

УДК 547.918:543.42:615.074

DOI 10.29039/2413-1725-2023-9-1-302-308

ТРИТЕРПЕНОВЫЕ САПОНИНЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПЛЮЩА СИРОП

Яковишин Л. А.¹, Гришковец В. И.²

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

²*Институт биохимических технологий, экологии и фармации (структурное подразделение)
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь,
Россия*

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Из лекарственного препарата Плюща сироп выделена сумма тритерпеновых сапонинов. Методом ТСХ показано, что в нем содержатся 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозид (α -хедерин) и 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*-глюкопиранозидовый эфир хедерагенина (хедерасапонин С). Проведено сравнение гликозидного состава препарата с экстрактом листьев плюща обыкновенного *Hedera helix* L. и импортными лекарственными средствами на основе плюща.

Ключевые слова: тритерпеновые сапонины, плющ обыкновенный, Плюща сироп, α -хедерин, хедерасапонин С, ТСХ, ИК-Фурье-спектроскопия.

ВВЕДЕНИЕ

Фитопрепараты, содержащие экстракты листьев плюща обыкновенного (вьющегося) *Hedera helix* L. (семейство Araliaceae Juss.), широко используются для лечения кашля [1–3]. Известно, что плющ обыкновенный содержит тритерпеновые гликозиды [1, 4]. Среди них в листьях преобладает сапонин 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 (хедерасапонин С, гедерасапонин С, хедеракозид С, гедеракозид С; рис. 1).

Недавно на российском фармацевтическом рынке появилось отечественное лекарственное средство Плюща сироп (производитель ЗАО «ВИФИТЕХ»), выпускаемое во флаконах и саше [5–8]. Активным компонентом препарата является экстракт листьев плюща обыкновенного, содержащий 6,75 % гедеракозида С в пересчете на сухое вещество. Экстрагирование проводится смесью 50 % этанола и пропиленгликоля (98:2 по массе). В качестве вспомогательных веществ в состав средства входят: макрогола глицерилгидроксистеарат (полиоксил-40-гидрогенизированное касторовое масло), анисовое масло эфирное, гидроксипропилцеллюлоза (гизтеллоза), сорбитол жидкий (некристаллизующийся), пропиленгликоль, глицерин и вода очищенная [5–8]. Препарат обладает отхаркивающим, муколитическим и бронхоспазмолитическим действием [5–8].

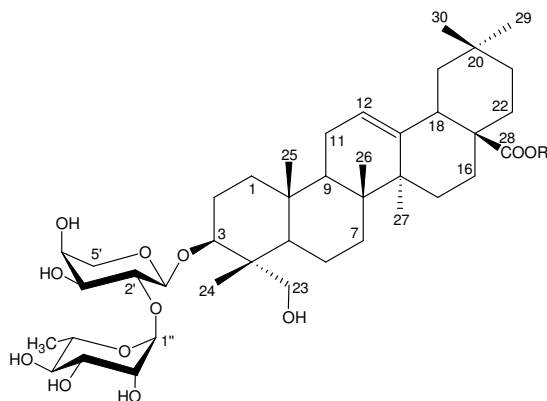


Рис. 1. α -Хедерин (R = H) и хедерасапонин С (R = $\leftarrow\beta$ Glc p -(6 \leftarrow 1)- β Glc p -(4 \leftarrow 1)- α Rhap).

Количественный анализ препарата проводится ВЭЖХ [9, 10]. Ранее было проведено исследование тритерпеновых сапонинов ряда лекарственных средств на основе листьев плюща [11–13]. Данная статья посвящена выделению суммы тритерпеновых сапонинов из данного лекарственного препарата и их анализу методом ТСХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали образец лекарственного препарата Плюща сироп, флакон 100 мл (производитель ЗАО «ВИФИТЕХ», Россия; регистрационное удостоверение № ЛП-006464).

Получение и ТСХ-анализ суммы тритерпеновых сапонинов. К 1 мл лекарственного средства приливали 1 мл *n*-бутанола, предварительно насыщенного водой. Смесь перемешивали в течение 20 мин и оставляли для расслоения жидкостей. Экстракцию проводили при 40 °С. Верхний (водно-спиртовой) слой отделяли и далее анализировали на наличие тритерпеновых гликозидов методом восходящей ТСХ.

К 0,5 г измельченных сухих листьев плюща обыкновенного *Hedera helix* L. добавляли 8 мл смеси 50 % этанола и пропиленгликоля (98:2 по массе) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 мин и оставляли для отстаивания. Полученный экстракт анализировали на наличие тритерпеновых гликозидов методом восходящей ТСХ. Растительное сырье собрано в январе 2023 г. в балке Голландия (Севастополь, Крым).

ТСХ проводили на высокоэффективных пластинках «Sorbfil» марки ПТСХ-П-В-УФ-254 с размером частиц силикагеля 8–12 мкм (тип сорбента СТХ-1ВЭ) («Сорбполимер», Россия). Длина пластинок 10 см. На пластинки наносили по 0,02 мл экстракта. Экстракты и образцы гликозидов известного строения наносили на одну и ту же пластинку для ТСХ. Для элюирования использовали систему

растворителей CHCl_3 – CH_3OH –25 % водный NH_3 (100:40:4 по объему). Элюирование двукратное. Величина R_f хедерасапонина С составляет 0,14, а α -хедерина – 0,61 (для трех параллельных экспериментов; погрешность определения $R_f \pm 0,01$ –0,03).

Вещества в экстрактах идентифицировали с заведомыми образцами тритерпеновых гликозидов известного строения [11–13]. Детектирование сапонинов на пластинках осуществляли 0,2 % раствором *пара*-оксибензальдегида в 1 М растворе серной кислоты [14]. Пластины после обработки реагентом нагревали до 100 °С при помощи нагревательного устройства для сушки пластин УСП-1М («Имид», Россия).

ИК-Фурье-спектроскопия. Лекарственное средство для съемки спектров использовали без предварительной подготовки. ИК-спектры получены на ИК-Фурье-спектрометре ФТ-801 (СИМЕКС, Россия). Для работы с ИК-спектрометром ФТ-801 использовали программу ZaIR 3.5 (СИМЕКС, Россия). Съемку спектров осуществляли в специальной жидкостной кювете с регулируемой толщиной слоя исследуемой жидкости (СИМЕКС, Россия). Спектры получены в области 4000–550 cm^{-1} (спектральное разрешение 4 cm^{-1} ; 50 сканов).

ИК-спектр препарата Плюща сироп (ν , cm^{-1}): 3383 (ОН), 2973 (СН), 2941 (СН), 2892 (СН), 1649 (Н–О–Н, С=О, С=C), 1421 (СН), 1336 (СН), 1236 (СН), 1132 (С–О–С, С–ОН), 1082 (С–О–С, С–ОН), 1044 (С–О–С, С–ОН), 924 (моносахаридное кольцо), 838 (СН), 677 (Н–О–Н, ОН).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хроматографический анализ. Сапонины из препарата Плюща сироп извлекали *n*-бутанолом, насыщенным водой. Полученный экстракт по данным ТСХ содержит в основном только два тритерпеновых гликозида. Они были идентифицированы по своей хроматографической подвижности и сине-фиолетовому цвету зон после обработки пластин детектирующим реагентом (*пара*-оксибензальдегид– H_2SO_4) 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1→2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозиду (α -хедерину, α -гедерину) и 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*-глюкопиранозиду хедерагенина (хедерасапонину С) (рис. 1).

В этанольно-пропиленгликольном экстракте листьев плюща обыкновенного присутствуют несколько тритерпеновых гликозидов. Среди них имеются монозиды хедерагенина и олеаноловой кислоты, а также преобладающие гликозиды α -хедерин и хедерасапонин С. При этом в препарате Плюща сироп и этанольно-пропиленгликольном извлечении из листьев наибольшее содержание отмечено у хедерасапонина С.

Аналогично, в сиропах на основе листьев плюща Проспан [11] и Гербион [13], а также в препарате Геделикс капли [12] было установлено наибольшее содержание для α -хедерина и хедерасапонина С с преобладанием последнего сапонина. Таким образом, российский лекарственный препарат Плюща сироп по наличию доминирующих тритерпеновых гликозидов не отличается от указанных зарубежных средств.

ИК-спектроскопический анализ препарата. В ИК-спектре сиропа (рис. 2, спектр 1) наблюдается широкая интенсивная полоса поглощения, вызванная валентными колебаниями ассоциированных О–Н-связей при 3383 см^{-1} .

Полосы поглощения валентных колебаний связей С–Н найдены при 2973 , 2941 и 2892 см^{-1} . Среди них наиболее интенсивна полоса при 2941 см^{-1} . Полосы поглощения деформационных колебаний СН-связей найдены при 1421 , 1336 и 1236 см^{-1} .

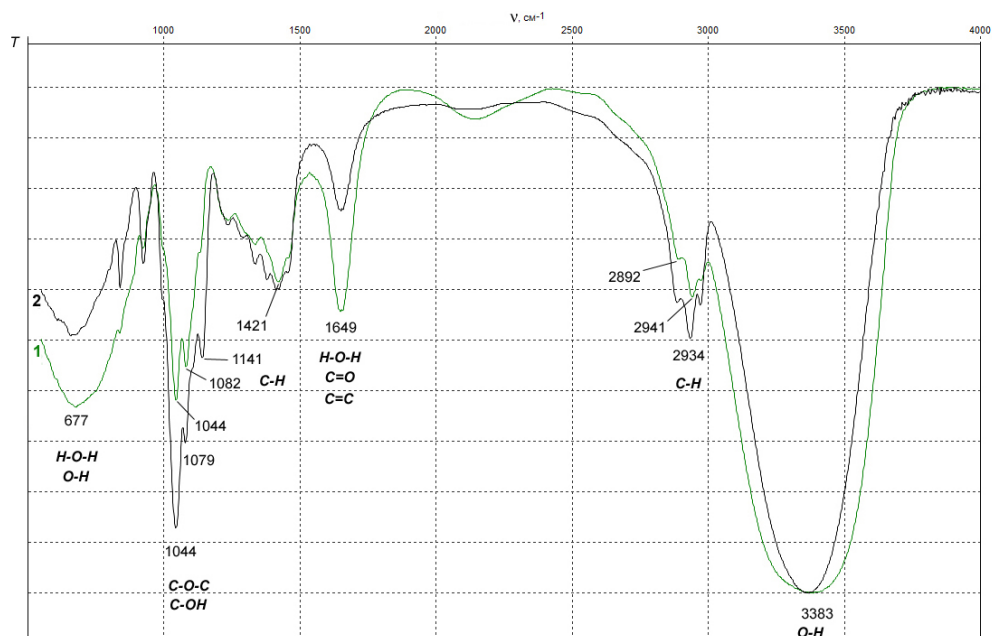


Рис. 2. ИК-спектры лекарственных препаратов Плюща сироп (спектр 1) и Геделикс капли (спектр 2).

Частоты валентных колебаний связей С–О в группах С–ОН и С–О–С составляют 1132 , 1082 и 1044 см^{-1} . При этом полоса поглощения при 1044 см^{-1} имеет наибольшую интенсивность, что ранее было обнаружено в ИК-спектрах лекарственных средств на основе листьев плюща Геделикс, Пектолван плющ, Гедерин, Гербион и Бронхипрет (рис. 2, спектр 2) [13, 15]. Полоса поглощения колебаний моносахаридных колец гликозидов находится при 924 см^{-1} .

Полоса поглощения 1649 см^{-1} относится к деформационным колебаниям молекул воды и валентным колебаниям связей С=О и С=C. Широкая полоса поглощения неплоских деформационных колебаний ассоциированных связей О–Н компонентов препарата и вращательных колебаний воды наблюдается при 677 см^{-1} .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Из лекарственного препарата Плюща сироп и листьев плюща обыкновенного выделены суммы тритерпеновых гликозидов. Методом ТСХ идентифицированы их основные тритерпеновые сапонины, среди которых наибольшее содержание

установлено для 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 эфира хедерагенина (хедерасапонина С).

- По наличию преобладающих тритерпеновых гликозидов российский лекарственный препарат Плюща сироп не отличается от зарубежных средств, содержащих экстракты листьев плюща.

Работа выполнена на оборудовании Севастопольского государственного университета.

Список литературы

- Hostettmann K. Saponins / K. Hostettmann, A. Marston. – Cambridge: Cambridge University Press, 1995. – 548 p.
- Розничный рынок препаратов для устранения симптомов простуды и кашля (R05) в России и странах СНГ // Ремедиум. – 2007. – № 8. – С. 62–64.
- Прожерина Ю. Место современных фитопрепаратов в терапии кашля / Ю. Прожерина // Ремедиум. – 2018. – № 10. – С. 17–19.
- 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.
- Плюща сироп 100 мл [Электронный ресурс]. URL: <https://vifiteh.ru/product/93/> (дата обращения: 14.02.2023).
- Плюща сироп саше 2,5 мл [Электронный ресурс]. URL: <https://vifiteh.ru/product/94/> (дата обращения: 14.02.2023).
- Плюща сироп саше 5 мл [Электронный ресурс]. URL: <https://vifiteh.ru/product/92/> (дата обращения: 14.02.2023).
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Плюща сироп [Электронный ресурс]. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2020/9/25/1461574/%D0%9B%D0%9F-006464\[2020\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2020/9/25/1461574/%D0%9B%D0%9F-006464[2020]_0.pdf) (дата обращения: 14.02.2023).
- Марченко М. А. Проблемы стандартизации в промышленном производстве лекарственных препаратов природного происхождения: критический анализ и поиск оптимальных решений / М. А. Марченко, И. Н. Зилфикаров, С. А. Постельников // Сборник научных трудов Государственного Никитского ботанического сада. – 2018. – Т. 146. – С. 186–194.
- Зилфикаров И. Н. Природные лекарственные препараты: химический анализ и стандартизация: Справочное и научно-практическое издание / И. Н. Зилфикаров. – М.: СЛОН ПО, 2021. – 712 с.
- Исследование тритерпеновых гликозидов лекарственного препарата проспан® / Л. А. Яковишин, М. А. Вожжова, А. Л. Кузнецова, В. И. Гришковец // Журн. орг. и фарм. химии. – 2005. – Т. 3, вып. 1 (9). – С. 57–59.
- Яковишин Л. А. Комплекс тритерпеновых гликозидов лекарственного препарата Hedelix® / Л. А. Яковишин, В. И. Гришковец // Химия природ. соедин. – 2003. – № 5. – С. 417–418.
- Тритерпеновые сапонины лекарственных препаратов Бронхипрет® сироп и Гербион® сироп плюща / Л. А. Яковишин, В. Д. Ратников, П. И. Бажан, В. И. Гришковец // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2020. – Т. 6 (72), № 1 – С. 299–307.
- Яковишин Л. А. Детектирующие реагенты для ТСХ тритерпеновых гликозидов / Л. А. Яковишин // Химия природ. соедин. – 2003. – № 5. – С. 419–420.
- Лекарственные препараты на основе плюща: ИК-Фурье-спектроскопический анализ / Л. А. Яковишин, П. И. Бажан, В. Д. Ратников, В. И. Гришковец // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2019. – Т. 5 (71), № 3. – С. 259–267.

TRITERPENE SAPONINS OF THE MEDICINAL PREPARATION IVY SYRUP

Yakovishin L. A.¹, Grishkovets V. I.²

¹*Sevastopol State University, Sevastopol, Russia*

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

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Phytopreparations containing extracts of ivy leaves *Hedera helix* L. (Araliaceae Juss.) are widely used for cough treatment. Ivy leaves contain triterpene saponins.

Recently, the domestic drug Ivy syrup (manufactured by VIFITEH) has appeared on the Russian pharmaceutical market in vials and sachets. The active ingredient of Ivy syrup is a thick extract of *Hedera helix* leaves.

Triterpene saponins extracted from syrup by water-saturated *n*-butanol and from common ivy leaves by 50 % ethanol–propylene glycol (98:2, m/m). The extracts were analyzed by TLC. According to TLC, the obtained extracts contain several triterpene glycosides. The triterpene glycosides were identified using authentic specimens.

At the same time, 3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-arabinopyranoside (α -hederin) and 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 of hederagenin (hederasaponin C) were identified. The highest content in Ivy syrup and ethanol–propylene glycol extract of common ivy leaves was observed for hederasaponin C. In terms of the presence of predominant triterpene glycosides, the Russian medicinal preparation Ivy syrup does not differ from foreign products containing extracts of common ivy leaves.

The IR spectra of the preparation Ivy syrup and other ivy drugs are similar. For example, in the IR spectrum of Ivy syrup the frequencies of stretching vibrations of C–O bonds in C–OH and C–O–C groups are 1132, 1082 and 1044 cm⁻¹. At the same time, the absorption band at 1044 cm⁻¹ has the highest intensity, which was previously found in the IR spectra of drugs based on ivy leaves Hedelix, Pectolvan ivy, Hederin, Herbion and Bronchipret.

Keywords: triterpene saponins, common ivy, Ivy syrup, α -hederin, hederasaponin C, TLC, FT-IR spectroscopy.

References

1. Hostettmann K., Marston A., *Saponins*, 548 p. (Cambridge University Press, Cambridge, 1995).
2. 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.*).
3. Prozherina J., The role of modern herbal remedies in the management of cough, *Remedium*, 10, 17 (2018). (*in Russ.*).
4. 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).
5. *Ivy syrup 100 ml*, <https://vifiteh.ru/product/93/> (Accessed February 14, 2023). (*in Russ.*).
6. *Ivy syrup sachet 2.5 ml*, <https://vifiteh.ru/product/94/> (Accessed February 14, 2023). (*in Russ.*).
7. *Ivy syrup sachet 5 ml*, <https://vifiteh.ru/product/92/> (Accessed February 14, 2023). (*in Russ.*).

8. *Instructions for the medical use of the medicinal preparation Ivy syrup*, [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2020/9/25/1461574/%D0%9B%D0%9F-006464\[2020\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2020/9/25/1461574/%D0%9B%D0%9F-006464[2020]_0.pdf) (Accessed February 14, 2023). (in Russ.).
9. Marchenko M. A., Zilfikarov I. N., Postelnikov S. A. Problems of standardization in the industrial production of medicinal preparations of natural origin: critical analysis and search of optimum solutions, *Woks of the State Nikit. Botan. Gard.*, **146**, 186 (2018). (in Russ.).
10. Zilfikarov I. N., *Natural medicinal preparations: chemical analysis and standardization: Reference and scientific-practical edition*, 712 p. (Slon PO, Moscow, 2021). (in Russ.).
11. Yakovishin L. A., Vozzhova 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.).
12. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Triterpene glycosides of the medicinal preparation Hedelix[®], *Khim. Prirod. Soedin.*, **5**, 417 (2003). (in Russ.).
13. Yakovishin L. A., Ratnikov V. D., Bazhan P. I., Grishkovets V. I., Triterpene saponins of drugs Bronchipret[®] syrup and Herbion[®] Hedera syrup, *Scientific Notes of V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **6** (1) 299 (2020). (in Russ.).
14. Yakovishin L. A., Developers for TLC of triterpene glycosides, *Khim. Prirod. Soedin.*, **5**, 419 (2003). (in Russ.).
15. Yakovishin L. A., Bazhan P. I., Ratnikov V. D., Grishkovets V. I., Ivy-containing drugs: FT-IR spectroscopy analysis, *Scientific Notes of V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*, **5** (3) 259 (2019). (in Russ.).