

Молекулярные комплексы тритерпеновых гликозидов с *L*-гистидином и их биологическая активность

Л. А. Яковишин, А. В. Лекарь¹, Е. В. Ветрова², Н. И. Борисенко¹,
В. И. Гришконец³

Севастопольский национальный технический университет
Ул. Университетская, 33, Севастополь, Украина, 99053

¹Эколого-аналитический центр Южного федерального университета
Ул. Зорге, 7, Ростов-на-Дону, РФ, 344090

²НИИ физической и органической химии Южного федерального университета
Пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, РФ, 344090

³Таврический национальный университет им. В. И. Вернадского
Пр. Вернадского, 4, Симферополь, Украина, 95007

chemsevtu@rambler.ru

Цель. Исследовать комплексообразование *L*-гистидина (*His*) с 3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозидом хедерагенина (α -хедерин) и его 28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозидовым эфиром (хедерасапонин *C*). Изучить влияние гликозидов, *His* и их смесей на всхожесть семян *Avena sativa* L. **Методы.** Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением. **Результаты.** Получены и интерпретированы масс-спектры смесей гликозидов с *His*. Проведен сравнительный анализ биологической активности индивидуальных веществ и их комплексов. **Выводы.** Впервые масс-спектрометрически установлен состав комплексов, оказавшихся менее токсичными, чем индивидуальные гликозиды.

Ключевые слова: α -хедерин, хедерасапонин *C*, *L*-гистидин, комплексообразование, масс-спектрометрия, *Avena sativa* L.

Введение. Для создания новых низкодозных лекарственных препаратов предложено гликозидное клатрирование их действующих веществ [1, 2]. В связи с этим получены разнообразные молекулярные комплексы глицирризиновой кислоты, являющейся основным тритерпеновым гликозидом солодок [3], и ее моноаммонийной соли [4]. Для других сапонинов молекулярное капсулирование рассмотрено эпизодически. Синтезированы комплексы протеиногенных аминокислот с некоторыми гликозидами неотигогенина [5–7], гигогенина [6, 7], а также с сердечными гликозидами дигоксином и К-строфантин- β [8].

В качестве перспективных комплексообразователей биологически активных молекул нами предложены тритерпеновые гликозиды (рис. 1) α -хедерин (3-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-арабинопиранозид хедерагенина, гликозид **1**) и его 28-*O*- α -*L*-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-глюкопиранозидовый эфир (хедерасапонин *C*, гликозид **2**). Гликозид **1** является действующим веществом препаратов на основе листьев плюща обыкновенного *Hedera helix* L. (семейство *Araliaceae* Juss.), используемых для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания, сопровождающихся кашлем [9]. Установлено, что гликозид **1** стимулирует β_2 -адренорецепторы в клетках эпителия легких и мышц бронхов.

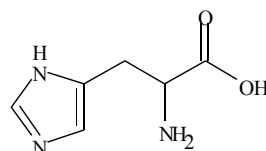
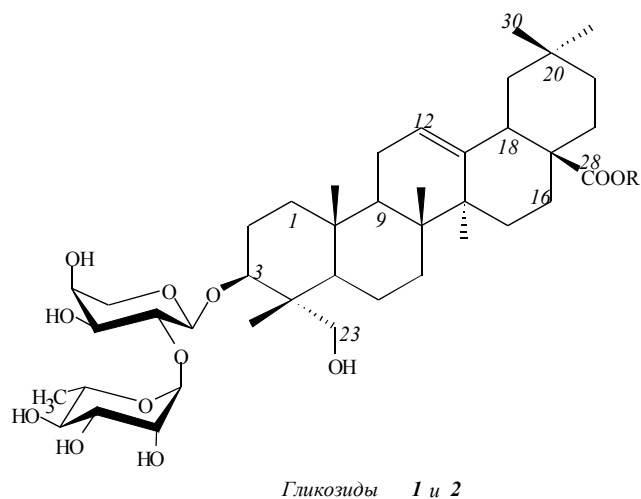


Рис. 1. Строение компонентов молекулярных комплексов (гликозид **1**: R = H; гликозид **2**: R = $\leftarrow\beta\text{Glc}_p\text{-(6}\leftarrow\text{1)-}\beta\text{Glc}_p\text{-(4}\leftarrow\text{1)-}\alpha\text{Rha}_p$)

При этом альвеоциты 2-го типа образуют сурфактант, снижающий вязкость слизи и облегчающий откашливание. Активация β_2 -рецепторов приводит к расслаблению мышц и расширению бронхов [9, 10]. Гликозид **1** обладает также противоопухолевой, антигельминтной, антиэкссудативной, фунгицидной и прочими видами активности [11, 12]. В экстрактах плюща преобладает гликозид **2** [12], являющийся пролекарственной формой гликозида **1**.

Методом масс-спектрометрии изучено комплексообразование гликозидов **1** и **2** с ароматическими кислотами *L*-тирозином, *L*-фенилаланином и *L*-триптофаном [13]. Однако комплексообразование гликозидов с *L*-гистидином (His, рис. 1) масс-спектрометрически не рассматривалось. His – незаменимая аминокислота, используемая в виде гидрохлорида для лечения гепатитов, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [14]. Методом ИК-спектроскопии подтверждено межмолекулярное взаимодействие гликозида **1** с His [15]. При этом состав комплекса установлен не был.

Для обобщения сведений о межмолекулярных комплексах сапонинов плюща с ароматическими аминокислотами нами проведено масс-спектрометрическое исследование смесей гликозидов **1** и **2** с His, а также изучено их влияние на всхожесть семян овса посевного *Avena sativa* L. Метод масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением использован ранее для изучения взаимодействия **1** и **2** с холестерином [16], парацетамолом [17] и некоторыми другими биологически активными веществами [18].

Материалы и методы. Гликозиды **1** и **2** выделены из листьев плющей крымского *Hedera taurica* Carr. и канарского *Hedera canariensis* Willd. и их строение подтверждено по методикам, приведенным в работах [19, 20].

Комплексы **1** получены смешиванием растворов, содержащих по 1 ммоль гликозида и His, а комплексы **2** – в молярном соотношении 1:2 (растворитель – смесь 70 %-го водного раствора $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ и CHCl_3 в соотношении 3:1 по объему). Растворы выдерживали в течение 1,5 ч при $t = 50\text{ }^\circ\text{C}$ и постоянном перемешивании. Органические растворители отгоняли в вакууме, а полученные смеси использовали для снятия масс-спектров.

Измерения выполнены с помощью масс-спектрометра «Bruker Daltonics micrOTOF-Q» с прямым вводом пробы, ионизация электрораспылением, детектирование отрицательных и положительных ионов в интервале от 50 до 3000 Да. Напряжение на капилляре распылителя $\pm 4200\text{ В}$, параметры газа-осушителя (азот «осч», 5 л/мин, 180 $^\circ\text{C}$) и энергия ионов на квадруполе (5,0 эВ) оптимизированы для детектирования пиков псевдомолекулярных и ассоциатных ионов. Для прямого ввода взяты растворы веществ в ацетонитриле (фирма «Merck», ФРГ, квалификация HPLC/MS) в концентрации до 1 мг/мл, скорость ввода не превышала 0,05 мкл/с. Результаты приведены в табл. 1.

Всхожесть семян овса посевного *A. sativa* L. (семейство *Poaceae* (*Gramineae*)) проверяли в лабораторных условиях при комнатной температуре (23–

Таблица 1
Масс-спектры смесей His с гликозидами 1 и 2

Ион	Соотношение m/z ($I_{\text{отн}}$, %)	Ион	Соотношение m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
Смесь His и гликозида 1		Смесь His и гликозида 2	
$[M^{\text{His}} - H]^-$	154,1 (12,73)	$[M^2 - 2H]^{2-}$	609,3 (9,21)
$[M^1 - H]^-$	749,4 (38,24)	$[M^2 - H]^-$	1219,7 (48,64)
$[M^1 + M^{\text{His}} - H]^-$	904,5 (3,41)	$[M^{\text{His}} - H]^-$	154,1 (100)
$[(M^1 - H)...M^1...(M^1 - H)]^{2-}$ или $[M^1...(M^1 - 2H)...M^1]^{2-}$	1125,1 (0,97)	$[M^2 + M^{\text{His}} - H]^-$	1374,7 (28,16)
$[2M^1 - H]^-$	1499,8 (1,56)	$[2M^{\text{His}} - H]^-$	309,2 (17,89)
$[2M^{\text{His}} - H]^-$	309,1 (0,74)	$[M^{\text{His}} + H]^+$	156,0 (100)
$[M^{\text{His}} + H]^+$	156,0 (100)	$[M^{\text{His}} + Na]^+$	178,0 (15,84)
$[2M^{\text{His}} + H]^+$	311,0 (2,39)	$[M^{\text{His}} + K]^+$	193,9 (1,43)
$[M^1 + H]^+$	751,3 (2,53)	$[2M^{\text{His}} + H]^+$	311,0 (25,54)
$[M^1 + Na]^+$	773,2 (2,41)	$[2M^2 + 2Na]^{2+}$	1243,4 (5,66)
$[M^1 + K]^+$	789,2 (0,50)	$[2M^2 + 2K]^{2+}$	1259,4 (1,18)
$[M^1 + M^{\text{His}} + H]^+$	906,3 (2,35)	$[M^2 + Na + K]^{2+}$	630,1 (3,65)
$[2M^1 + H]^+$	1501,7 (0,73)	$[M^2 + Na + H]^{2+}$	622,1 (0,74)
$[2M^1 + M^{\text{His}} + H]^+$	1656,7 (0,12)	$[M^2 + H]^+$	1221,4 (0,56)
$[3M^1 + K + H]^{2+}$	1145,4 (0,75)	$[M^2 + M^{\text{His}} + H]^+$	1376,4 (2,66)
$[4M^1 + 2Na]^+$	1523,6 (0,16)	$[M^2 + M^{\text{His}} + Na]^+$	1398,4 (0,84)
-	-	$[M^2 + M^{\text{His}} + K]^+$	1414,4 (0,91)
-	-	$[2M^2 + M^{\text{His}} + K]^+$	1569,4 (0,38)

25 °С). Для биоиспытаний смеси водных растворов His и гликозидов 1 и 2 предварительно перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Концентрации индивидуальных гликозидов 1, 2 и His, а также веществ в смесях составляли по 10^{-4} М. К семенам (25 штук) добавляли 5 мл исследуемого раствора и выдерживали их в нем на протяжении 24 ч. Растворы сливали, семена промывали дистиллированной водой и помещали в чашки Петри на фильтровальную бумагу, смоченную дистиллированной водой. Всхожесть семян определяли через 24, 48 и 72 ч (табл. 2). Доверительный интервал вычисляли со степенью надежности $\alpha = 0,95$.

Результаты и обсуждение. Масс-спектрометрическое исследование. Гликозид 1 с His образуют комплексы состава 1:1 и 2:1, что подтверждается

наличием в масс-спектре пиков ионов $[M^1 + M^{\text{His}} + H]^+$ и $[2M^1 + M^{\text{His}} + H]^+$, интенсивности которых соотносятся между собой как 20:1 (табл. 1). В масс-спектре отрицательных ионов смеси гликозида 1 и His обнаружен пик иона комплекса $[M^1 + M^{\text{His}} - H]^-$ с интенсивностью 3,41 %. Для гликозида 1 и His наиболее характерен комплекс состава 1:1.

Гликозид 2 формирует комплексы с His, также имеющие состав 1:1 и 2:1. Для них найдены пики их ионов $[M^2 + M^{\text{His}} + H]^+$, $[M^2 + M^{\text{His}} + K]^+$, $[M^2 + M^{\text{His}} + Na]^+$ и $[2M^2 + M^{\text{His}} + K]^+$, интенсивности которых соотносятся между собой как 7:2:2:1. Образование наиболее устойчивого комплекса среди всех наблюдали между гликозидом 2 и His в режиме отрицательных ионов. Интенсивность пика его иона $[M^2 + M^{\text{His}} - H]^-$ (m/z 1374,7) составила 28,16 % (рис. 2).

Таблица 2
Прорастание семян *Avena sativa* в лабораторных условиях (концентрации индивидуальных веществ и веществ в смесях по 10^{-4} M)

Параметр	Соединение					
	H ₂ O (контроль)	1	2	His	Смесь 1–His	Смесь 2–His
Через 24 ч						
Всхожесть, %	0	0	0	0	0	0
Длина ростка, мм	–	–	–	–	–	–
Количество с корнем, %	92	92	84	88	96	96
Длина корня, мм	2,6±0,6	3,0±1,4	3,3±0,7	3,3±0,5	2,9±0,7	2,3±0,8
Через 48 ч						
Всхожесть, %	56	28	40	52	4	36
Длина ростка, мм	1,0±0,6	0,6±0,9	0,5±1,3	2,0±0,5	0,5±0,4	1,5±0,6
Количество с корнем, %	94	100	88	88	96	96
Длина корня, мм	4,6±0,5	3,3±0,8	3,5±1,2	5,2±0,6	4,5±0,6	4,4±0,5
Через 72 ч						
Всхожесть, %	92	60	86	88	88	88
Длина ростка, мм	4,2±0,6	3,5±1,3	3,7±0,6	5,0±1,2	3,9±0,7	3,5±0,5
Количество с корнем, %	96	100	96	88	96	100
Длина корня, мм	7,1±0,6	5,5±1,1	6,4±0,8	6,4±1,1	6,5±0,5	5,2±0,7

Это значение является наибольшим и среди интенсивностей пиков комплексов гликозидов **1** и **2**, ранее полученных нами с некоторыми лекарственными веществами [17, 18] и ароматическими аминокислотами [13]. Таким образом, для гликозида **2**, как и **1**, наиболее устойчивым является комплекс с His состава 1:1.

Биологическая активность. Известно, что токсическое действие тритерпеновых гликозидов подавляет рост и развитие растений, поэтому гликозиды являются факторами аллелопатического взаимодействия в фитоценозах [21, 22]. При этом бисдесмозидные гликозиды обычно проявляют низкую токсичность, что объясняется отсутствием свободной карбоксильной группы при атоме C-17 в их агликонах. И наоборот, гликозиды со свободной (негликозилированной) карбоксильной группой высокоактивны [21, 23].

Для предварительной оценки биологической активности комплексов **1** и **2** с His нами рассмотре-

но их действие на всхожесть семян овса посевного *A. sativa* L. Влияние гликозидов на всхожесть и развитие ростка оценивали в течение 72 ч (табл. 2). На протяжении всего эксперимента всхожесть семян постепенно возрастала, а количество семян с корнем уже через 24 ч для всех случаев было высоким и составляло в среднем 84–96 %. При этом монодесмозидный гликозид **1** в наибольшей степени подавлял всхожесть семян, что наблюдалось через 48 и 72 ч. Это согласуется с литературными данными о высокой токсичности монодесмозидных гликозидов [21, 23].

Через 72 ч установлено, что всхожесть семян, предварительно обработанных смесями гликозидов **1** и **2** с His, больше, чем у тех, на которые действовали индивидуальные гликозиды. Следовательно, комплексы оказались менее токсичными, чем индивидуальные гликозиды. Всхожесть семян, выдержанных в растворе His, была такой же, как у семян после действия комплексов, и практически совпала

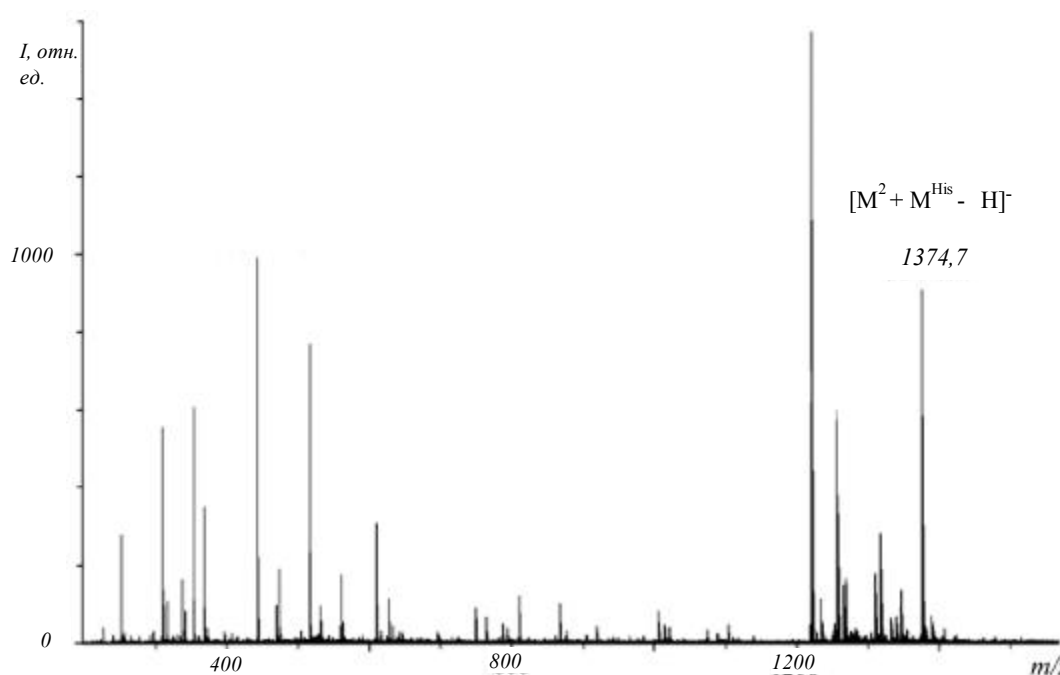


Рис. 2. Фрагмент масс-спектра отрицательных ионов смеси гликозида **2** и His

с контролем. Однако по сравнению с действием индивидуальных гликозидов влияние комплексов на длину ростка и корня у проростков оказалось несущественным.

Ранее определено, что комплексы *L*-фенилаланина с гликозидами **1** и **2** также являются менее токсичными, чем индивидуальные гликозиды [24]. Они увеличивали всхожесть семян *A. sativa*, однако, в отличие от комплексов с His, еще активно влияли на рост их корня и ростка. Напротив, комплексы гликозидов **1** и **2** с *L*-триптофаном подавляли всхожесть семян и ограничивали рост их корня [25].

Выводы. Таким образом, для преобладающих гликозидов плюща и His наиболее характерны межмолекулярные комплексы с молярным соотношением 1:1. Самым устойчивым оказался комплекс бисдесмозидного гликозида **2**.

Комплексы проявили меньшую токсичность, чем индивидуальные гликозиды, и увеличивали всхожесть семян овса посевного *A. sativa*.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Фонда CRDF (США) и Министерства образования РФ по Российско-американской программе «Фундаментальные исследования и высшее образование» и программы «Развитие научного потенциала высшей школы» Рособразования РФ (проекты РНП 2.2.2.2.3915, ВР3С04, ВР4М04).

L. A. Yakovishin, A. V. Lekar¹, E. V. Vetrova², N. I. Borisenko¹, V. I. Grishkovets³

Molecular complexes of triterpene glycosides with L-histidine and their biological activity

Sevastopol National Technical University
33, Universitetskaya Str., Sevastopol, Ukraine, 99053

¹Ecological and Analytical Center, Southern Federal University
7, Zorge Str., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344090

²Institute of Physical and Organic Chemistry,
Southern Federal University
194/2, Stachka Ave., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344090

³V. I. Vernadsky Taurida National University
4, Vernadsky Ave., Simferopol, Ukraine, 95007

Summary

Aim. To investigate the complexation of *L*-histidine (His) with hederagenin 3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-*O*- α -*L*-arabino pyranoside (α -hederin) and its 28-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-*O*- β -*D*-glucopyranosyl ester (hederasaponin C); to study the effect of glycosides, His, and their mixtures at *Avena sativa* L. seed germination. **Methods.** Electrospray ionization mass spectrometry. **Results.** The mass spectra of glycosides mixed with His are received and interpreted. The comparative analysis of biological activity of individual substances and their complexes is performed. **Conclusions.** For the first time, the composition of aforesaid complexes is established by mass spectrometry. Complexes have appeared less toxic, than individual glycosides.

Keywords: α -hederin, hederasaponin C, *L*-histidine, complexation, mass spectrometry, *Avena sativa* L.

Л. О. Яковішин, Г. В. Лекарь, О. В. Ветрова, М. І. Борисенко,
В. І. Гришківець

Молекулярні комплекси тритерпенових глікозидів з L-гістидином та їхня біологічна активність

Резюме

Мета. Дослідити комплексотворення L-гістидину (His) з 3-O- α -L-рамнопіранозил-(1 \rightarrow 2)-O- α -L-арабінопіранозидом хедерагенину (α -хедерином) та його 28-O- α -L-рамнопіранозил-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-глюкопіранозил-(1 \rightarrow 6)-O- β -D-глюкопіранозидовим естером (хедерасапоніном C). Вивчити вплив глікозидів, His та їхніх сумішей на проростання насіння *Avena sativa* L. **Методи.** Мас-спектрометрія з іонізацією електророзпиленням. **Результати.** Отримано та інтерпретовано мас-спектри сумішей глікозидів з His. Проведено порівняльний аналіз біологічної активності індивідуальних сполук та їхніх комплексів. **Висновки.** Вперше за допомогою мас-спектрометрії встановлено склад комплексів, які виявилися менш токсичними, ніж індивідуальні глікозиди.

Ключові слова: α -хедерин, хедерасапонін C, L-гістидин, комплексотворення, мас-спектрометрія, *Avena sativa* L.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tolstikova T. G., Bryzgalov A. O., Sorokina I. V., Ratushnyak A. S., Zapara T. A., Simonova O. G., Tolstikov G. A. To the nature of the effect of glycosidic clathration of pharmacons // Dokl. Biol. Sci.–2007.–**416**, N 1.–P. 336–337.
2. Tolstikova T. G., Tolstikov A. G., Tolstikov G. A. On the way to low-dose drugs // Vestn. Ross. Akad. Nauk.–2007.–**77**, N 10.–P. 867–874.
3. Tolstikov G. A., Baltina L. A., Grankina V. P., Kondratenko R. M., Tolstikova T. G. Licorice: biodiversity, chemistry and application in medicine.–Novosibirsk: Geo, 2007.–311 p.
4. 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. Soed.–2001.–N 2.–P. 132–134.
5. Pilipenko V. V., Sukhodub L. F., Aksyonov S. A., Kalinkevich A. N., Kintia P. K. ²⁵²Cf Plasma desorption mass spectrometric study of interactions of steroid glycosides with amino acids // Rapid Commun. Mass Spectrom.–2000.–**14**, N 10.–P. 819–823.
6. Pilipenko V. V., Sukhodub L. F. Mass spectrometry study of plant steroid glycosides and their interactions with biomolecules // Biopolym. Cell.–2002.–**18**, N 2.–P. 139–141.
7. Sukhodub L. F., Kalinkevich A. N. Plant steroid glycosides and their complexation with biomolecules (mass-spectrometry data) // Zhur. Akad. Med. Nauk Ukr.–2009.–**15**, N 2.–P. 225–245.
8. 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 // Pharmacol. and Toxicol.–1992.–N 27.–P. 106–109.
9. Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Haberland 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.–2009.–**48**, N 15.–P. 3477–3482.
10. Boltshauser V. Wirkmechanismus von efeu entschlüsselt. Efeu-saponine entfalten eine β -adrenerge Wirkung in den Atemwegen // Phytotherapie.–2006.–N 4.–S. 20–22.
11. Ancuceanu R. V., Istudor V. Pharmacologically active natural compounds for lung cancer // Altern. Med. Rev.–2004.–**9**, N 4.–P. 402–419.
12. Hostettmann K., Marston A. Saponins.–Cambridge: Univ. press, 1995.–548 p.
13. Vetrova E. V., Lekar A. V., Yakovishin L. A., Borisenko N. I. Mass spectrometry research of complexes of triterpene glycosides (hederosides) with amino acids // X Int. workshop on magnetic resonance (spectroscopy, tomography and ecology) (2–7 Mar. 2010, Rostov-on-Don).–Rostov-on-Don, 2010.–P. 30.
14. Mashkovsky M. D. Medicines.–Kharkov: Torsing, 1997.–Vol. 2.–592 p.
15. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Rubinson M. A., Korzh E. N. The complex's formation of triterpene glycoside α -hederin with hydrophilic proteinogenous amino acids // Sci. Notes Taurida V. I. Vernadsky Nat. Univ., ser. Biol. Chem.–2009.–**22**, N 1.–P. 208–213.
16. Yakovishin L. A., Borisenko N. I., Rudnev M. I., Vetrova E. V., Grishkovets V. I. Self-association and complexation of triterpene glycosides and cholesterol // Khim. Prirod. Soed.–2010.–N 1.–P. 45–48.
17. Lekar A. V., Vetrova E. V., Borisenko N. I., Yakovishin L. A., Grishkovets V. I. Electrospray ionization mass spectrometry of mixtures of triterpene glycosides with paracetamol // Zhur. Priklad. Spektroskop.–2010.–**77**, N 5.–P. 668–672.
18. Vetrova E. V., Lekar A. V., Yakovishin L. A., Borisenko N. I. Research of complexes of plants triterpene glycosides from *Araliaceae* Juss. with medical products // X Int. workshop on magnetic resonance (spectroscopy, tomography and ecology) (2–7 Mar. 2010, Rostov-on-Don).–Rostov-on-Don, 2010.–P. 29.
19. Shashkov A. S., Grishkovets V. I., Loloyko A. A., Chirva V. Ya. Triterpene glycosides of *Hedera taurica* I. Structure of taurosides E from the leaves of *Hedera taurica* // Khim. Prirod. Soed.–1987.–N 3.–P. 363–366.
20. 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. Soed.–1996.–N 3.–P. 377–383.
21. Anisimov M. M., Chirva V. Ya. About of the biological role of triterpene glycosides // Usp. Sovrem. Biol.–1980.–**6**, N 3.–P. 351–364.
22. Waller G. R., Jurzysta M., Trohne R. L. Z. Root saponins from alfalfa (*Medicago sativa* L.) and their allelopathic activity on weeds and wheat // Allelopathy J.–1995.–**2**, N 1.–P. 21–30.
23. Podolak I., Galanty A., Sobolewska D. Saponins as cytotoxic agents: a review // Phytochem. Rev.–2010.–**9**–P. 425–474.
24. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Sergienko U. I., Korzh E. N. Molecular complexation of triterpene glycosides with L-phenylalanine in water solutions // Sci. Notes Taurida V. I. Vernadsky Nat. Univ., ser. Biol. Chem.–2010.–**23**, N 3.–P. 255–261.
25. Yakovishin L. A., Grishkovets V. I., Epishina N. V., Kurtametov I. S. Molecular complexation of the triterpene glycosides with tryptophan in water solutions // Sci. Notes Taurida V. I. Vernadsky Nat. Univ., ser. Biol. Chem.–2010.–**23**, N 2.–P. 270–275.

UDC 547.918:547.784.2:577.112.37:543.51:581.142

Received 18.02.11