарової хроматографії / Л. О. Яковишин, Г. Л. Кузнецова, М. А. Рубінсон, О. М. Корж // Фармац. журн. – 2006. – № 6. – С. 62–65.
8. Инструкция по применению препарата Проспан® [Электронный ресурс]. URL: https://proprospan.ru/assets/content/images/syrop_instrukciya.pdf (дата обращения: 02.09.2019).
9. Исследование тритерпеновых гликозидов лекарственного препарата проспан® / Яковишин Л. А., Вождова М. А., Кузнецова А. Л., Гришковец В. И. // Журн. орг. и фарм. химии. – 2005. – Т. 3, вып. 1 (9). – С. 57–59.
10. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Пектолван® плющ [Электронный ресурс]. URL: <https://farmak.ua/wp-content/uploads/2017/11/Pektolvan-Plyushh.jpg.pdf> (дата обращения: 02.09.2019).
11. Когут Ю. Терапия кашля у детей с применением препаратов на растительной основе: отечественный опыт / Ю. Когут // Совр. педиатрия. – 2013. – № 2. – С. 70–73.

12. Яковішин Л. О. Тритерпенові глікозиди лікарського препарату «Пектолван плющ» / Л. О. Яковішин, В. І. Гришковець, О. М. Корж // Фармац. журн. – 2010. – № 3. – С. 56–60.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Гедерин плющ [Электронный ресурс]. URL: <http://www.vishpha.ua/ru/drugs/catalogue/vishpha/emulsions/hederin> (дата обращения: 02.09.2019).
14. Яковішин Л. А. Тритерпеновые гликозиды лекарственного препарата «Гедерин» / Л. А. Яковішин, В. И. Гришковец, И. А. Жолудь // Методы и объекты хим. анализа. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 119–123.
15. ХЕДЕРИКС+ (HEDERIX+) раствор для приема внутрь [Электронный ресурс]. URL: <http://vitauct.ru/index.php/produktsiya/khederiks-detail> (дата обращения: 02.09.2019).
16. Яковішин Л. А. Сапонины фитокомплекса «Хедерикс+» / Л. А. Яковішин, 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.
17. Розничный рынок препаратов для устранения симптомов простуды и кашля (R05) в России и странах СНГ // Ремедиум. – 2007. – № 8. – С. 62–64.
18. Прожерина Ю. Место современных фитопрепаратов в терапии кашля / Ю. Прожерина // Ремедиум. – 2018. – № 10. – С. 17–19.
19. Фармацевтический анализ: монография / Под ред. Г. К. Будникова и С. Ю. Гармонова. – М.: Аргамак-медиа, 2013. – 778 с.
20. European pharmacopoeia. – 8th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2013. – Vol. 1. – P. 1282–1283.
21. Применение ИК-спектроскопии в анализе лекарственного растительного сырья / О. В. Тринеева, М. А. Рудая, А. А. Гудкова, А. И. Сливкин // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2018. – № 4. – С. 187–194.
22. Изучение возможности применения ИК-спектроскопии для идентификации сорта плодов облепихи крушиновидной (*Hippophaes rhamnoides* L.) / О. В. Тринеева, М. А. Рудая, Е. Ф. Сафонова, А. И. Сливкин // Химия растит. сырья. – 2019. – № 1. – С. 301–308.
23. 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. Attaur-Rahman. – Amsterdam: Elsevier, 2018. – Vol. 55. – Chapter 11. – P. 351–383.
24. Yakovishin L. A. Molecular complex of quercetin with glycyram / L. A. Yakovishin, E. N. Korzh // AIP Conference Proceeding. – 2019. – Vol. 2063. – P. 040066.
25. 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. Яковішин [и др.] // Химия природ. соедин. – 1996. – № 3. – С. 377–383.
26. Тритерпеновые гликозиды *Hedera helix* I. Строение гликозидов L-1, L-2a, L-2b, L-3, L-4a, L-4b, L-6a, L-6b, L-6c, L-7a и L-7b из листьев плюща обыкновенного / Гришковец В. И., Кондратенко А. Е., Толкачева Н. В. [и др.] // Химия природ. соедин. – 1994. – № 6. – С. 742–746.

IVY-CONTAINING DRUGS: FT-IR SPECTROSCOPY ANALYSIS

Yakovishin L. A.¹, Bazhan P. I.¹, Ratnikov V. D.¹, Grishkovets V. I.²

¹Sevastopol State University, Sevastopol, Crimea, Russia

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

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Ivy leaves have been used in folk medicine in several centuries. It is known that ivy contains triterpene glycosides. They explain the pharmacological effect of ivy and drugs based on it. Triterpene glycoside 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) is the dominant saponin in the ivy leaves.

By FT-IR spectroscopy without prior sample preparation was analyzed drugs Hedelix, Prospan, Pectolvan Hedera helix, Hederin ivy and phytocomplex Hederix+. It was established that the IR spectra of the drugs have the same absorption bands, but some differences are observed in their quantity, intensity, and position.

A comparison of the intensities of the stretching vibrations absorption bands of C–O bonds in C–OH and C–O–C groups showed that the band at 1044 cm⁻¹ in the spectra of Hedelix, Pectolvan and Hederin is more intense. In the IR spectrum of Prospan, on the contrary, the band at 1083 cm⁻¹ is more intense than 1046 cm⁻¹. In the Hederix+ spectrum the bands at 1084 and 1046 cm⁻¹ have approximately the same intensity.

In the IR spectra of drugs Hedelix, Pectolvan and Hederin for stretching vibrations of C–O bonds in C–OH and C–O–C groups were found additional absorption bands at 1141, 1137 and 1134 cm⁻¹, respectively.

The most similar infrared spectra of the drugs Hedelix, Pectolvan and Hederin.

Keywords: common ivy, Hedelix, Prospan, Pectolvan Hedera helix, Hederin ivy, Hederix+, hederasaponin C, FT-IR 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. 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.).
5. Instructions for the medical use of the drug Hedelix[®], <https://krewelmeuselbach.ru/upload/iblock/08c/08c7ecd834bf7adebcc170441ef1b74d.pdf> (Accessed September 02, 2019). (in Russ.).
6. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Triterpene glycosides of the medicinal preparation Hedelix[®], *Khim. Prirod. Soedin.* 5, 417 (2003). (in Russ.).
7. Yakovishin L. A., Kuznetsova A. L., Rubinson M. A., Korzh E. N., Determination of the triterpene glycosides in the medicinal preparation hedelix by TLC, *Pharm. Zhurn.*, 6, 62 (2006). (in Ukr.).
8. Instructions for the use of the drug Prospan[®], https://proprospan.ru/assets/content/images/syrop_instrukciya.pdf (Accessed September 02, 2019). (in Russ.).
9. Yakovishin L. A., Vozhzhova M. A., Kuznetsova A. L., Grishkovets V. I., Study of triterpene glycosides of the drug prospan[®], *Zhurn. Org. Farm. Khim.*, **3** (1), 57 (2005). (in Russ.).
10. Instructions for the medical use of the drug Pectolvan Hedera helix, <https://farmak.ua/wp-content/uploads/2017/11/Pectolvan-Plyushh.jpg.pdf> (Accessed September 02, 2019). (in Ukr.).
11. Kogut Yu., Cough therapy in children with plant-based drugs: domestic experience, *Sovr. Pediatriya*, 2, 70 (2013). (in Russ.).
12. 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.).
13. Instructions for the medical use of the drug Hederin ivy, <http://www.vishpha.ua/ru/drugs/catalogue/vishpha/emulsions/hederin> (Accessed September 02, 2019). (in Russ.).

14. 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.).
15. HEDERIX+ oral solution, <http://vitauct.ru/index.php/produksiya/khederiks-detail> (Accessed September 02, 2019). (in Russ.).
16. 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.).
17. 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.).
18. Prozherina J., The role of modern herbal remedies in the management of cough, *Remedium*, **10**, 17 (2018). (in Russ.).
19. *Pharmaceutical analysis: Monograph*, edited by G. K. Budnikov and S. Y. Garmonov, 778 p. (Argamak-media, Moscow, 2013). (in Russ.).
20. *European pharmacopoeia*, 8th ed., **1**, p. 1282–1283 (Council of Europe, Strasbourg, 2013).
21. Trineeva O. V., Rudaya M. A., Gudkova A. A., Slivkin A. I., Application of IR-spectroscopy in the analysis of vegetable plant raw material, *Proceeding of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*, **4**, 187 (2018). (in Russ.).
22. Trineeva O. V., Rudaya M. A., Safonova E. F., Slivkin A. I., Study of the possibility of using IR-spectroscopy for the identification of a sea buckthorn fruit (*Hippophaes rhamnoides* L.), *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, **1**, 301 (2019) (in Russ.).
23. 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).
24. Yakovishin L. A., Korzh E. N., Molecular complex of quercetin with glycyram, *AIP Conference Proceeding*, **2063**, 040066 (2019).
25. 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.).
26. Grishkovets V. I., Kondratenko A. E., Tolkacheva N. V., Shashkov A. S., Chirva V. Ya., Triterpene glycosides of *Hedera helix* I. The structures of glycosides L-1, L-2a, L-2b, L-3, L-4a, L-4b, L-6a, L-6b, L-6c, L-7a, and L-7b from the leaves of common ivy, *Khim. Prirod. Soedin.*, **6**, 742 (1994). (in Russ.).